

616.093
Г-18
Серия

945
„НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ
И БИОЛОГИИ“

616.093 Ф
П-18 Д
Х

ВЫПУСК 1

Проф. Н. Ф. ГАМАЛЕЯ

ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ



ГОСМЕДИЗДАТ

МОСКВА-ЛЕНИНГРАД

1930

~~ПЕРЕВІРЕНУ~~

С16.093
Г-18

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ
ВЫПУСК ПЕРВЫЙ

92

Проф. Н. Ф. ГАМАЛЕЯ

611-013
Г-18



ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ

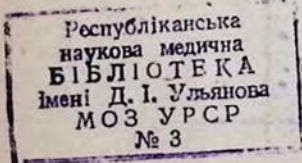
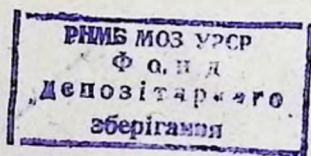
5418

4-12900

4/18



ПЕРЕОБЛІК 1921



Главлит А 78.940.

Заказ № 1651

Тираж 3000

„Интернациональная“ (39) тип. „Мосполиграф“, ул. Скворцова-Степанова, 3



ПРЕДИСЛОВИЕ.

Фильтрующиеся вирусы все более привлекают к себе внимание и интерес исследователей, что обнаруживается в умножающихся посвященных им работах, в специальных обзорах и монографиях о них, в создании отдельных лабораторий для их изучения. Этот возрастающий интерес к фильтрующимся вирусам вызывается не столько обширностью захватываемой ими области всех видов живых существ — бактерий, растений и животных, сколько значением выдвигаемых при изучении их вопросов, относящихся к основным проблемам биологии — свойствам и природе живого вещества.

В высокой степени замечательно, что эти проблемы ставятся в надежде на разрешение — по отношению к вирусам, наименее, казалось бы, из всех микробов доступных изучению, при их невидимости и некультивируемости. Не следует, однако, забывать, что именно вирусы дали два величайших открытия иммунологии — дженеровские прививки от оспы и пастеровские прививки от бешенства. Эта историческая роль вирусов стоит, как я думаю, в связи с тем, что они, будучи доступны только экспериментальному исследованию, обнаруживают вместе с тем несравненное могущество экспериментального метода. Основной недостаток современного состояния учения о фильтрующихся вирусах заключается в разрозненности имеющихся о них сведений. Несмотря на все вышеупомянутые попытки их объединения, весьма ценные знания об отдельных вирусах не систематизированы, вследствие чего приобретения, сделанные по отношению к одному вирусу, не проверяются и не применяются к изучению остальных.

Предлагаемый труд, как и книги Райверса¹ и Одюруа², имеет своей задачей устранить указанный недостаток. С этой целью первая

¹ Rivers — Filterable Viruses, Baltimore, 1928.

² Hauduroy — Les Ultravirus, Paris, 1929.

его часть посвящена отысканию и изложению общих биологических и инфекционных свойств вирусов. Во второй же части описываются отдельные вирусы, как материал для будущих обобщений и систематизации. В интересах исследователей все сообщаемые данные подкреплены библиографическими ссылками.

Приношу свою благодарность А. А. Григорович за сделанные рисунки и Е. Н. Чаплыгиной за алфавитный указатель.

15 февраля 1930 г.

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ВИРУСОВ.

ГЛАВА ПЕРВАЯ.

ОБЛАСТЬ ФИЛЬТРУЮЩИХСЯ ВИРУСОВ.

Открытие фильтрующихся вирусов, вызывающих болезни растений и животных.—Область инфекций с вирусами у бактерий, растений, животных и человека.—Последние открытия в этой области.—Куриная саркома Роуса.—Разногласия относительно ее природы.—Разнообразие мнений о бактериофаге д'Эрелля.—Фильтрующиеся формы туберкулеза и других микробов.—Вирус перипневмонии как прототип фильтрующихся вирусов.—Его морфология, рост и размножение.—Гипотеза о единой природе всех вирусов.

Открытие фильтрующихся вирусов явилось следствием, хотя и отдаленным, работ Пастера о произвольном зарождении. Для получения чистых, т. е. лишенных микробов, но по возможности неизменных органических растворов им была применена фильтрация через изобретенные Шамберланом¹ свечи из фарфора, прокаленного при 1200°. Пропущенные через эти фильтры (или подобные им Беркефельда и др.) жидкости оставались неопределенно долго стерильными и значит не содержали микробов, которые задерживались фильтрацией.

Однако это общее правило задерживания на фильтрах, неизменно оправдывавшееся для сапрофитных бактерий, было нарушено в случаях возбудителей инфекций. Сначала Ивановский (1892) для мозаичной болезни табачных листьев, а затем Лефлер и Фрош (1897) для ящура доказали, что эти инфекции передаются не заключающими видимых микробов фильтрами. Возбудители этих инфекций были названы сначала невидимыми микробами, а затем фильтрующимися вирусами, и это последнее название за ними утвердилось.

С течением времени область фильтрующихся вирусов значительно расширилась. На следующей таблице указаны болезни, приписываемые фильтрующимся вирусам.

¹ Chamberland — C. R. de la Soc. de Biologie, 1882.

Болезни с фильтрующимися вирусами.

Поражаемые организмы	Название инфекции
I. Бактерии	Бактериофагия.
II. Растения	Мозаичные болезни (известны у 167 видов растений). Кроме них: Желтуха персиков. Желтуха астр. Желтуха крыжовника. Ведьмины метлы крыжовника. Розетка пшеницы и еще 17 различных болезней ¹
III. Насекомые	Гнильца пчел. Полиэдровые болезни. Болезни бабочки-капустницы.
IV. Рыбы	Оспа карпов. Эпителиома рыб. Лимфоцитарная болезнь.
V. Птицы	Чума птиц. Заразная эпителиома (оспа птиц) { цыплят голубей. Лейкемия цыплят. Саркома Роуса. Остеохондрома кур. Пситтакоз попугаев.
VI. Млекопитающие:	
а) морские свинки	Чума свинок. Паралич (полиомиелит) свинок. Вирус Ногучи. Вирус подчелюстных желез. Вирус Ионеско-Микаэсти. Миксома кроликов.
б) кролики	Вирус III. Гранулезный конъюнктивит. Оспа кроликов.
в) крысы	Вирус Нови.
г) собаки и кошки	Бешенство. Анемия собак. Чума собак. Бульбарный паралич. Гастроэнтерит кошек. Энцефалит. Менинго-энцефало-миелит. Оспа лошадей. Чума лошадей. Тиф лошадей. Злокачественная анемия. Пустулезный стоматит.
д) лисицы	
е) лошади	
ж) рогатый скот	Ящур { тип А тип В тип С Чума.

¹ См. Kunkel в сборнике Rivers — Filterable Viruses; Baltimore, 1928.

	Вакцина.
	Папулезный стоматит.
	Острый энцефалит.
	Энзоотический энцефалит.
	Агалактия.
з) Овцы и козы	Перипневмония.
	Оспа овец.
	Пустулезный стоматит овец.
	Энзоотический невраксит баранов.
	Пернициозная анемия овец.
	Оспа коз.
и) верблюды	Оспа верблюдов.
к) свиньи	Оспа поросят.
	Чума свиней.
л) обезьяны	Гранулезный конъюнктивит.
м) люди	Оспа.
	Вариолоид.
	Аластрим (Санага и т. п.).
	Ветрянка.
	Герпес-цостер.
	Симптоматический герпес.
	Эпидемический энцефалит.
	Поствакцинальный энцефалит.
	Японский 1924 года.
	Вирус Коричонера.
	Бешенство.
	Австралийская болезнь X.
	Полиомиелит.
	Скарлатина (?).
	Корь.
	Краснуха.
	Свинка (?).
	Грипп (?).
	Папатаччи.
	Денга.
	Желтая лихорадка.

Следует указать, что относительно некоторых из приведенных инфекций фильтруемость не доказана, но по общим свойствам они относятся к вирусам. Так, долгое время не было установлено прохождение через фильтры вируса вакцины, но было известно, что он является модификацией оспенного вируса, который фильтруется. Вопросительным знаком отмечены инфекции, возбудителями коих, по мнению некоторых, являются бактерии.

Сделанный перечень показывает, что область фильтрующихся вирусов громадна и охватывает важнейшие инфекции всех видов живых существ. При таком чрезвычайном распространении фильтрующихся вирусов природа их продолжает оставаться такой же

загадочной, как при первом знакомстве с ними, когда Бейеринк отнес возбудителя табачной мозаики к *contagium vivum fluidum*. Более того, открытия последних лет, расширяя область фильтрующихся вирусов, еще более усложняют вопрос о сущности их.

Пейтон Роус¹ нашел, что веретеноклеточная саркома кур может передаваться здоровым курам высушенным саркоматозным соком, а также его фильтратом через беркефельдовскую свечу. Затем он и его сотрудники обнаружили еще другие злокачественные опухоли кур, вызываемые фильтрующимися вирусами.

Громадное значение этого открытия очевидно. Оно, казалось, открывает новый путь к выяснению этиологии рака, которая оставалась столь таинственной и которая вводилась находкой Роуса в хорошо знакомый класс инфекционных болезней. Это принципиальное значение саркомы Роуса не было допущено без сопротивления. Утверждали, что она — не злокачественная опухоль, а гранулема. Указывали, что в фильтрат, быть может, проскакивают саркоматозные клеточки, которые и размножаются в свежем организме. Но все возражения были опровергнуты, и саркома Роуса осталась представительницей заразной злокачественной опухоли, передающейся фильтрующимся вирусом.

Однако дальнейшее ее изучение повело к затруднениям в понимании природы вызывающего ее вируса. Оказалось, что злокачественная саркома может быть вызвана у кур не только введением саркоматозного материала. Морфи и Ландштейнер² воспроизводили ее, вводя здоровым курам эмульсию куриных зародышей и впрыскивая затем деготь в выросшие эмбрионы. Можно было думать, что саркома у кур появляется от дегтя, как рак у мышей, в результате длительного раздражения. В случае кур, однако, патогенез злокачественного роста иной, как особенно явствует из опытов Карреля³. Каррель также вызывал саркому у кур, вводя им различные вещества — деготь, мышьяк, индол. Получались саркомы, которые прививались в ряде переходов на курах (некоторые были очень злокачественные и вызывали быструю смерть) и которые были способны передаваться лишенными клеточек фильтратами, как и первоначальная саркома Роуса. Затем Каррель нашел, что культивируемые *in vitro* нормальные макрофаги курицы приобретают злокачественность от прибавления фильтрата саркомы Роуса. Они начинают разжижать культурный субстрат, дегенерировать и умирать, но, кроме того, при прививке здоровым курам они вызывают у последних злокачественную

¹ Peyton Rous — Journ. of exp. Med., т. 13, стр. 397, 1911.

² Morphy and Landsteiner — Journ. of exp. Med., т. 41, № 6, 1925.

³ Carrel — Paris Médical, стр. 274, 1928.

саркому. Далее, оказалось возможным искусственно вызвать злокачественность тканевых культур, не прибегая к саркоматозному соку. Как в организме здоровых кур заразная саркома развивается от различных веществ, так и в нормальных культурах макрофагов саркоматозное превращение моноцитов может быть вызвано по опытам А. Фишера¹ действием на них слабых растворов пяти-окиси мышьяка. Такие культуры ведут при прививке курам к прогрессивному саркоматозу, а Каррель нашел, что и фишеровская саркома передается фильтрами².

Эти опыты вызвали сомнение в живой природе саркоматозного вируса (Гамалея — Основы иммунологии, стр. 286—295, 1928). Каррель приходит к выводу, что появление агента Роуса и веретеночечной саркомы есть своеобразная реакция кур на такие несходные вещества, как мышьяк и индол, подобно тому, как обычное воспаление есть единая реакция организма на разнообразнейшие вредности — кремнекислый натрий, золотистый стафилококк и терпентин. Затем Морфи сообщил³, что агент опухоли Роуса осаждается электродиализом у положительного полюса, что он может быть повторно осажден и растворен, не теряя своей опухолообразовательной способности, и что он имеет все свойства нуклеоальбуминов. Кроме того, Морфи выделил из нормальных семенных желез петухов вещество, дающее злокачественную саркому у 90% привитых здоровых кур.

Приведенные опыты способны были поколебать мнение о живой природе саркоматозного фильтрующегося вируса. Если клетки саркомы возникают из нормальных в организме курицы или в тканевых культурах без внесения вируса, а под влиянием стерильных веществ (мышьяка и пр.), то надо допустить, что саркоматозный вирус существует в здоровых клеточках в скрытом состоянии, или же что его совсем нет, а саркоматозное превращение вызывается действием химических продуктов, возрождающихся в саркоматозных клеточках.

Первое предположение может опираться на многие хорошо установленные факты скрытого нахождения разнообразных микробов в животном организме. Так например, заражение крыс бартонелами часто может быть обнаружено только после вырезывания у них селезенки. Еще большее значение имеют опыты Олицкого и Лонга⁴ с вакциной и Олицкого, Родса и Лонга⁵ с полиомиелитом. Эти опыты показали, что скрытый вирус вакцины может быть открыт при по-

¹ Fischer — C. R. de la Soc. de Biol., т. 94, 1926.

² Soc. de Biol., т. 96, стр. 1121, 1927.

³ Presse Médicale, № 72, 8/XII 1928.

⁴ Olitzky and Long — Journ. of exp. Med., т. 50, стр. 263, 1929.

⁵ Journ. of exp. Med., т. 50, стр. 273, 1929.

средстве катафореза у иммунного кролика через 114 и 133 дня после заражения. Точно так же при полиомиелите у обезьяны, которая выздоровела после заражения и мозг которой через 23 дня после инфекции не заразителен до катафореза, он вызывает заболевание полиомиелитом другой обезьяны, будучи перенесен катафорезом на положительный полюс. Катафорез, таким образом, является новым методом, при помощи которого удастся обнаружить присутствие находящихся в скрытом и связанном (антителами) состоянии вирусов. Применение его для обнаружения саркоматозного вируса поможет решить вопрос о природе последнего.

С другой стороны, существование химических веществ, самовозрождающихся в продуктах вызываемой ими реакции, весьма возможно, но пока недостаточно солидно установлено. Много лет назад я нашел, что осаждаемые уксусной кислотой и растворимые в слабой щелочи (аммиак) продукты растворения сибиреязвенных бацилл энергично в присутствии хлороформа растворяют живых свежих бактерий и снова получают в результате этого растворения, которое, таким образом, может многократно повторяться (Основы общей бактериологии, стр. 129—140, 1899). Но эти опыты до сих пор не подтверждены.

Следует прибавить, что повторение другими учеными вышеприведенных опытов Карреля, Фишера и Морфи, возбуждающих сомнение в живой природе саркоматозного вируса, приводит к отрицательным результатам, вследствие чего высказывается предположение о допущенных в этих опытах ошибках (недостаточная стерилизация посуды)¹.

Что касается химических исследований Морфи, то даже если бы они и подтвердились, в них все-таки нельзя видеть опровержения живой природы саркоматозного вируса. Фильтрующиеся вирусы часто зависят в своих реакциях от веществ, с которыми они связаны. Так, вирус ящура отличается чрезвычайной резистентностью по отношению к химическим веществам. Он в течение пяти месяцев сохраняет активность в однопроцентном растворе фенола. Он при осаждении 70—75% спиртом остается 2—3 дня живым в высушенном осадке. Он в течение трех месяцев выдерживает насыщение хлористым натрием, серноокислыми натрием и магнием. Он сопротивляется действию фтористого натрия, толуола, фенола, лизола, перекиси водорода, хлора, йода, хлорпикрина, хлороформа, эфира, ацетона в концентрациях, быстро убивающих обыкновенных бактерий. По исследованиям Олицкого² эта сопротивляемость зависит от того, что перечисленные вещества коагулируют белки, которые обвола-

¹ Begg and Cramer — *Lancet.*, II, стр. 677, 1929.

² Rivers — *Filterable Viruses*, стр. 210, 1928.

квивают вирус и предохраняют его от действия реактивов. Если же предупредить коагуляцию (например, посредством слабого раствора щелочи), то вирус ящура оказывается не более выносливым, чем, например, стафилококк.

Итак, мы видели, что, несмотря на все особенности патогенеза саркомы Роуса, ее фильтрующий вирус должен быть скорее всего отнесен к живым микробам.

Еще большие затруднения представляет определение природы открытого д'Эреллем бактериофага. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, до сих пор существует большое разногласие мнений, ни одно из коих не может быть доказано.

Подробный анализ явлений бактериофагии был сделан недавно Бронфенбреннером¹. Он перечисляет различные воззрения на механизм лизиса бактерий при посредстве фага. Большинство не видят в нем ультрамикроба. Многие думают, что два свойства фага — его регенерация и уничтожение видимого роста бактерий — зависят от нарушения нормального метаболизма бактерий и накопления их продуктов, которые снова извращают метаболизм и ведут к автолизу бактерий. Упомянутые продукты действуют как ферменты или гормоны или же видоизменяют хромозомы бактерий и т. п. Все эти гипотезы не имеют под собой достаточной фактической подкладки.

Некоторый свет на вопрос о способе действия фагов бросают следующие наблюдения.

Как нашел Бронфенбреннер, фаг диффундирует через агар даже при температуре в 4°, когда бактерии не размножаются (рис. 1). Увеличение количества фагов совпадает не с растворением бактерий, а с их размножением. Перед лизисом и исчезновением бактерии разбухают и утолщаются (рис. 2). Указание д'Эрелля, что растворению бактерий предшествует проникновение в них мельчайших шариков — фагов, не могло быть никем подтверждено.

На II съезде микробиологов в 1930 г. Ермольева сообщила, что ей удалось очистить фагов катафорезом и получить их в несодержащем белка растворе. Несколько даже раз она добыла фага из бактерий, убитых тимолом и нагреванием в сахарозе при 63°. Этот последний факт — в случае подтверждения — явился бы сильным аргументом для трактования фага, как неживого химического вещества. На том же съезде Штуцер излагал гипотезу, по которой фаг является существенной составной частью во всех бактериях наряду с белком, липоидом и углеводом.

¹ Bronfenbrenner у Rivers, I. c., стр. 373, а также Jordan and Falk — The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology, стр. 525, 1928 и приложение к «Профилактик. мед.», 1928.

Он основывался, вероятно, на Гедли¹, который считает бактериофага фильтрующей стадией бактерий, вызывающей путем оплодотворения свежих бактерий их переход в ту же фазу. Сходная гипотеза была предложена мною («Профилактик. мед.», июль 1925, стр. 28).

Как бы то ни было, пока нет возможности достаточно определенно высказаться о природе бактериофага. Есть ли это паразитический ультрамикроб, или регенерирующее растворяющее бактерий вещество, или, наконец, просто переход бактерий в невидимую и филь-



Рис. 1. Растворение фагом бактерий через агар.



Рис. 2. Растворение бактерий фагом.

трующуюся фазу? В пользу последнего толкования могут быть приведены недавно открытые фильтрующиеся формы обыкновенных бактерий.

Давно указывалось, что некоторые очень мелкие и подвижные бактерии, как например, некоторые водные вибрионы, могут проходить через фильтры. Такая же способность отмечалась для особых стадий развития трипанозом и спирохет. Последние же годы принесли данные о фильтруемости многих обычно задерживаемых фильтрами бактерий.

Особенное значение эти фильтрующиеся стадии приобрели по отношению к туберкулезному бацилле. Впервые на них было указано Фонтесом. Он фильтровал казеозный гной через свечу Беркефельда и привил его свинке. У нее не было шанкра на месте прививки, но припухли лимфатические железы. На вскрытии свинки ни туберку-

¹ Hadley — Journ. Inf. Dileade, Dis la ses, т. 40, стр. 1, 1927.

лезных поражений, ни бацилл не было найдено, но селезенка ее, привитая второй свинке, вызвала у последней легочный туберкулез с бациллами в легких.

Только много лет спустя фильтруемость туберкулезных бацилл была подтверждена Водремером (1923), Вальтисом, Тогуновой и многими другими. Однако не все исследователи могли обнаружить эту фильтруемость.

Замечательно, что свинки, зараженные туберкулезными филътратами (из туберкулезных культур, гноя и органов), никогда не заболевают классической формой туберкулеза: шанкром на месте прививки, прогрессивным набуханием желез, последовательным поражением селезенки, печени, легких. Обыкновенно у них не наблюдается патологоанатомических признаков туберкулеза и не находят бацилл, и только прививка их органов свежим свинкам устанавливает наличие туберкулезной инфекции. Другим доказательством служит туберкулиновая реакция, которая, однако, появляется поздно и держится короткое время.

Существование проходящих через филътры туберкулезных возбудителей подняло вопрос о возможности их проникновения через плаценту от матери зародышу. Опыты Кальметта с сотрудниками¹ принесли экспериментальное (на свинках) подтверждение этой возможности. Вскоре после этого эти ученые описали клинические случаи перехода бацилл (обыкновенно в филътрирующей форме) от туберкулезных матерей к зародышам, мертворожденным и новорожденным. При этом часто их влияние выражается в понижении питания и кахектизации при отсутствии туберкулезных поражений. Наличие туберкулезной инфекции доказывается в таких случаях положительным результатом прививки свинкам органов трупов. Нет сомнения, что эти факты бросают новый свет на вопрос о наследственности туберкулеза.

Еще и другие бактерии способны существовать в филътрирующихся формах.

Как общее правило, бактериофагные лизаты — дизентерийной бактерии, стафилококка и др. — пропущенные через свечу Шамберлана и оставленные при комнатной температуре, через некоторое время мутнеют вследствие размножения в них соответственных бактерий. Однако полученные таким образом культуры часто значительно отличаются от первоначальных.

Но и помимо бактериофагии удается обнаружить филътрирующиеся формы различных бактерий. Так, были найдены филътрирующиеся формы стрептококков, дифтерийных бацилл и т. д.

¹ Calmette, Valtis, Negre et Boquet — C. R. Acad. Sc., т. 183, стр. 323, 1926, а также Арлоана и Дюфур (Arloing et Dufourt — C. R. Acad. Sc., т. 181, 3 XI 1925).

Описанные фильтрующиеся формы бактерий обычно считаются совершенно отличными от фильтрующихся вирусов, что отражается и в их номенклатуре. Так, первых называют протобактериями и артро-микробами и противопоставляют ультравирусам или инфрамикробам.

Я думаю, однако, что отличия этих двух классов микробов не так велики и сглаживаются, благодаря существованию промежуточных и переходных форм. Так как этот вопрос имеет большое значение для суждения о природе фильтрующихся вирусов, то на нем надлежит остановиться.

Микроб перипневмонии представляется мне именно такой переходной формой. Он имеет все свойства фильтрующегося вируса. Но он является единственным вирусом, полученным в чистой культуре на неживой среде, и в настоящее время относится к бактериям (Райверс I. с., стр. 5; Одюруа, I. с., стр. 303). Ввиду его ничтожных размеров его морфология и развитие долго не могли быть определены. Но недавно это удалось сделать Новаку¹ при употреблении энергичной протравы. Развитие этого вируса представляется в следующем виде (рис. 3). Вначале он появляется, как комоч протоплазмы — элементарное тельце, — образующий почки. Эти почки вытягиваются в нити мицелля, ветвящегося и образующего причудливые формы. Внутри их появляются резко окрашивающиеся зернышки, а также кольца. Мицеллярные нити окрашиваются частью сильно и частью слабо; сильно окрашенные части сливаются между собой и образуют скопления и шары. Затем мицеллярная сеть распадается на кусочки и превращается в мелкие шарики — элементарные тельца, которые снова почкуются. Микроб в некоторых стадиях своего развития представляется массивным комком полужидкой густой протоплазмы гомогенного строения. Новак называет его *Mycoplasma peripneumoniae*.

К вирусу перипневмонии приближается, повидимому, микроб заразной агалактии овец и коз (см. Одюруа, I. с., стр. 309). Он также фильтруется и получен в культурах, где при окраске по Гимза представляется в форме спирохет, вибрионов и колец.

Нельзя не видеть большого сходства описанных форм микробов перипневмонии с полученными под влиянием солей лития своеобразными изменениями различных бацилл и вибрионов (рис. 4). Эти опыты с литием (Осн. иммун., стр. 167 и 170) доказывают, что бактерии способны превращаться в комки протоплазмы, принимающие затем самые причудливые формы: ветвистые, шары, кольца и т. д. В высокой степени вероятно, что в течение этого процесса они могут также расщепляться на субмикроскопические тельца, которые способны проходить через фильтры.

¹ Nowak — Ann. Past., т. 43, стр. 1330, 1929.

Класс фильтрующихся вирусов лежит, таким образом, на границе жизни. Вирус перипневмонии, способный к самостоятельному размножению на искусственной питательной среде, тесно примыкает

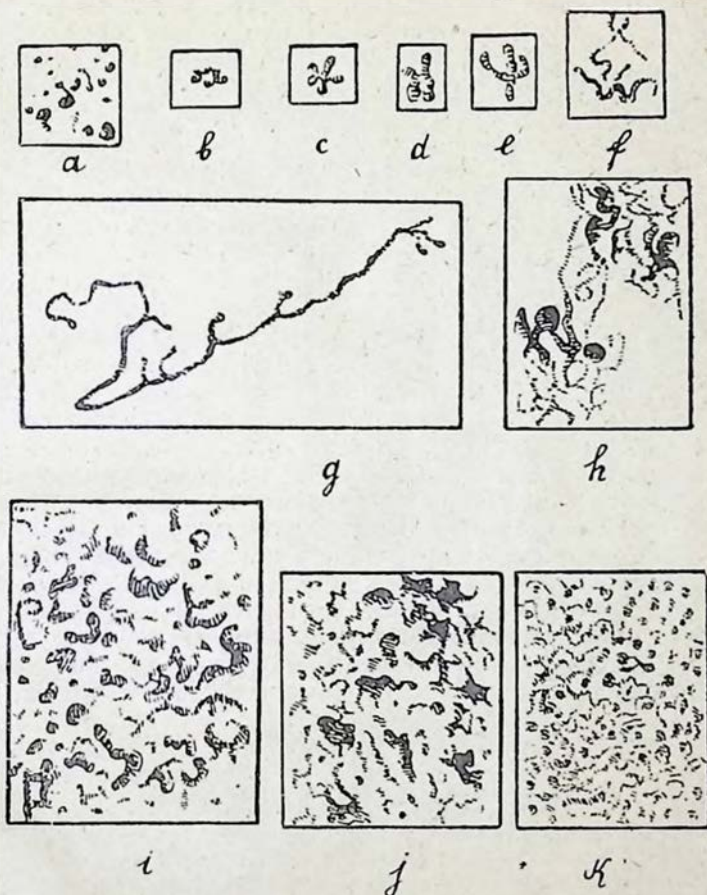


Рис. 3. Развитие вируса перипневмонии.

к обычным микробам. Саркоматозный же вирус и в особенности бактериофаг близки по свойству к активным химическим веществам, каковы ферменты, бактериолизины, лизоцим. Между этими крайностями располагаются остальные вирусы, приближаясь к тому или

другому пределу. Они имеют все атрибуты живых существ: ассимиляцию, размножение и изменчивость. Но эти свойства могут быть им приданы заключающими их клеточками. Бойкотт¹ видит в вирусах



Рис. 4. Действие лития на бактерии.

переход от живого к мертвому. Скорее, быть может, на них следует смотреть, как на прогрессивное преобразование мертвого, т. е. активного химического вещества, в живое. Можно предположить, что вирус герпеса, как вирус саркомы, как бактериофаг, не предсуществует в здоровых клеточках, а отщепляется или создается в них под влиянием определенных воздействий, как могут продуцироваться новые энзимы и токсины.

Этот вновь созданный агент накапливается иногда в результате и в продуктах своей работы.

Так, лизоцим увеличивается, по некоторым данным, в количестве, растворяя бактерий. Приобретая дальнейшую самостоятельность, этот агент может, наконец, превратиться в фильтрующий вирус и даже в независимого микроба.

Если вышеизложенный взгляд есть только гипотеза, то уже возможность поставить и проверить ее вполне объясняет всю привлекательность исследований в области фильтрующихся вирусов.

Сходную точку зрения высказывает Дмитриев в пробной лекции о фильтрующихся вирусах на получение звания приват-доцента (февраль 1929).

ГЛАВА ВТОРАЯ.

МОРФОЛОГИЯ ВИРУСОВ.

Фильтруемость вирусов. — Виды фильтров. — Условия фильтруемости. — Ультрафильтры. — Электро-ультрафильтрация. — Ацидоиды и базоиды. — Адсорбция вирусов. — Значение электрического заряда. — Определения величины вирусов. — Дифференциальное центрифугирование. — Микроскопическое исследование вирусов. — Внутриклеточные включения. — Их различная локализация. — Мнения об их природе. — Полиэдры и вирусные болезни насекомых. — Общие свойства включений. — Их специфичность.

Хотя фильтруемость явилась средством выделения вирусов в особый класс микробов, но самый процесс фильтрации долго оставался

¹ Boycott-Lancet, II, стр. 817, 1928.

недостаточно изученным. Как указано (стр. 5), Шамберлан был первым, приготовившим удовлетворительно задерживающие бактерии фарфоровые фильтры. В настоящее время употребляются следующие их типы.

L 1 — пропускает всех микробов.

L 1 bis и L 2 — задерживает крупных и пропускает самых мелких.

L 3 — задерживает даже споры столбняка.

Затем L 5, L 7, L 9, L 11 и L 13 имеют все более и более мелкие поры.

Фильтры из инфузориевой земли Беркефельда имеются трех типов: N, V и W. Величина их пор:

W — около 3—4 μ (микронов)

N — » 5—7 μ »

V — » 8—12 μ »

Кроме того, существуют фильтры Мандлера (из смеси инфузориевой земли, асбеста и гипса), Зейца (из асбеста), Кремера (из гипса) и т. д.

В последнее время особенное распространение получили ультрафильтры из коллодия, которые имеют свойство задерживать находящиеся в коллоидальном растворе вещества. Коллодийные фильтры могут быть приготовлены любой порозности и имеют форму мешочков или пластинок, лежащих на продырявленных дисках (см. Одюруа, 1. с., стр. 199).

Интересные опыты ультрафильтрации чрез коллодийные фильтры вирусов невравакцины, герпеса и бешенства были сделаны Дмитриевым и Чернохвостовым (печатается). Фильтруемость этих вирусов (суспензия в физиологическом растворе) соответствует проходимости ультрафильтров для протеинов сыворотки крови и мозгового, но превосходит фильтруемость гемоглобина и алексина. Невравакцина фильтруется легче герпеса и тем более легче бешенства. Эти результаты подтверждают в общем работу Левадити и Николо 1.

Для изучения вирусов применяется также электро-ультрафильтрация. Электродиализом называется пропускание тока высокого напряжения через желатину, заключенную в пергаментную перепонку, которая погружена в дистиллированную воду. Бехгольд (см. Мюдд, 1. с., стр. 61) и Бронфенбрэннер (ibid.) соединили электродиализ с ультрафильтрацией, что оказалось лучшим средством для удаления электролитов из коллоидальных препаратов. Замечательные результаты этот метод дал при изучении катафореза вирусов (стр. 10).

¹ Levaditi et Nicolau — Ac. d. Sc. 1. 176, стр. 717, 1923.

Порозность фильтров определяется по количеству пропускаемой воды, а также по сравнению с величиной частиц задерживаемых ими различных веществ. Эта величина указана для следующих коллоидальных растворов, расположенных в порядке ее уменьшения:

Берлинская синька
Коллоидальная плазма
Гидрокись железа
Коллоидальное золото—40 μ (микромикронов)
Коллоидальная окись висмута
Колларголь—20 μ
1% раствор гемоглобина 2—5 μ .

Фильтруемость однако зависит не только от величины пор в фильтрах, но и от адсорбции фильтрами, а эта последняя — от материала, из коего сделаны фильтры, от состава и реакции фильтруемой жидкости.

Фильтры Шамберлана, Беркефельда и асбестовые состоят из силикатов, которые имеют в водном растворе отрицательный электрический заряд и называются ацидоидами. Гипс имеет положительный заряд по отношению к водным растворам и принадлежит к базоидам. Ацидоиды состояются из солей растворимых металлических катионов с нерастворимыми силикатными анионами; последние электро-негативны и образуют солеобразные соединения с катионами красок. Они, поэтому, поглощают щелочные краски (сафранин, метилен-блау) и пропускают кислые (эозин). Базоиды действуют противоположно.

Что касается белков, ферментов, токсинов и вирусов, то они легче фильтруются в слабо щелочных растворах, чем в кислых. Это объясняется амфотерными свойствами протеинов, которые в растворах, более щелочных, чем их изоэлектрическая точка, диссоциируются в форме анионов, а в кислых — в виде катионов. Вирусы же, вероятно, разделяют свойства белков, с которыми они соединены.

Очень часто вирусы (вакцины и др.) не проходят через фильтры, будучи взвешены в физиологическом растворе, и фильтруются, находясь в бульоне. Последний, вообще, способствует прохождению веществ через фильтры. Так, по Гринеллю¹ продиоизус и снъка Виктория проходят через свечу Беркефельда, только если они эмульгированы в бульоне. Это способствующее фильтрации вещество имеется в щелочном экстракте бычьего сердца, в клеточках дрожжей, в эритроцитах. Оно осаждается при $pH=4,6$; растворимо в 80% алкоголе, нерастворимо в абсолютном алкоголе и в эфире.

¹ Grinell — Journ. Bact., т. 18, стр. 175, 1929.

Как оно действует, изменяя ли электрический заряд суспенсированных частиц, или же изолируя последние от контакта и адсорбции стенками фильтров?

Вирусы отличаются способностью легко адсорбироваться. Валле и Карре¹ систематически изучили адсорбцию вируса ящура. Они нашли, что при смещении его с красными кровяными шариками он так сильно приклеивается к ним, что не может быть удален повторным их промыванием, так что при впрыскивании их корове они вызывают заболевание. Точно так же он адсорбируется стафилококками, которые становятся вирулентными и вызывают у коровы ящур. Вирус этот адсорбируется также инертными веществами — каолином, животным углем, убитыми микробами. Это, однако, не подтверждено Олицким (Райверс, I. c., стр. 212). Гильдмейстер и Герцберг² адсорбировали бактериофага инфузориевой землей и затем элюировали его из нее подщелоченной аммиаком водой. Интересно, что по исследованиям Люиса и Андервонта³ вирусы вакцины и оспы кур адсорбируются измельченными фильтрами Беркефельда, каолином и животным углем, а вирус саркомы Роуса адсорбируется не силикатами, но гидратом алюминия.

Электрический заряд вируса ящура положительный и его изоэлектрическая точка стоит высоко — при $pH=8$. Этим он отличается от обыкновенных бактерий, которые несут электроотрицательный заряд и имеют более низкую изоэлектрическую точку. Однако спирохеты (кроме сифилитической) и многие трипаномы несут электроположительный заряд, а из белков фибрин и глиадин обладают высокой изоэлектрической точкой.

Явления адсорбции могут, таким образом, изменять фильтруемость вирусов, которая, следовательно, зависит не только от их величины. С другой стороны, прохождение через определенной величины поры фильтров не дает точного определения величины вирусов, так как последние не получены в совершенно чистом виде. Поэтому, нельзя утверждать, что фильтруется чистый вирус, а не связанный с агрегатами протеина или распадом клеток. Определения величины вирусов очень приблизительны. По д'Эреллю и Одюруа (I. c., стр. 215) фак, ящур, герпес, бешенство, энцефалит, вакцина имеют вирусы величиною от 20 до 30 μ (микромикронов, т. е. тысячной части микрона или миллионной миллиметра); мозаичный вирус несколько больше — от 30 до 36 μ , а самый маленький из всех — вирус птичьей чумы — всего 5 μ . Интересно сравнить величины видимых и невидимых микробов, представленные на следующей таблице (Одюруа, стр. 216).

¹ Vallée et Carré — C. R. Acad. Sc., т. 172, стр. 185, 1920.

² Hildemeister und Herzberg, см. Hauduroy, I. c., стр. 187.

³ Lewis and Anderwont, см. Mudd y Rivers, I. c., стр. 58.

Б. Пиоцианеус	от	4000 до 6000 $\mu\mu$
Бакт. столбняка	»	2000 до 4000 »
Бакт. туберкулеза	»	1000 до 3000 »
Стафилококк	»	1000 $\mu\mu$
Заразный моллюск	»	500 »
Мелитензис	»	300 до 400 $\mu\mu$
Риккетсия	»	300 $\mu\mu$
Вирус перипневмонии	»	200 »
Пневмоцистис	»	150 до 300 »
Хламидозои (первичные тельца)	»	100 до 250 »

Однако указанные в предыдущем размеры вирусов определяются другими исследователями иными. Так, Бехгольд и Вилла (Райверс, стр. 11) дают размеры фага более 35 $\mu\mu$ и менее 200 $\mu\mu$. Дюггар и Каррер (там же) полагают, что вирус табачной мозаики имеет такую же величину, как коллоидальная частица свежего однопроцентного раствора гемоглобина — 30 $\mu\mu$. Цинссер и Танс (там же) считают, что вирусы саркомы Роуса, герпеса и фаг более 20 $\mu\mu$ и менее 100 $\mu\mu$. Но существуют разногласия даже относительно величины молекул кристаллического яичного белка и кристаллического гемоглобина. Так, Бехгольд указывает, что агрегат 50 молекул яичного белка более 4 $\mu\mu$ и менее 10 $\mu\mu$ в диаметре. А по дю-Нуи (там же) одна молекула яичного белка имеет 4,1 $\mu\mu$ в диаметре. Если так трудно определить величину сравнительно чистых кристаллических веществ, то как можно надеяться установить величину вирусов, которые не получены в чистом виде? Райверс (стр. 12) приходит к выводу, что многие вирусы, вероятно, настолько велики, что могут существовать в живом состоянии, и что другие, вероятно, настолько малы, что подтверждают мнение тех, которые утверждают, что они не живые. Пробовали выделять вирусы центрифугированием. Так, Мак-Каллум и Оппенгеймер применили для определения возбудителя вакцины дифференциальное центрифугирование. Приготовив из смеси глицерина с водой среды различной плотности — от 1,11 до 1,16, они центрифугировали в них детрит и убедились путем опытов на животных, что возбудитель вакцины имеет удельный вес, равный 1,12—1,13. Очистив таким образом вирус, они нашли, что он состоит из мельчайших круглых телец, располагающихся часто рядами и окрашивающихся карболовым фуксином и гимзой.

Обыкновенным центрифугированием удается осадить фага и рибический вирус. Вирусы ящура, герпеса и энцефалита не осаждаются. Но к ним еще не были применены ни дифференциальное центрифугирование, ни очень мощные технические центрофуги (40—50 тысяч оборотов в минуту).

Фильтрующиеся вирусы настолько малы, что невидимы при обычном микроскопическом исследовании. Это объясняется тем, что наи-

более короткие световые волны, различаемые глазом, имеют длину волны около 300 μ . Пробовали фотографировать вирусы при помощи ультрафиолетовых лучей (длина волны—30 μ), но пока не получили удовлетворительных результатов. Бехгольд¹ изобрел способ увеличения объема вирусов. Он обрабатывает их хлористым золотом, которое ими адсорбируется. После удаления избытка хлористого золота готовится препарат на стекле и фламбируется для восстановления металлического золота. Затем производится вторичная протрава посредством формальдегида и промывание железистосинеродистым калием, который оставляет только соединенное с вирусом золото. Затем препарат рассматривается в ультрамикроскопе. Этим способом Бехгольд определил, как выше указано, величину фага — $> 35 \mu$ и $< 100 \mu$.

При усиленной окраске — особенно при помощи протравы Леффлера — удается сделать видимыми некоторые из вирусов. Так, Пашен² нашел при оспенной вакцине мельчайшие шарики, так называемые элементарные тельца (рис. 5). Они имеют круглую форму, иногда состоят из двух шариков, соединенных перетяжкой в виде гантелей. Боррель³ подтвердил присутствие пашеновских телец при вакцине, описав их в виде правильных кружков, расположенных иногда диплококками и короткими цепочками. Тем же способом при помощи протравы Боррель окрасил фагов и вирус контагиозного моллюска. Фаг представляется в виде совершенно однородных грануляций, отличающихся своей однообразной величиной от бактериального распада.

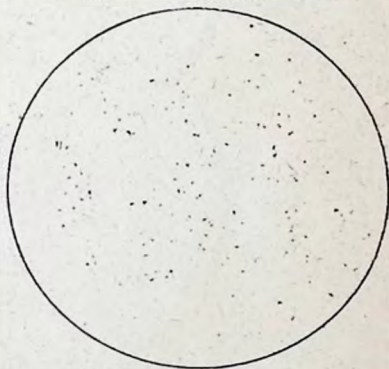


Рис. 5. Тельца Пашена.

Мы уже видели (стр. 14), что тот же принцип окраски позволяет проследить развитие микроба перипневмонии.

Замечательнейшей особенностью многих фильтрующихся вирусов является их способность вызывать развитие крупных внутриклеточных включений в поражаемых тканях. Эти включения могут находиться в плазме, в ядре или в них обоих. Соответственно этому они и классифицируются.

¹ Zbl. Bakt., Orig., т. 97, стр. 162, 1926.

² Paschen — Münch. Med. Woch., стр. 2391, 1906.

³ Borrel — CR. Soc. Biol., т. 92, стр. 1248, 1925.

Протоплазматические включения	{ Вакцина. Овечья оспа. Бешенство. Контагиозный моллюск. Миксоматоз кроликов. Лимфоцитоз рыб. Контагиозная эпителиома (куринная оспа).
Ядерные включения	{ Мозаичные болезни. Герпес. Варицелла. Вирус III. Слюнной вирус (морских свинок). Грудная болезнь лошадей. Болезнь Борна лошадей. Ящур. Пузырчатый стоматит. Полиэрозные болезни.
Плазматические и ядерные включения	{ Оспа. Паравакцина.
Включения сомнительной природы	{ Бородавки. Слизистые папулы. Псориаз. Оспа карпов. Чума свиней. Эпидемический энцефалит. Чума собак. Чума кур. Болезнь кур в Нигерии. Тельца Курлова. Тельца Тодда. Южно-африканская болезнь лошадей.

Относительно природы этих включений имеется три мнения. Первые ученые, открывшие их, считали их паразитами. Так, Негри назвал включения при бешенстве *Neurorhynchus hydrophobiae*, а Гуарниери вакцинные включения — *Cytorhynchus vaccinae* и *variolaе*.

Затем Провачек¹ высказал иной взгляд на эти образования. Они, по его мнению, являются не паразитами, но результатом реакции пораженных клеточек на возбудителей. Реакция эта заключается в выделении клеточками веществ, обволакивающих и окутывающих паразитов. Последние оказываются прикрытыми этим продуктом реакции, как бы плащом или хламидой. Поэтому Провачек назвал возбудителей включений хламидозоями, а голых возбудителей, проходящих через фильтры, элементарными тельцами.

Наконец, представители третьего взгляда думают, что включения не являются ни особыми паразитами, ни сочетанием ультрамик-

¹ Prowazek — Arch. Protistenkunde, т. 10, стр. 336, 1907.

робов с клеточными веществами, а просто продуктами реакции клетки в ответ на раздражение, вызванное вирусами. При этом они опираются на следующие соображения. Во-первых, замечательно отсутствие разнородности со стороны включений. При старательном цитологическом анализе, многие включения представляются аморфными и совершенно лишенными видимой внутренней организации, другие же состоят из различных частей, не похожих на какие бы то ни было организмы. Во-вторых, не все считают живыми вирусами элементарные тельца, находимые в вирулентных жидкостях. Известно, насколько белки и другие мелкораздробленные вещества имитируют своим видом микробов. До сих пор, однако, имеются приверженцы всех трех перечисленных теорий. Так недавно еще указывалось, что тельца Негри являются панспораблами микроспоридий.

Подробное описание включений¹ приводит к следующим общим выводам.

1. Точная химическая природа включений неизвестна. Тельца Гуарниери



Рис. 6. Мертвые монашенки.



Рис. 7. Полиэдры в распаде тканей.

растворимы в слабой уксусной кислоте, что указывает на белковый состав. Но они не дают Миллоновой реакции. Вообще, однако, химические исследования включений крайне недостаточны. Единственное исключение представляют фильтрующиеся вирусы насекомых, при которых включения могут быть выделены в чистом виде и подвергнуты химическому исследованию. Это, именно, так называемые полиэдровые инфекции². Они поражают только гусеничные и личиночные стадии некоторых видов перепончатокрылых. Более тщательно эти инфекции изучены на шелковичном черве, монашенке и цыганке. У шелковичных червей полиэдровая болезнь носит на-

¹ Cowdry y Rivers, l. c., стр. 142.

² См.—Glaser y Rivers, l. c., стр. 301.

звание желтухи или ожирения. Шелковичные черви покрываются перед смертью лимонно-желтыми пятнами, делаются вялыми, перестают есть; кожа принимает желтый блестящий вид. Заболевшие монашенки стремятся к вершине деревьев, где погибают в громадных количествах, оставаясь прикрепленными к коре (рис. 6). Кровь больных гусениц приобретает белый или коричневый цвет вместо нормального желтого. Через несколько часов после смерти все ткани дезорганизируются и разжижаются. При микроскопическом исследовании жидкости из тела мертвых гусениц обнаруживаются элементы распавшихся тканей и мириады полиэдров (рис. 7).

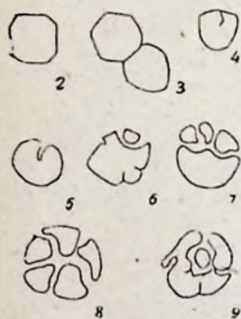


Рис. 8. Различные формы полиэдров.

Полиэдры шелковичных червей имеют в среднем от 3 до 5 μ в диаметре, но доходят и до 15 μ , начиная с 0,5 μ . Их формы варьируют. У шелковичных червей они имеют по 5, 6, 7, 8 и более фасеток (рис. 8). Иногда они состоят из концентрических слоев, напоминая крахмальные зерна. Центральное их ядро отличается более твердой консистенцией. Полиэдры легко раскалываются на обломки. Они трудно окрашиваются, растворимы в крепких кислотах и слабых щелочах, а также в трипсине и пепсине. Они дают все красящие реакции белков.



Рис. 9. Ядро наполненное полиэдрами.

Возникновение полиэдров хорошо изучено и представляет большой интерес. Они появляются внутри ядер клеточек кровяных, жировой и других тканей. Первое проявление заболевания клетки выражается в слиянии зернышек хроматина и нуклеоль. Вследствие этого образуются крупные хроматофильные массы, усеянные мелкими зернышками хроматина. Внутри светлого пространства, освобожденного слиянием ядерного материала, окраска по Гимза обнаруживает присутствие мельчайших зернышек. Затем, там же появляются очень мелкие полиэдры, которые постепенно вырастают, вполне заполняя ядро и распирая его оболочку до громадных размеров, причем хроматиновые массы исчезают (рис. 9).

Кровь больных червей заразительна даже при миллионном разведении. Беркефельдовские фильтраты также передают инфекцию. Следовательно, полиэдровая болезнь вызывается фильтрующимся вирусом. Но полиэдры, будучи тяжелее воды, легко могут быть изолированы центрифугированием и отмыты от всех других составных частей соков животного. Опыт показывает, что промытые таким образом полиэдры и их обломки не заключают в себе вируса: Быть мо-

жет, однако, вирус в них уже уничтожен или только связан продуктами ядерной реакции и мог бы быть в последнем случае обнаружен катафорезом (стр. 10).

Чтобы не возвращаться более к насекомым, укажем, что кроме полиэдровых у них имеются и другие инфекции, обусловленные фильтрующимися вирусами—гнильца пчел, болезни гусениц капустницы. При них также находят такие включения — в протоплазме при гнильце, а у капустницы и в протоплазме и ядре.

Вирусные болезни насекомых представляют большой экономический интерес в двойном отношении. Они, с одной стороны, наносят вред таким полезным насекомым, как пчелы и шелковичные черви. Но, с другой стороны, полиэдровые инфекции уничтожают паразитов лесов (монашенку и цыганку) в размерах, далеко превышающих все, что могут сделать все вместе—их естественные враги и человеческие усилия.

2. Во многих случаях следы материала, служащего для образования включений, имеются в клеточках раньше действия на них вируса. Это отмечается для ядерных включений при герпесе, для телец вакцины, бешенства и др. Во всяком случае, не бывает включений, образованных вхождением извне вещества при отсутствии структурной клеточной реакции.

3. Не существует определенного отношения включений к каким-либо составным частям клеточек, как, например, к митохондриям или аппарату Голджи. Они образуются в основном в веществе плазмы или ядра.

4. Мало известно об изменении деятельности клеток под влиянием вирусов. В некоторых случаях обнаруживается цитолитическое или цитокINETическое действие вирусов. Так, иногда, клеточки увеличиваются в размерах, часто при амитотическом делении ядра. Они растут и наполняются жидкостью. Это явление называется баллонизирующей дегенерацией. Затем клеточки умирают и распадаются. Этот процесс называется колликвацией. Получается впечатление двух действующих на клеточку влияний — одного, возбуждающего клеточку, и другого, разрушающего ее. При различных инфекциях более выражен тот или другой процесс. Варицелла, ящур, герпес, оспа и бактериофагия (рис. 2) — болезни, где преобладают деструктивные влияния. Саркома Роуса, заразная эпителиома, куриная лейкемия, бородавки обнаруживают цитокINETические, стимулирующие влияния. Замечательный пример вырастания клетки под влиянием вируса представляет лимфоцитоз рыб. Здесь клетка увеличивается от 5 μ до 500 μ (рис. 10). Эти размеры могли бы позволить исследовать заразность и другие свойства внутриклеточного сока.

5. Какие изменения испытывают включения внутри клеточек? Они, как указано, вырастают и при этом изменяются в своем составе. Особенно интересны изменения, происходящие во включениях при мозаичных болезнях растений. Эти включения были открыты Ивановским в том же году, когда Негри сообщил о тельцах при бешенстве.

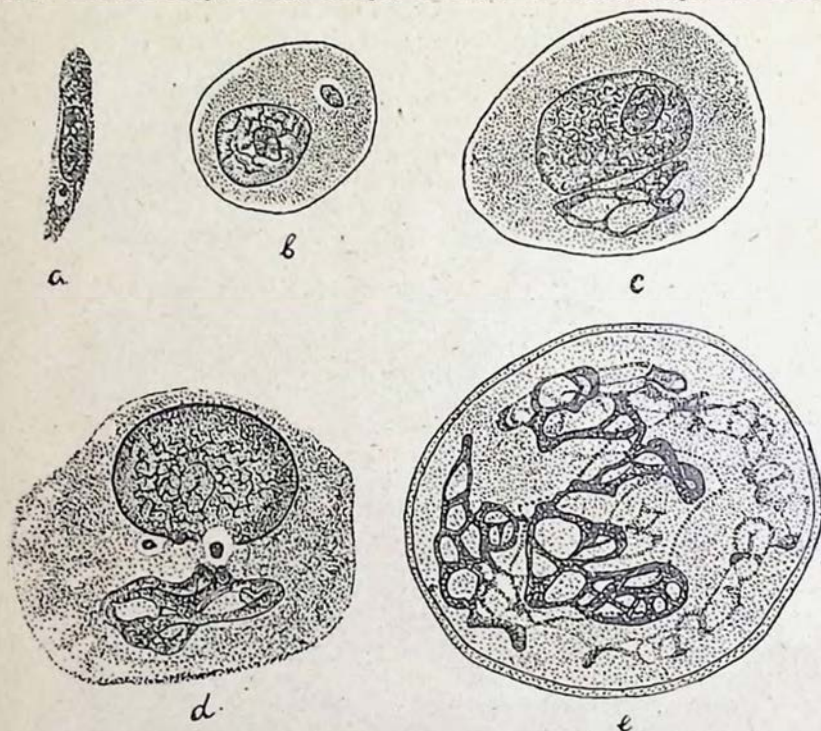


Рис. 10. Включение при лимфоцистозе рыб.

При табачной мозаике Ивановский наблюдал появление в клеточках амбовидных тел (рис. 11), никогда не встречающихся в здоровых растениях. Затем, включения были найдены во многих случаях мозаики¹. Кюнцель и др. нашли, что включений делятся при размножении клеточек (рис. 12). Они в некоторых случаях изменяют свою форму и положение, так что производят впечатление агрегатов живых организмов. Убедительное доказательство того, что включения (Х-тела, как их называют) делятся и распределяются последователь-

¹ См. Kunkel y Rivers, стр. 354.

ными делениями клеточек хозяина, были представлены Гольдштейн¹ при ее исследовании мозаичной болезни далей. То же было найдено для включений при болезни сахарного тростника и табачных листьев. Констатирование деления включений является лучшим доводом в пользу трактования их как представляющих циклы развития живых существ. Но окончательного доказательства их живой природы не имеется.

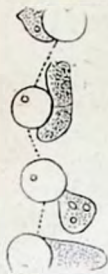


Рис. 11. Амёбозоидные тела Ивановского.

6. Замечательно, что до сих пор специфические клеточные включения не могли быть вызваны ничем иным, кроме фильтрующихся вирусов. Хотя они, таким образом, специфичны для вирусов, но не патогномоничны для отдельных возбудителей. Так, внутриядерные включения при герпесе, вирусе



Рис. 12. Деление включений.

III и ветрянке очень сходны, а тельца Гуарниери при вакцине, паравакцине и оспе — одинаковы.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ.

ФИЗИОЛОГИЯ ВИРУСОВ.

Сопrotивляемость фильтрующихся вирусов вредным воздействиям. — Особенная устойчивость по отношению к глицерину и к высушиванию. — Имеющиеся исключения. — Искусственная культура вирусов. — Перипневмония и агалактия. — Глобиды полиомелита. — Тканевые культуры. — Образование в них клеточных включений. — Сродство вирусов к молодым особям и размножающимся клеточкам. — Предположение об их ядерной локализации. — Изменчивость вирусов. — Различные модификации оспенного вируса. — Описание заразной эпителиомы (оспы птиц) и образования при ней внутриклеточных включений. — Влияние экстрактов тканей на локализацию вирусов. — Склонность усиливающихся в ядовитости вирусов локализоваться в центральной системе. — Поствакцинальный энцефалит.

Сопrotивляемость вирусов различным вредным влияниям довольно велика. Особенно важное значение имеет устойчивость большинства вирусов по отношению к глицерину, который гораздо быстрее убивает обыкновенных бактерий. Вследствие этого глицерин служит для сохранения вирулентного материала и предохранения его от за-

¹ Goldstein у Kunkel, I. c., стр. 356.

грозения и гниения. Вирус полиомиелита сохраняется годами (8 лет), также герпеса и др. Однако эта сопротивляемость вирусов действию глицерина имеет исключения. Мною доказано, что сыпнотифозный вирус иногда чувствителен к глицерину и убивается даже малыми концентрациями последнего («Русский врач», т. 16, стр. 270, 1917). Также вирус III, вирус слюнных желез и еще некоторые другие довольно скоро погибают в 50% глицерине. С другой стороны, имеются бактерии, выдерживающие более месяца 50% глицерин. Райверс (l. c., стр. 17) объясняет сохраняющее вирусы действие глицерина тем, что они очень чувствительны к продуктам автолиза тканей, который задерживается высушивающим ткани глицерином. На основании опытов с оспенной вакциной я думаю, что глицерин препятствует окислительным процессам, которые инактивируют вирусы.

Все вирусы убиваются высокой температурой. Смертельная температура колеблется от 45 до 80° в зависимости от вирусов. Высокая сопротивляемость приписывается вирусу мозаики. Однако известно, что больные мозаикой отводки сахарного тростника могут быть излечены горячей водой, а, именно, сначала 30 минут при 45—50°, а затем 30 минут при 50—53°, что не убивает отводков. На сопротивляемость вирусов влияет их концентрация, ядовитость, сопутствующие вещества (стр. 10). Большинство вирусов не страдает от низкой температуры. Даже температура жидкого воздуха (180°) выдерживается вирусами, как и многими бактериями. Однако и здесь имеются исключения. Я нашел, что вирус сыпного тифа убивается замораживанием. Замечательна сопротивляемость многих вирусов высушиванию. Оспенный вирус сохраняется годами в высушенном состоянии. Высушенный вирус вакцины не инактивируется в течение 2—8 дней хлороформом, ацетоном, алкоголем и толуолом. Вирус табачной мозаики, даже будучи влажным, не убивается этими агентами. Он в соке табачных листьев выдерживает брожение и годичное пребывание при комнатной температуре. Полиэдровый вирус не убивается гниением неопределенно долгое время. Таким образом, многие вирусы могут быть приравнены по своей сопротивляемости высушиванию и другим вредным влияниям к спорам бактерий. Другие же вирусы, как коревой, сыпнотифозный, напротив, очень нестойки.

Приводятся примеры еще большей устойчивости вирусов. Так, вирус заразной эпителиомы не инактивируется в течение суток однопроцентным раствором едкого кали. Трехпроцентный раствор фенола не инактивирует вируса африканской болезни лошадей. Сухая кровь пчелиной гнильцы теряет в 5% феноле заразительность только через три недели. По поводу всех этих примеров инактива-

ции вирусов следует иметь в виду сказанное в первой главе (стр. 10) о влиянии сопутствующих веществ на сохраняемость микробов. Мы не имеем вирусов в чистом виде. Все опыты с ними делаются, поэтому, в присутствии заключающих их тканей и соков организма, которые, разумеется, предохраняют их от различных вредных влияний. Это особенно относится к высушиванию, при котором микробы, очевидно, облекаются плотной белковой оболочкой, защищающей их от действия кислорода, особенно вредного, как я думаю (см. Учение об инфекции) для микробов.

Культуры вирусов в искусственных средах получены только для одного вируса перипневмонии (стр. 14), который к тому же многими относится к бактериям. Утверждение Олицкого¹ об удачной культуре табачной мозаики пока не подтвердилось. Флекснер и Ногучи² изолировали при полиомиелите «шаровидные тела» и получили их в чистой культуре. Большинство ученых эти тела не считают паразитами, так как такие же тела получаются и при отсутствии вируса. Но, быть может, они заслуживают большего внимания (см. Амосс у Райверса, I. с., стр. 171). Эти культуры получаются следующим образом. В пробирку помещается среда Ногучи (стерильная человеческая асцитическая жидкость с кусочком свежей стерильной почки кролика), заражается вирусом полиомиелита (тканей или фильтрата), покрывается парафиновым маслом и помещается в строго анаэробных условиях в атмосфере водорода при 37°. Через пять дней появляется слабая опалесценция вокруг тканей на дне пробирки. Через 10—12 дней муть проявляется, и образуется осадок из мелких неправильных частичек, которые могут быть успешно пересеяны. При микроскопическом исследовании окрашенных по Гимза препаратов наблюдаются синие и лиловые тельца величиною в 0,2—0,3 μ , расположенные попарно или в короткие цепочки. Успешное заражение обезьян могло быть вызвано прививкой первым, четвертым, пятым, восемнадцатым и двадцатым пересевом. Флекснер, Ногучи и Амосс вызвали типичный экспериментальный полиомиелит культурами глобидов восьмой генерации на твердой среде, остававшейся 13 месяцев при 37°. Опыт показал, что в этих условиях при отсутствии роста вирус выживает не более 20 дней. Подобные же тела были найдены в тканях умерших от полиомиелита. Однако глобидов нельзя найти в высокозаразных фильтратах и не существует иммунологической связи глобидов с вирусом полиомиелита. Возможно, что шаровидные тела, образующиеся за счет стерильной среды, адсорбируют вирус и сохраняют его жизнедеятельность.

¹ Journ. exp. Med., т. 41, стр. 129, 1925.

² Flexner and Noguchi — Journ. Amer. Med. Ass., т. 60, стр. 362, 1913.

Многие вирусы могут расти и размножаться в тканевых культурах. Основой этих культур служит свернутый фибрин, получаемый из плазмы различных животных. Лучшие результаты получаются с куриной плазмой, дающей прозрачный и не выжимающий сыворотку сгусток, который, однако, должен промываться жидкостью Тироде для предупреждения ядовитого действия сыворотки. На этой основе растут различные клеточки — фибробласты и макрофаги внутри сгустка, а эпителиальные клетки по поверхности (см. Каррель у Райверса, 1. с., стр. 97). Таким образом, были получены культуры вирусов вакцины, саркомы Роуса и др.

Так, Райверс и Каррель размножают вирус вакцины в каше из куриных зародышей, сея в них вакцину из семенных желез кроликов. Эта каша, засеянная 25—250 единицами



Рис. 13. Тельца Гуарниери в культуре ткани.

вируса в 1 куб. см, включает через восемь дней от 10 до 100 тысяч единиц в 1 куб. см. Райверс, Гааген и Мюккенфус¹ недавно получили в тканевых культурах развитие включений, специфических для вакцины и герпеса. Культуры делались из кроличьей плазмы с прибавлением экстракта селезенки кролика и кусочков рога, зараженных вирусом

вакцины или герпеса. В качестве посуды применялись широкие пробирки, в которые кусочки зараженной рога помещались между двумя слоями плазмы. Исследование через сутки или 48 часов показывало при вакцине образование типичных телец Гуарниери в размножающихся эпителиальных клеточках (рис. 13), после чего эти клетки подвергаются распаду. При заражении герпесом в эпителиальных клетках появляются ядерные включения, характерные для этого вируса (рис. 14).



Рис. 14. Ядерные включения при герпесе.

Независимо от этих ученых, Андрюс² наблюдал появление характерных ядерных включений в культурах ткани семенных желез, зараженных вирусом III.

Очень интересные результаты получены при действии фильтрованного экстракта саркомы Роуса на чистые культуры макрофагов и фибробластов. При заражении последних вирусом Роуса они не подвергаются никаким изменениям, и вирус быстро исчезает. Напротив, зараженные таким же способом культуры макрофагов начинают

¹ Rivers, Haagen and Mückenfuss — Journ. exp. Med., т. 50, стр. 665, 1929.

² Andrews — Br. Journ. exp. Path., т. 10, стр. 188, 1929.

переваривать свою основу и вызывают появление большого количества вируса в жидкой среде. Вирус, однако, может также размножаться в макрофагах, не обнаруживающих морфологических изменений. Таким образом, хотя опухоль Роуса есть веретенчаточная саркома, злокачественностью обладают не фибробласты, а макрофаги. В настоящее время культуры эмбриональной кашицы и лейкоцитов служат Каррелю для массового приготовления вируса Роуса, причем ежедневно получается 1 куб. см чрезвычайно вирулентной жидкости.

Тканевые культуры являются ценным методом изучения свойств и природы вирусов.

Так, действуя на кусочки эксплантированной селезенки мышьяком, Фишер (стр. 9) получил злокачественную саркому, которая в свою очередь продуцировала вирус Роуса. Вследствие этого возникло предположение, что этот вирус не живой микроб, а особое злокачественное вещество, порождаемое клеточками (стр. 9).

Неспособность вирусов расти в искусственных культурах доказывает, что они — облигатные паразиты, нуждающиеся в живых клеточках. Зависит ли это от потребности вирусов в каком-либо особом питательном веществе, или от неполноты их метаболизма, неизвестно.

Вирусы, повидимому, нуждаются не только в живых, но, именно, в размножающихся клеточках. Так, бактериофаг может растворять микробы и размножаться только при условии размножения соответствующих бактерий.

То же наблюдается при мозаике растений. У взрослых растений поражения отмечаются только на молодых частях, на концевых ростках, на боковых почках. Если отрезать эти больные части, то растение кажется некоторое время свободным от болезни, которая снова обнаруживается, когда развиваются новые ростки.

У насекомых также поражаются вирусами только быстро растущие гусеницы и энергично перестраивающиеся личинки. Взрослые насекомые, как и заканчивающие рост растения, не болеют от вирусов.

Вакцина локализуется на поврежденной коже, как это известно со времени опытов Кальметта и Герена. Левадити обратил внимание, что размножение вируса в коже совпадает с усиленным митозом кожного эпителия. Этим сродством вируса к растущим тканям объясняется избирательная локализация вакцины в яичках и яичниках и в эпителиальных опухолях.

Повреждения тканей играют важную роль при заражении вирусами, потому, именно, что они вызывают усиленное размножение клеток для возмещения дефектов. Метастазы саркомы Роуса в яичниках отмечаются во время кладки яиц, так как при этом появляются молодые клеточки, участвующие в восстановлении расхода.

На основании этих фактов, а, именно, преимущественного поражения вирусами размножающихся клеток, неспособности их расти в искусственной питательной среде, а только в живых клеточках и, наконец, их исключительного свойства вызывать внутриклеточные включения, возникает предположение об их особенной локализации — внутри клеточных ядер. Эта гипотеза объясняла бы преимущественное поражение делящихся клеточек, когда ядра теряют свою оболочку, чем облегчается заражение ядерного вещества. В присутствии микробов изменяется обмен веществ в ядре, что объясняло бы появление включений из веществ, откладываемых в самом ядре или выбрасываемых в протоплазму. Для проверки этой гипотезы следовало бы изучить инфекции ядер видимыми паразитами (см. также Осн. иммун., стр. 290).

Замечательной особенностью фильтрующихся вирусов является их изменчивость, ведущая к возникновению стойких и часто необратимых разновидностей, что подало повод к сравнению их с мутациями.

Следует различать двоякого рода изменчивость вирусов: во-первых, приспособление к жизни в новом организме и, во-вторых, приспособление к иной ткани в том же организме.

Эти оба вида «мутаций» хорошо известны у вируса оспы.

Всемирное значение приобрело превращение оспы в вакцину. Пройдя, как мы теперь знаем, через организм коровы, вирус оспы совершенно и бесповоротно меняет свои свойства, так что вызывает затем у человека болезнь — вакцину, чрезвычайно отличающуюся от натуральной оспы. Эта последняя есть болезнь с так называемым летучим контактием, заражающая на расстоянии; вакцина же передается только соприкосновением. При оспе поражаются все органы — это есть общая болезнь; при вакцине — только места внесения вируса — болезнь местная. Оспа ведет к высокой смертности: в среднем в 20%; вакцина же в нормальных условиях совершенно безопасна.

Приспособившись к организму овец, вирус вариолы превращается в них в новую разновидность, отличающуюся от оспы или вакцины. Оспа овец имеет высокую смертность, но совершенно не заразительна для человека или коров. Только путем сложных опытов удастся доказать, что вызывается эта оспа тем же вирусом, что и человеческая, но сильно изменившимся в своих свойствах. Еще одно видоизменение вируса ведет к болезни поросят.

Недавно описана модификация вируса оспы, создавшая новую болезнь — оспу кроликов (Николо и Копчевская)¹. Она начинается острым насморком. Появляется сначала гнойное, затем кровянистое истечение с черными корками на ноздрах. На сбрасываемых

¹ Nicolau et Kopczevska — Soc. Biol., т. 102, 1929.

местах образуются папулы. Смерть наступает на 5—11 день. Наблюдалось это заболевание с насморком, папулами, а также с конъюнктивитом и орхитом на 34 кроликах. На вскрытии находят очень увеличенную селезенку, гнойную пневмонию, спаянные оболочки мозга. Вирус обнаруживается в мозгу, в папулах, в семенных железах. Он дает перекрестную иммунизацию с вакциной.

Даже в пределах одного вида вирус оспы может давать различные болезни. Так, у человека он причиняет, кроме натуральной оспы и вакцины, еще молочную оспу или аластрим, во многих отношениях отличающийся от предыдущих.

Описанная изменчивость присуща не одному оспенному вирусу, а еще многим другим, как например, вирусу заразной эпителиомы кур и голубей, мозаичной болезни табака и огурцов и бактериофагу.

Заразная эпителиома кур и голубей называется иначе куриной оспой в виду многих аналогий с человеческой. При той и другой сходная экзантема (рис. 15), оба вируса одинаково устойчивы по отношению к высушиванию и глицерину, фильтруются, вызывают включения в клеточках, оставляют после себя прочный иммунитет. Но они тем не менее различны, и заразная эпителиома более родственна другой человеческой болезни — контагиозному моллюску. Заразная эпителиома поражает, кроме кур, еще голубей, индеек, гусей, фазанов и, вероятно, попугаев. Но замечательно, что вирус голубя заражает курицу, а обратное заражение от курицы голубя не удастся. Кроме того, переходом через курицу вирус голубя теряет свою вирулентность для голубя, как человеческая оспа аттенуируется на корове.

Новейшие исследования заразной эпителиомы показывают (Гудпастюр у Райверса, 1. с., стр. 250) интересное развитие включений в клеточках эпидермиса. Еще Боррель¹ обнаружил присутствие в них мельчайших кокков — элементарных телец. Гудпастюр и его сотрудники нашли, что включения распадаются на слизистые массы, внутри которых имеются многочисленные однообразные шарики (рис. 16). С большой вероятностью в них можно видеть живой вирус эпителиомы. Прибавим, что человеческая болезнь — заразный моллюск представляет громадное сходство с птичьей оспой по типу включений и содержанию в них элементарных телец.



Рис. 15. Заразная эпителиома.

¹ Borrel — Soc. Biol., т. 57, стр. 642, 1904.

Ящур также дает пример мутации. Существуют три его разновидности, которые дают одинаковую болезнь животным, но которые иммунологически совершенно различны, так как не вызывают иммунитета одна к другой. Совершенно сходный во многих отношениях с ящуром везикулярный стоматит лошади отличается однако тем, что не дает перекрестной иммунизации на свинках. Кроме того, лошади совершенно невосприимчивы к ящуру.

Интересное изменение свойств вируса отмечено при мозаичной болезни. Так, вирусы мозаики томатов и вишни совершенно одинаково относятся к высушиванию, нагреванию, разведению и действию алкоголя. С другой стороны, вирус огурца не способен так противостоять всем этим воздействиям как два предыдущих. Однако, если прилить вишню соком больного огурца, то развившийся в ней вирус будет иметь те же реакции, что и нативный вирус вишни. С другой стороны, свойства вируса огурца будут одинаковы, независимо от происхождения болезни, от мозаики ли огурца или от болезни вишни. Таким образом, свойства вируса определяются растением, в котором он находится. Бактериофаг, приспосаблиясь к новому виду бактерий, может утратить способность размножаться в своем первоначальном хозяине.



Рис. 16. Клеточные включения при оспе кур.

Далее, вирусы изменяются, приспосабливаясь к различным тканям хозяев. Так, вакцина, кроме обычной кожной формы или дермовакцины, существует еще в нервной и яичковой разновидностях — так называемые невровакцина и тестовакцина.

Некоторые условия, определяющие локализацию вирусов, выяснены недавними исследованиями Дюран — Рейнальс¹ и Стюарт². Так, экстракт семенных желез нормальных кроликов обладает чрезвычайной способностью усиливать заразность дермо- и невровакцины. Он не имеет такого влияния на тестикулярный вирус, который усиливается почечным экстрактом. Это усиливающее действие направлено не на вирус, а на ткани животного, что видно из того, что введенный в кровь вирус преимущественно локализуется в участке кожи, куда был предварительно введен тестикулярный экстракт. Кролики, подвергнутые заражению с усиливающим действием экстракта, заболевают общими расстройствами и в 25% погибают от генерализованной вакцины. Другие экстракты — селезенки, крови, лимфатических желез и костного мозга — имеют, напротив, способность подавлять кожное развитие вакцины.

¹ Duran — Reynals — Journ. exp. Med., т. 50, стр. 327, 1929.

² Stewart and Duran — Reynals ibid., стр. 341.

При генерализации вакцины от совместного действия вируса и тестикулярного экстракта у погибших кроликов наблюдаются поражения в половых железах, надпочечниках, печени, селезенке, легких, лимфатических железах и костном мозгу. Замечательно, что тестикулярный экстракт усиливает действие невровакцины только при кожной прививке и не оказывает никакого влияния при впрыскивании смеси в кровь.

Для вирусов вакцины, герпеса, а также в еще более редких случаях кори и варицеллы отмечено также свойство приобретать способность локализации в центральной нервной системе. Таким путем возникают энцефалиты, из которых наибольшую известность приобрел поствакцинальный. Его появление в последние годы объясняется употреблением для прививок детрита, измененного пассажами (через семенные железы или мозг) на кроликах. Этот модифицированный вирус приобрел способность вызывать некрозы при кожной прививке, генерализоваться и вести к заболеванию энцефалитом. Из различных гипотез, предложенных для объяснения его патогенеза, наиболее вероятно только что изложенная, приписывающая его действию измененного вакцинального вируса. За нее говорит благоприятное влияние, которое оказывает на поствакцинальный энцефалит впрыскивание сыворотки вакцинированных (см. Гамалея—Здравоохранение, стр. 93, 1929).

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ.

ИММУНОЛОГИЯ ВИРУСОВ.

Инфекции, создающие стойкий иммунитет. — Условия его длительности. — Наследственность сидячих рецепторов. — Утрата их быстро размножающимися клеточками. — Зависимость иммунитета от присутствия живого вируса. — Пребывание вируса в выздоровевшем и иммунном организме. — Скрытая инфекция и здоровые носители вирусов. — Скрытые и связанные вирусы. — Самостерилизующиеся инфекции. — Инфекционный иммунитет. — Его свойства и недостаточность. — Быстрая утрата невосприимчивости и рецидивирующие инфекции. — Химическая вакцинация убитыми вирусами. — Прививки желтой лихорадки и чумы собак. — Свойства сыворотки крови иммунных организмов. — Невыполнимость вакцинации некоторых инфекций. — Симультантные вакцинации. — Сопутствующие вирусам бактерии. — Чума свиней. — Сыпной тиф. — Скарлатина. — Смешанные инфекции. — Иммунологические последствия изменчивости вирусов. — Мозаичные антитела.

Иммунология фильтрующих вирусов имеет много интересных особенностей.

Как общее правило, выздоровление от болезни, вызванной вирусом, оставляет стойкий и длительный иммунитет. Так, например, перебо-

левшие корью или ветрянкой обыкновенно остаются на всю жизнь невосприимчивыми к соответственной болезни. Прочный иммунитет влекут за собою также сыпной тиф, полиомиелит, чума рогатого скота, перипневмония, ящур и многие другие инфекции. Нередко кровь (оспа) сыворотка переболевших сохраняет десятки лет превентивные свойства. В других случаях она становится вирулицидной при новом введении специфического или даже неспецифического антигена (Осн. иммун., стр. 112, 199). Объясняется это тем, что в клеточках имеются сидячие рецепторы, которые выбрасываются в кровь при раздражении антигеном. Но клетки тела постоянно сменяются. Значит ли это, что они передают по наследству своим потомкам содержащиеся в них рецепторы? Интересны в этом отношении опыты Левадити и Николо с невровакциной (Гамалея — Оспопрививание, 2-е изд., стр. 66, Госиздат, 1924). По этим опытам, иммунитет при невровакцине основан на способности невосприимчивых тканей уничтожать оспенный вирус. Эта приобретенная тканевыми клеточками невосприимчивость передается ими по наследству своим потомкам. Но при этой передаче она слабеет, чем Левадити и Николо объясняют большую или меньшую продолжительность иммунитета в зависимости от скорости размножения тканевых клеток. Поэтому иммунитет кожи утрачивается раньше иммунитета мозга. Кроме того, всякие факторы, вызывающие усиленное размножение вакцинированных клеток, способны тем скорее уничтожать иммунитет, чем более быструю пролиферацию они причиняют. Это доказывается результатами ассоциации ультравирусов (например, вакцины с заразной эпителиомой) и культурой вакцины в эпителиальных опухолях. В том и другом случае приобретенный вакцинацией иммунитет быстро исчезает. В соответствии с этим дети (продукт огромного числа делений клеток) иммунных родителей становятся восприимчивыми уже через несколько месяцев после рождения, когда выделяются переданные через плаценту и молоко антитела.

Продолжительное сохранение иммунитета переболевшими объясняется в некоторых случаях его постоянным поддержанием путем так называемой неприметной вакцинации. При обширном распространении в населении заразы кори, дифтерии, брюшного тифа некоторые количества ее, постоянно поступающие в иммунный организм, могут служить к укреплению его иммунитета. Но такое объяснение неприменимо к мало распространенным болезням, как, например, нынешняя оспа или полиомиелит, которые также оставляют стойкий иммунитет. В случаях полиомиелита, правда, надо иметь в виду здоровых носителей инфекции, которые в широких размерах осуществляют неприметную иммунизацию населения. Но и это объяснение неприменимо ко всем случаям продолжительного сохранения иммунитета.

Возникло мнение, что длительный иммунитет зависит от неизменного пребывания вируса в раз зараженном организме. Тифозный бацилл десятки лет гнездится в слизистой желчного пузыря. Туберкулезный имеется почти у всех взрослых, остающихся, тем не менее, часто клинически здоровыми. Сифилитическая трепонема нередко в течение всей жизни не покидает люэтика, вызывая вместе с тем шанкерный иммунитет (Учение об инфекции). То же, в еще более широких размерах, наблюдается при инфекциях, вызываемых вирусами. При очень многих из них вирус надолго остается в выздоровевшем и невосприимчивом организме. Было доказано, что кровь лошади, переболевшей заразной анемией, вызывала заражение через 7 и через 14 лет после выздоровления. Вирус вакцины был найден непосредственной прививкой лимфатических желез животного через 28 дней после вакцинации и через 22 дня после того, как кожа его стала невосприимчивой. При заразной эпителиоме отмечается продолжительная скрытая инфекция, и по Липшоцу иммунный организм навсегда остается носителем заразы. Вирус слюнных желез свинок может быть когда угодно получен из иммунных животных, которые неопределенно долго остаются носителями его, несмотря на свой иммунитет. Зараженные мозаикой растения обыкновенно навсегда сохраняют вирус. Теряя его и выздоравливая, они никогда не приобретают иммунитета. С другой стороны, растения могут оставаться здоровыми, неся в себе вирус мозаики. Так, например, вирус табачной мозаики может заключаться в других растениях, которые не обнаруживают никаких симптомов болезни. Отводки естественно невосприимчивого вида абутилон (Купель, 1. с., стр. 342), привитые больному растению восприимчивого вида, остаются здоровыми, но здоровые отводки восприимчивого вида, прикрепленные к кажущимся здоровыми растениям иммунного вида, заболевают. Хотя, таким образом, иммунные растения абутилон не обнаруживают симптомов заболевания, они, тем не менее, заключают вирус. Точно так же резистентные к бактериофагу бактерии являются носителями вируса.

В первой главе были приведены опыты, которые показывают, что при помощи катафореза можно обнаружить — при вакцине и при полиомиелите — присутствие в иммунных тканях скрытого живого вируса. Из этих опытов, кроме того, следует, что вместе с окончательным исчезновением вируса утрачивается иммунитет.

Такое нахождение вируса в скрытом состоянии, когда он не может быть открыт обыкновенным приемом прививки восприимчивому животному, а только после освобождения его катафорезом, проливает свет на некоторые явления патологии вирусов.

Так, например, наблюдаются случаи так называемой самостерилизации инфекции. Животное погибает от бешенства, но в мозгу его,

тем не менее, вируса бешенства не находят. Предполагается, что в этих случаях вирус нейтрализуется антителами, не успевшими, однако, предотвратить вызванных им смертельных поражений. Такое же объяснение было применено к эпидемическому энцефалиту, при котором обыкновенно не находят вируса в мозгу умерших. Пердро (Осн. иммун., стр. 311) нашел, что головной мозг умерших от энцефалита людей — сначала недействительный — вызывает затем энцефалит у кроликов, если его продержать достаточно долго в глицерине, который по мнению Пердро разрушает иммунные тела, препятствующие действию вируса. Здесь, как я думаю, происходит не уничтожение достаточного, в сущности, стойких антител, а расторжение их связи с вирусом, который освобождается, как при катафорезе.

Связанное состояние вирусов у иммунных объясняет также, почему они при кори, оспе, ветрянке, будучи носителями заразы, тем не менее, однако, не распространяют ее вокруг себя. В отличие от них, носители свободного вируса, как в ранее упомянутых болезнях растений или при заразной анемии лошадей, являются источниками инфекции.

Если для вирусных инфекций подтвердится утверждение (стр. 37), что с исчезновением явного или скрытого вируса исчезает и иммунитет, то этот последний при вирусах должен будет быть отнесенным к так называемому лабильному или инфекционному, т. е. невосприимчивости к суперинфекции. На этом вопросе следует остановиться.

Раньше всего по отношению к сифилису было установлено, что люэтик не может получить вторично твердого шанкра, пока не излечится от сифилиса. Затем нечто сходное было обнаружено при туберкулезе. Туберкулезное животное обнаруживает иммунитет по отношению к малым суперинфицирующим дозам бацилл (Осн. иммун., стр. 246). При протозойных инфекциях существует лабильный иммунитет переболевших «просоленных» животных, которые заражают свежих, сами вновь не заражаются, но могут без нового заражения заболеть после различных вредных воздействий, провоцирующих инфекцию.

Из вирусных болезней большое сходство с протозойными имеет заразная анемия лошадей (Опперманн и Циглер¹). При этой инфекции, характеризующейся, между прочим, разрушением и уменьшением числа эритроцитов, вирус долго не исчезает у выздоровевших животных (стр. 37). Опперманн² указывает, что скрытую инфекцию при этой болезни нельзя установить прививкой крови другой здоровой лошади, так как эта последняя также может быть в состоянии скрытой инфекции и, значит, иммунной. Если же она реагирует, то это может быть вызвано провокацией ее скрытой инфекции, а не заразными

¹ Oppermann und Ziegler в Handb. path. Mikr., 3-е изд., т. 9, стр. 77, 1928.

² Bull. Past., т. 27, стр. 946, 1929.

свойствами крови первой лошади. Решается вопрос прививкой голубя или курицы, которые восприимчивы к этому вирусу.

Объяснение состояния инфекционного иммунитета довольно затруднительно. Отчего организм, невосприимчивый к новому заражению, не в состоянии справиться с имеющимся? Почему иммунитет теряется при исчезновении вируса?

Для трипанозойных и спирохетных инфекций было установлено Эрлихом образование в зараженном организме новых резистентных рас, сопротивляющихся антителам, выработанным против первоначальных возбудителей. По отношению к туберкулезу и фильтрующимся вирусам такие превращения микробов не отмечены.

У носителей брюшнотифозных бацилл последние содержатся в утолщенных воспалением складках слизистой, и, вероятно, недоступны воздействию сывороточных антител. Туберкулезные бациллы, закупоренные в фиброзных очагах, перестают вызывать реактивное воспаление.

Во всех этих случаях защитная сила организма, ограничивая распространение микробов, не в состоянии, однако, окончательно уничтожить их. При таком лабильном иммунитете не только задерживается размножение возбудителей, но, очевидно, парализуются их токсины, так как они не вызывают никакого заболевания. Быть может, эта, именно, атоксичность носимых микробов не создает условий для возбуждения разрушающей их реакции. Поэтому, впрыскивания туберкулина, вызывая очаговую реакцию, способствуют рассасыванию туберкулезных поражений.

Не ведя к интоксикации, инфицирующие микробы иммунизируют, однако, организм и выделяют, следовательно, вакцинирующие вещества. Тем не менее инфекционный иммунитет является недостаточным не только потому, что он не устраняет окончательно первоначальной инфекции. Он, как это доказано для сифилиса, не предотвращает и нового заражения. Он только препятствует новому возникновению первичного поражения — твердого шанкра, но не проникновению трепонем. При суперинфекции кроликов поступившие в организм трепонемы не уничтожаются на месте, а могут быть найдены в региональных лимфатических железах.

Я полагаю, что то же происходит и с детьми, вакцинированными BCG, так как с возрастом среди них увеличивается число реагирующих на туберкулин (Учение об инфекции).

Насколько эти данные, добытые при изучении сифилиса и туберкулеза, приложимы к инфекциям, вызываемым вирусами, не может быть определено за малым знакомством с последними.

Недостаточность разбираемого иммунитета объясняет, наконец, и его исчезновение вместе с прекращением скрытой инфекции. Вакци-

нирующие вещества уходят вместе с микробом из организма, не оставляя длительного изменения состояния последнего. Этим свойством инфекционный иммунитет приближается к инфекциям, не оставляющим после себя невосприимчивости. Рожа, герпес склонны к редицивированию вследствие кратковременности приобретаемого после выздоровления иммунитета.

Значение живых вирусов для приобретения иммунитета повело к утверждению, что только ими создается невосприимчивость. Это мнение, однако, опровергается удачной вакцинацией убитыми вирусами от оспы, бешенства, сыпного тифа, желтой лихорадки и чумы собак. Первые три вакцинации описаны в другом месте (Осн. иммун., глава 11—13), а здесь я остановлюсь на двух последних.

Недавно найден способ вакцинировать от желтой лихорадки (Г и н д л ь ¹). Это явилось результатом открытия Стоксом восприимчивых к вирусу желтой лихорадки обезьян Старого Света (*macacus rhesus*). Благодаря этому, открылась возможность экспериментального изучения желтой лихорадки и ее вируса. Этот последний, оказалось, имеет неодинаковую величину в крови больного и в комаре. В последнем случае он задерживается даже наименее плотными фильтрами. Убитыми вытяжками тканей удалось вакцинировать обезьян и создавать прочный иммунитет, сохраняющийся без изменений в течение 5½ месяцев. Была также приготовлена достаточно сильная сыворотка на лошадях.

Недавно также найдены предохранительные прививки от чумы собак ². А именно, к ее вирусу оказались чувствительными хорьки, у которых легко удалось установить прочный иммунитет. Селезенка погибших хорьков, эмульгированная в 20% концентрации в физиологическом растворе с прибавлением 0,1% формалина и введенная в количестве 2 куб. см хорьку, вызывает у него иммунитет. По такому же методу была предпринята вакцинация собак. Но собаки могут быть вакцинированы только вытяжками из органов собак, а не хорьков. Химическая вакцинация, несомненно, таким образом, установленная для вирусов, не всегда дает, быть может, такой стойкий иммунитет, как вакцинация живыми, но имеет преимущество полной безопасности (Учение об инфекции).

После вакцинации сыворотка иммунных приобретает более или менее выраженные антивирусные свойства. Кровь выздоровевших, как например, после кори, применяется для предохранения находящихся в инкубационном периоде детей. Она дает также благоприятные результаты при лечении полиомиелита (Амосс, 1. с., стр. 187). Кровь

¹ Hindle — Br. M. J., т. I, стр. 550, 1929.

² Lancet, т. II, стр. 1250, 1928.

вакцинированных от оспы может служить для купирования поствакцинального энцефалита. Вирулицидные свойства иммунизированных вакциной животных прочно установлены. Во многих инфекциях вирулицидные свойства не приобретаются кровью естественно невосприимчивых животных, несмотря на повторное введение живого вируса. Это возможно зависит от того, что в невосприимчивых животных вирус не может размножаться и, значит, действует на них в слишком малых количествах.

У иммунных животных появляются в крови и другие антитела, кроме превентивных и вирулицидных. Так, сыворотка вакцинированных агглютинирует зернышки (Пашеновские элементарные тельца) при вакцине. Недавно Гордон¹ показал, что реакция преципитации сыворотки больного с детритом может служить для установления диагноза оспы.

Имеются вирусы, вызывающие инфекции, которые оставляют после себя иммунитет, но при которых искусственная вакцинация не удается. Сюда относятся полиомиелит, ящур и некоторые другие. Есть и такие, которые совсем не создают иммунитета. Уже говорилось о незнающих иммунитета мозаичных болезнях растений (см. ниже). Не иммунизируют также энзотический энцефалит лошади (болезнь Борна), заразная анемия лошадей, птичья чума, денга, миксома кроликов (всегда смертельна), герпес у человека, часто рецидивирующий. Но это не значит, что при этих инфекциях не может быть искусственно создан активный иммунитет. Лучшим примером служит всегда смертельное бешенство, иммунитет которого был открыт Пастером. Так, и при герпесе возможно вакцинировать животных. В некоторых инфекциях вакцинация удается только совместным действием живого вируса и антисыворотки. Так, при овечьей оспе, от которой вакцинировали прежде прививкой вируса к хвосту, теперь употребляется сенсибилизированный (антисывороткой) вирус. При африканской горячке лошадей также производится симультанная вакцинация вирусом и сывороткой.

Некоторые вызываемые вирусами инфекции отличаются постоянным присутствием определенных сопутствующих бактерий. Из таковых прежде всех стала известной чума свиней. При ней всегда находят особого микроба, который долго считался возбудителем болезни, пока не было доказано, что она вызывается фильтрующимся вирусом.

Сыпной тиф обнаруживает определенное отношение к одной разновидности бактерий гниения, а, именно, протею *X*₁₉. Сыворотка людей, больных сыпным тифом, имеет свойство агглютинировать этих бакте-

¹ Gordon — Journ. amer. Med. Ass., т. 93, стр. 1820, 1929.

рий. Между тем, протей не способен вызвать ни у человека ни у морской свинки заболевание, сколько-нибудь похожее на сыпной тиф. Этиология этой инфекции осложняется еще тем обстоятельством, что переносчики сыпного тифа, платяные вши, неся в себе его заразу, обнаруживают размножение в клетках кишечника особых микробов, которые имеют все признаки истинных возбудителей сыпного тифа. Высказывалось предположение, что фильтрующиеся формы протей, изменяя свои патогенные свойства, превращаются в вирус сыпного тифа. Но это предположение недостаточно фактически обосновано (Осн. иммун., стр. 220). С другой стороны, новейшие исследования доказывают постоянное присутствие риккетций у больных сыпным тифом свинок и людей.

По аналогии с чумой свиней и сыпным тифом указывается, что, быть может, стрептококк при скарлатине является только сопутствующей неизвестному вирусу бактерией. При этом для объяснения специфического действия скарлатинозного стрептококка ссылаются на свойства вирусов адсорбироваться бактериями (стр. 19).

Интересны случаи смешанной инфекции двумя вирусами. Бывает, что в вакцине примешивается вирус ящура вследствие употребления для приготовления детрита зараженного ящуром животного. Белен и Гуйон¹ нашли, что вирус ящура аттенуируется при совместном развитии с вакциной, и предложили вакцинировать коров смешанным материалом, полученным путем заражения оспенной вакцины вирусом ящура и подвергнутым еще стерилизации иодом, формалином или нагреванием до 60°. Однако Вальдман и Траутвейн² указывают на непостоянство получаемых результатов.

Интересное изменение инфекции получается при совместном заражении томатов двумя мозаичными вирусами. Вирусы мозаики картофеля и мозаики табака вызывают — каждый в отдельности — обычный хлороз томатов. Но при смешанной инфекции обоими получается тяжелый некроз томата — болезнь, давно известная под именем зимней ржавчины (Winter blight, см. Кюнкель, 1. с., стр. 339). Способность к «мутациям» вирусов (стр. 32) отражается и на их иммунологических отношениях. Так, например, существуют три разновидности вируса ящура, которые вызывают совершенно идентичные болезни, но не иммунизируют одна от другой. Поэтому, обычный критерий для утверждения или отрицания родственных отношений между микробами — перекрестная иммунизация — здесь не применим. Вследствие этого возникают большие затруднения при определении генетической связи между вирусами.

¹ Belin et Houillon — Zbl. f. Hyg., т. 18, стр. 401, 1929.

² Waldmann und Trautwein в Handb. path. Mikr., 3-е изд., т. 9, стр. 235, 1928.

Так, например, заразная эпителиома птиц или птичья оспа причислялась некоторыми к классу оспенной вакцины (Гудпастюр, 1. с., стр. 262). Ван Гильсберген переходами на кроликов превратил, будто бы, птичью оспу в вакцину. Затем, однако, были указаны существенные гистологические отличия обеих инфекций. Андервонт при прививке курам вакцины нашел типичные тельца Гуарниери, которые не имеются при оспе кур. Кроме того, он подтвердил, что прививка вакцины вызывает появление в крови куриц вирулицидных свойств, действующих на вирус вакцины и не действующих на вирус эпителиомы. А в результате инфекции кур эпителиомой в крови их не образуется совсем антител — ни против вируса вакцины ни против вируса эпителиомы. С другой стороны, большое сходство с оспой кур представляет заразный моллюск человека. Особенно поразительно сходство специфических клеточных включений. Кроме того, Липшоц нашел в мазках и в клеточках заразного моллюска мелкие тельца, совершенно сходные с ранее открытыми Боррелем при эпителиоме кур. Чокору удалось даже вызвать материалом моллюска у кур образование, идентичное папуле заразной эпителиомы. Санфеличе, однако, получил с моллюском отрицательные результаты на голубях, а Пфейфферу и Юлиусбергу не удалось прививки эпителиомы человеку. Кроме того, фильтруемость обоих вирусов неодинакова: только вирус моллюска проходит через фильтр Шамберлана «F». Но фильтруемость изменчива у одного и того же вируса (стр. 40). Таким образом, вопрос о связи этих двух вирусов должен быть оставлен открытым.

Подобным же образом не может быть окончательно установлена связь между герпесом-достер и ветрянкой, вирусами вакцины и простого герпеса (стр. 65) и т. п.

В других случаях, как например, в родственных вакцине болезнях (человеческая оспа, овечья оспа, оспа поросят, кроликов, аластрим) удастся доказать тесную родственную связь инфекций превращением их одна в другую, перекрестной иммунизацией, идентичностью образующихся включений.

Имеются, наконец, болезни, представляющие промежуточные отношения между ящуром с необратимыми разновидностями, с одной стороны, и вакциной, у которой эти разновидности генетически между собою связаны, с другой. Так, Тейлер¹ показал, что существуют три разновидности африканской чумы лошадей, которые только отчасти взаимно иммунизируются между собою.

Выше было указано, что при мозаичных болезнях не существует иммунитета. Но на кроliках могут быть получены специфические преципитирующие и литические антитела по отношению к мозаичным

¹ Teilor — см. Lichtenfeld в Handb. path. Mikr., т. 9, стр. 67, 1927.

вирусам. Они отличны от антител, вызываемых нормальным соком соответственных растений Пюрди¹. Эти исследования обещают выяснить генетическую связь мозаичных вирусов между собой.

Сыпной тиф у морских свинок не оставляет, повидимому, прочного иммунитета. По моим исследованиям (Осн. иммун., стр. 223), повторные заражения вакцинированных свинок не только не увеличивают их резистентности, но, напротив, часто вызывают, наконец, их заболевание. Сходные результаты получены Барыкиным, Компанеиц, Захаровым и Барыкиной².

ГЛАВА ПЯТАЯ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСОВ.

Скрытые вирусные инфекции. — Эпидемиология полиомиелита. — Пути проникновения в организм. — Малая восприимчивость к полиомиелиту. — Защитные приспособления организма. — Здоровые носители вируса. — Эпидемиология вирусов у растений. — Роль насекомых. — Созревание вирусов в насекомых. — Распространение ящура, заразной эпителиомы. — Роль восприимчивости организма. — Герпес. — Вирус простуды. — Патогенез ее. — Летучесть контагиов оспы и других вирусов. — Ее объяснение.

Ввиду длительного пребывания вирусов в однажды зараженном организме, носители вирусов должны играть важную роль в распространении инфекций и иммунитета. Замечательный пример этой роли являет эпидемиология полиомиелита (Амосс, I. с., стр. 177). По опытам Флекснера и Люиса вирус, поступающий через нос у обезьян, распространяется по лимфатическим путям обонятельных нервов к обонятельным буграм и затем по головному, продолговатому и спинному мозгу (по другим исследователям заражение полиомиелитом происходит через кишечник).

Недавние исследования Кларка³ показали, что всасывание из обонятельной слизистой носовой полости идет через периневральную оболочку обонятельных нервов. Жидкость, введенная в полость носа, через час достигает поверхности мозга. Вероятно, в таком направлении происходит нормальное движение жидкости. Эти экспериментальные данные были подтверждены случаем у человека. Вследствие эпистаксиса в нос был положен тампон с хлористым железом. Через несколько дней больной умер от менингита и на вскрытии было найдено,

¹ Helen Purdy — Journ. exp. Med., т. 49, стр. 919, 1929.

² Zbl. Bakt., Orig., т. 102, стр. 329, 1927.

³ Le Gros Clark — Journal Amer. Med. Ass., т. 93, стр. 1982, 1929.

что обонятельные бугры окрашены в коричневый цвет и дают реакции на железо. Распределение вируса в центральной нервной системе происходит при помощи cerebro-спинальной жидкости. Поэтому впрыскивание иммунной сыворотки в субарахноидальное пространство предотвращает заболевание после внутривенного введения вируса.

Распространяется полиомиелит передачей от человека к человеку, причем abortивные (непаралитические) формы инфекции принимают очень большое участие в его рассеянии, а во многих случаях передают заразу и здоровые промежуточные носители.

Вирус входит в человеческий организм через носоглотку и этим же путем выходит из него (капельная инфекция). В случае выздоровления вирус обыкновенно исчезает недели через две после острого приступа. Как долго продолжается носительство у здоровых контактов, не определено. Однажды вирус был найден в носу за 6 дней до заболевания. Этим полиомиелит сходен с корью, где также изоляция не предотвращает распространения инфекции.

Полиомиелит поражает главным образом детский возраст. Так, например, в нью-йоркскую эпидемию 1916 года 97% заболеваний было между детьми до 16 лет, и 73% падали на возраст от 2 до 5 лет.

Даже в большие эпидемии при обширном распространении вируса процент заболевающих очень невелик. Так, в 1916 г. заболело 3,8% всего населения. Эта малая восприимчивость зависит от нескольких условий (Амосс, I. с., стр. 181). Было найдено, что промывные воды носовой полости взрослых и части детей заключают вещества, которые нейтрализуют вирус полиомиелита или мешают его заразительности для обезьян. Этот нейтрализующий агент отсутствует у лиц с хронической дыхательной инфекцией или острым насморком. Таким образом, вирус, попадающий на слизистую, защищенную нейтрализующим веществом, обезвреживается. Вторая защитная линия заключается в здоровых слизистых оболочках. Проприетность носовой слизистой обезьян повышается от действия химических раздражителей, обычно применяемых для носовых душей. Третий защитный барьер состоит в неповрежденном менингохороидальном комплексе. При внутривенном заражении даже большими дозами редко получается экспериментальный полиомиелит. Но достаточно, при этом, вызвать асептическую воспалительную реакцию впрыскиванием в мозговые оболочки сыворотки или соляного раствора, чтобы произошло заболевание. Точно так же, если поместить в ноздри обезьяны комок ваты, смоченной вирусом, то она заболевает только в том случае, если накануне вечером ей было произведено интраспинальное впрыскивание сыворотки или раствора соли.

Иной еще механизм, влияющий на восприимчивость к полиомиелиту, заключается в присутствии иммунных тел в сыворотке крови.

Они были найдены в сыворотке 66% лиц, бывших в тесном контакте со случаями полиомиелита, но не заболевших. На восприимчивость влияют еще иные условия, как видно из того, что большие дозы X-лучей повышают ее у обезьян, и что положительная реакция Шика наблюдается вдвое чаще у детей, больных полиомиелитом, чем у здоровых того же возраста.

После выздоровления вирус не остается долго на слизистых носоглотки. Это, быть может, стоит в связи с ранним появлением иммунных тел в сыворотке. Однако в некоторых случаях его находили у обезьян через 5 недель и через 6½ месяцев после наступления заболевания. У обезьян, пассивно иммунизированных, он быстро исчезает, не вызывая заболевания, а у нормальных обезьян долго остается. Можно, поэтому, думать, что у здоровых носителей вирус остается значительно дольше, чем у выздоровевших. Действительно, его находили у здоровых контактов. Шведские исследователи доказали, что скрытая инфекция и здоровые носители играют громадную роль в иммунизации населения по отношению к полиомиелиту (Учение об инфекции).

При полиомиелите перенос вируса насекомыми (*Stomoxys calcitrans*) не мог быть подтвержден и опровергается существованием зимних эпидемий. Но, вообще, эти посредники являются очень частыми распространителями вызываемых вирусами инфекций. Известна роль платяной вши при сыпном тифе, клещей при пятнистой лихорадке Скалистых гор и т. д.

Особенное значение имеют насекомые в распространении мозаичных болезней растений.

Некоторые из них могут быть перенесены механически соком больных растений. Вирус табачной мозаики чрезвычайно заразителен и может передаваться укусом тонкой иголки. Мозаика сахарного тростника, кюрли топ (завитушка) свекловицы, некоторые болезни картофеля также могут вызываться втиранием заразного сока в ранки здоровых растений. Но обыкновенно в этих опытах только незначительный процент привитых заражается. Многие болезни могут быть переданы только прищепкой, т. е. прививкой отводки больного растения к здоровому подвою. В природе же распространение этих болезней происходит, вероятно, при посредстве насекомых.

Хотя вирус табачной мозаики имеется в корнях, стеблях, листьях и цветах, но он не передается семенами. То же отсутствие вируса в семенах отмечается и в большинстве остальных мозаичных болезней. Поэтому новый посев дает свободные от болезни растения. Имеются только редкие исключения, главным образом у бобовых. Но часто болезни уменьшают плодовитость и вызывают даже стерильность. Ни одна из мозаик не распространяется через почву и не переносится дождем с больных на здоровые растения.

Наиболее важный фактор в распространении вирусных болезней растений есть передача их сосущими насекомыми. Все они, вероятно, распространяются таким способом. В некоторых случаях насекомые играют чисто механическую роль. Поэтому в распространении некоторых болезней принимают участие по несколько различных видов насекомых. Но в других случаях болезнь переносит только один определенный вид. Есть виды, которые служат переносчиками для нескольких болезней. Так, персиковая тля распространяет мозаику шпината, табака, латука, сахарной свекловицы и картофеля. Во всех этих случаях роль насекомого, вероятно, только механическая.

Но в других имеется более тесная связь насекомого с переносимой им инфекцией. Завитушка сахарной свекловицы распространяется только одним энтеттисом и никаким другим насекомым. Мозаика же свекловицы этим насекомым не переносится, а только персиковой тлей. Во многих других болезнях также имеются специфические распространители, что указывает на существование тесной биохимической зависимости между инфекциями и их носителями. Это подтверждается еще иными фактами.

Известны четыре случая, в которых насекомые, носители вирусов, не в состоянии заражать непосредственно после первого кормления на больном растении. Должен пройти определенный период времени прежде, чем они передадут вирус, который заключают. Это созревание вируса в насекомом, инкубация заразительности изменяется в продолжительности в зависимости от температуры, в которой содержатся насекомые. Так, например, период инкубации вируса желтухи астр в цикадуле не менее десяти дней. Это иллюстрируется на прилагаемых рисунках. Двадцать семь растений послужили для определения продолжительности инкубации. Сто взрослых насекомых кормились один день на больном растении (1). Затем ежедневно их помещали по одному дню на двадцать восемь следующих. Снятая через несколько недель фотография показывает, что одиннадцать первых растений, на которых насекомые кормились одиннадцать первых дней, остались здоровыми, а все последующие заболели (рис. 17).

Продолжительность сохранения насекомыми заразительности также указывает на специфическую связь. Так, вирус желтухи астр остается в цикадуле в течение двух месяцев, даже если все это время она находится на листьях ржи, иммунной к этому вирусу. Весьма вероятно, что в этих случаях вирус размножается в насекомых, хотя они не обнаруживают никаких признаков заболевания. Ржавчина шпината переносится разными насекомыми, но один вид последних специфичен для этой болезни, и вирус ее удерживается им при жизни на невосприимчивых растениях и передается по наследству до четвертого поколения партено-генетически рождаемых особей. Но ни один

вирус не переходит в яйца насекомых, и неизвестно случаев передачи его от зараженных насекомых нормальным.

Таким образом, вирусные болезни растений теснейшим образом связаны с жизнью различных насекомых.

Изложенные интересные эпидемиологические данные, относящиеся к вирусам у растений, способны, быть может, послужить к выяснению темных сторон истории вирусов у высших организмов.

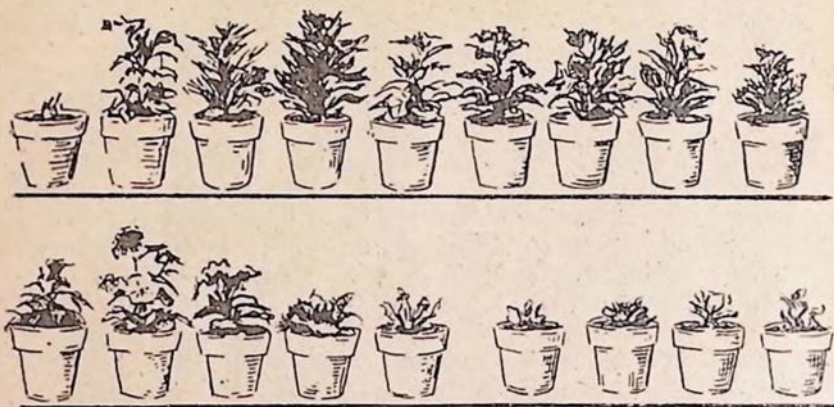


Рис. 17. Заражение астр желтухой.

Так, например, эпидемиология ящура далеко не вполне определена. Вопрос о носителях все еще находится в периоде экспериментальной разработки. Вирус может оставаться в копытах более 30 дней после выздоровления. Описан случай быка, который оказался заразным через $2\frac{1}{2}$ года после бывшего заболевания. У свинок вирус был найден в крови через сто девяносто восемь дней после заражения. В тушах, присылаемых через океан, находили вирус ящура. Однако опыты с контактом здорового скота с выздоровевшими от ящура животными не ведут к его заболеванию. Ни один способ искусственного заражения не дает столь опасного заболевания, как естественная инфекция. Замечателен следующий опыт Валле (Одюра, I. с., стр. 288). Он прививает быкам чрезвычайно активный вирус ящура, который убил сотни животных в течение эпидемии. Ни одно животное не заболевает. Тогда устраняются все предохранительные меры — изоляция, дезинфекция и т. п. Немедленно все животные инфицируются и погибают. Не напоминает ли это вышеприводимых случаев болезни растений, которые не воспроизводятся никаким способом непосредственного заражения, а только уколом определенного насекомого?

Однако никаких передатчиков ящура не могло быть пока найдено, несмотря на усиленные поиски.

Загадочен также способ распространения заразной эпителиомы. Замечательно, что контактное заражение здоровых кур или голубей от сидящих с ними в одной клетке больных птиц не происходит, хотя узелки обильной сыпи и высохшие корки, падающие с них, заключают громадное количество вируса. В этих условиях удастся заразить голубей, выщипывая от них на большом пространстве перья, вследствие чего образуются многочисленные поверхностные кожные ранки для вхождения вируса. Иногда кормление зерном, насыщенным вирусом, вызывает заболевание голубей. Однако ни один метод искусственного заражения не пригоден для объяснения быстрого и обширного распространения болезни при естественных условиях.

Колебания восприимчивости организма играют важную роль в некоторых вирусных инфекциях.

Такова история герпеса. Вирус его хранится в скрытом состоянии у людей, не вызывая никаких симптомов. Однако, при самых разнообразных поводах (пневмония, менструация и т. п.) он активизируется и дает поражения в виде кожных пузырьков на определенных участках тела. У некоторых лиц он обнаруживает склонность к упорным рецидивам. Замечательно, что высыпание герпеса считается благоприятным симптомом в течение пневмонии. Не является ли герпетический вирус антагонистом пневмококков?

Более определенные указания на изменения восприимчивости имеются для патогенеза насморка. Загадочность этого самого распространенного и обычного недомогания теперь выясняется, так как найдена возможность его экспериментального изучения. Дочец, Шибли и Екат. Мильс открыли, что антропоидные обезьяны заболевают насморком или крайне сходным с насморком страданием. Можно думать, что оно является вследствие случайного заражения от людей. Заболевание начинается истечением слизи из обеих ноздрей с временными приступами чихания, во время которого вылетает значительное количество слизи. Несколько позже ноздри закупориваются, и слышится сопение. Через три-пять дней нередко появляется кашель, который может тянуться до двух недель. В некоторых случаях носовое истечение делается гнойным и продолжается в течение трех недель. Имеется слабость, потеря аппетита и иногда понос. Температура редко, да и то незначительно повышается.

Ввиду обнаружения существования насморка у обезьян были сделаны опыты воспроизведения его у них при помощи фильтратов промывных вод носовой полости людей, страдающих типичным насморком. Действительно, при введении этих фильтратов в нос обезьян в половине всех случаев у них получился настоящий насморк. Во

всех опытах с положительным результатом были получены культуры грам-отрицательных анаэробов типа пневмозинтеса Олицкого и Гэтса. Но они не имеют этиологического значения. Контрольные опыты с промывными водами здоровых дали постоянно отрицательные результаты. Этими исследованиями доказывается, что насморк вызывается фильтрующимся вирусом. Этот вирус, присутствующий в организме в скрытом состоянии, активируется так называемой простудой.

Механизм простуды очень темен, несмотря на многовековое изучение этого процесса. Я в свое время (Осн. общ. бакт., стр. 81, 116) высказал следующую гипотезу. Простуда обыкновенно проявляется воспалительными процессами в определенных местах, а, именно, на миндалинах, пейеровых бляшках, в очагах скопления лимфоидной, аденоидной ткани. Здесь нормально совершается обильное выхождение лейкоцитов на поверхность слизистой оболочки. Какое значение имеет этот усиленный диапедез лейкоцитов? Я думаю, что этим способом выбрасываются из организма поглощенные фагоцитами ненужные и вредные вещества. Таким же образом выносятся и микробы. Внезапное действие холода парализует лейкоцитов и вгоняет их обратно в слизистую, где, благодаря повреждению фагоцитов, микробы (и вирусы) начинают беспрепятственно размножаться, вызывая болезненные явления на месте или при переносе лимфой и кровью в другие участки.

Существуют вирусы, которые отличаются чрезвычайной заразительностью. Оспа и еще более ее разновидность—аластрим—заражают без всякого соприкосновения при прохождении через комнату, где находится больной. Оспенный больной сидит у открытого окна, а этажом ниже лежащий у соответственного открытого окна хирургический больной заболевает оспой; или человек смотрит, как переносят оспенного больного, и сам заболевает оспой. Оспенный контагий называется, поэтому, летучим. Такова же заразительность кори. Об оспе поросят рассказывают, что она распространяется по направлению ветра на отдаленно расположенные стада. Летучесть контагия вирусов совершенно естественна в виду их минимальных размеров и устойчивости по отношению к высушиванию. Таким образом, они легко превращаются в мельчайшие пылинки, которые могут неопределенно долгое время плавать подвешенными в воздухе. Исследования показывают (Учение об инфекции), что подвешенные в воздухе очень мелкие частицы передвигаются при ничтожных движениях воздуха и обладают способностью проникать через самые узкие щели, как, например, через закрытые двери.

Возможно, таким образом, что воздух играет в распространении вирусов гораздо более выдающуюся роль, чем при инфекциях, вызываемых обычными бактериями.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ.

ОПИСАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИРУСОВ.

ГЛАВА ШЕСТАЯ.

ОСТРЫЕ ОБЩИЕ ИНФЕКЦИИ.

Распределение вирусов по их локализации в больном организме.—Вирусы общих инфекций.—Чума рогатого скота.—Африканская чума лошадей.—Лошадиный тиф.—Чума птиц.—Чума дроздов.—Миксома кроликов.—Корь.—Сыпной тиф.—Пятнистая лихорадка.—Желтая лихорадка.—Папатачки.—Денга.—Падеж свинок.—Чума свиней.—Катарральная лихорадка овец.—Болезнь Найроби.—Вирус Нови.—Полиэдровые болезни.—Гнильца пчел.—Вирусные болезни растений.

При изучении фильтрующихся вирусов мы, в сущности, имеем дело не с ними, так как они не получены в чистом виде, невидимы и не имеются в культурах. Мы знаем вирусы только по результатам и продуктам инфекций, ими вызываемых.

Поэтому при рассмотрении отдельных вирусов удобнее всего классифицировать их по свойствам производимых ими болезней.

Подобная классификация предложена была Липшоцем (1. с., стр. 381), и мы воспользуемся ею с некоторыми изменениями. Она основана на специфической локализации вирусов в определенных тканях и на преобладающем участии различных пораженных органов. Все вирусные болезни, таким образом, делятся: на острые общие инфекции и инфекции, преимущественно локализирующиеся в определенных органах и тканях.

А. Острые общие инфекции:

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Чума рогатого скота. | 11. Папатачки. |
| 2. Африканская чума лошадей. | 12. Денга. |
| 3. Лошадиный тиф. | 13. Падеж свинок (Петри и О'Бриен). |
| 4. Чума птиц (куриц). | 14. Чума свиней. |
| 5. Чума дроздов. | 15. Катарральная лихорадка овец. |
| 6. <i>Virus miasmatis</i> кроликов. | 16. Болезнь овец Найроби. |
| 7. Корь. | 17. Крысиный вирус Нови. |
| 8. Сыпной тиф. | 18. Полиэдровые болезни. |
| 9. Пятнистая лихорадка Скалистых гор. | 19. Болезнь пчел. |
| 10. Желтая лихорадка. | 20. Вирусные болезни растений. |

Б. Инфекции, преимущественно локализующиеся в определенных органах и тканях:

- | | |
|--|----------------------------------|
| I. Эпидермальные и эпителиальные вирусы. | III. Невротропные вирусы. |
| 1. Заразный моллюск. | 1. Бешенство. |
| 2. Бородавки. | 2. Полиомиелит. |
| 3. Трахома? (Ногучи нашел бактерию). | 3. Герпес. |
| II. Дерматропные вирусы. | 4. Эпидемический энцефалит. |
| 1. Оспа, вакцина. | 5. Чума птиц (гусь). |
| 2. Аластрим. | 6. Паралич свинки. |
| 3. Овечья оспа. | 7. Чума собак. |
| 4. Оспа птиц (заразная эпителиома). | 8. Болезнь Аецкого. |
| 5. Яшур. | IV. Гемотропные вирусы. |
| 6. Пузырчатый стоматит лошадей. | 1. Лейкемия кур. |
| 7. Бычий стоматит. | 2. Заразная анемия лошадей. |
| 8. Вирус III. | V. Органотропные вирусы. |
| 9. Герпес. | 1. Перипневмония. |
| | 2. Заразная агалактия. |
| | 3. Миксоматоз кроликов. |
| | 4. Свинка. |
| | 5. Болезнь слюнных желез свинок. |
| | 6. Саркома кур. |

Как видно из сделанного перечисления, классификация не может быть строго выдержана. Один и тот же вирус дает неодинакового характера болезни у различных животных. Так, чума птиц есть общая инфекция у курицы и невротропная у гуся. Герпес является дерматропным вирусом у человека и невротропным у кролика. Это зависит от уже указанной (стр. 32) значительной изменчивости вирусов.

Перейдем к краткому описанию отдельных инфекций, причем мы будем обращать внимание главным образом на новейшие данные о соответственных вирусах.

Начнем с острых общих заболеваний.

1. *Чума рогатого скота.* Острая лихорадочная болезнь с явлениями катарального или геморрагического и крупозно-дифтерического воспаления слизистых оболочек пищеварительного аппарата. Вирус имеется в крови, которая заразительна в количестве $\frac{1}{1000}$ куб. см.; он фильтруется и очень стоек. Эта болезнь поражает только жвачных. Чрезвычайно контагиозна. О прививках желчью и серовакцинациях у Альбрехта¹.

2. *Африканская чума лошадей.* Вирус имеется в крови и во всех органах. Однако он, повидимому, адсорбирован эритроцитами, которые его прочно удерживают. Органы, промытые от последних остатков крови, не заразительны. Вирус чрезвычайно устойчив — сохра-

¹ Albrecht — Handb. path. Mikr., т. 2, стр. 29, 1928. Недавно найдена восприимчивость к этому вирусу суслика (*Citellus mongolicus*), см. Bull. Past., т. 27, стр. 1068, 1929.

няется до двух лет в гниющей крови. Кроме лошадей, к нему восприимчивы ослы, зубры и собаки. Но естественно не передается непосредственно от лошади к лошади, а, вероятно, кровь сосущими насекомыми. О его трех типах и о предохранительных прививках говорилось (стр. 43). Подробности у Лихтенгельда¹.

3. *Лошадиный тиф*. Характеризуется сильной лихорадкой— 40—41,5°; при летальном исходе развиваются осложнения кишечные, нервные, легочные. Летальность колеблется от 4 до 100%. Вирус фильтруется и резистентен по отношению к высушиванию и гниению. Передается зараженными пищевыми продуктами, а также спермой. Приводится случай жеребца, который в течение 6 лет заражал окружающих кобыл (1. с., стр. 78).

4. *Чума птиц (курицы)*. Острая обыкновенно смертельная септицемическая инфекция, вызываемая фильтрующимся вирусом. У молодых гусей вирус после проходящей септицемии локализуется в центральной нервной системе. Маршу² удалось поддержать вирус до 10 генераций в особой среде из агара с налитой на него дефибринированной кровью. Это подтверждено и другими учеными. Вирус адсорбируется красными кровяными шариками и другими клетками. Выдерживает высушивание. Повидимому, он обладает неодинаковой устойчивостью в различных органах. Отличается чрезвычайной инфекционностью: 4 куб. см крови, разведенные в 125 миллионов раз, вызывают смертельное заболевание кур. Даже миллиардное разведение дает смертельную инфекцию. Зараза, вероятно, переносится насекомыми, так как содержимые без эктопаразитов здоровые куры не заболевают при сожительстве с больными. Инфицированными яйцами зараза заносится на расстояние. Чума птиц характеризуется ядерными включениями. В тканевых культурах вирус быстро погибает. Редкие случаи выздоровления оставляют прочный иммунитет, передающийся сывороткой крови здоровым. Искусственная иммунизация достигается с большим трудом.

5. *Чума дроздов* является, быть может, разновидностью чумы птиц, хотя не удастся заразить кур ее вирусом. Дрозды же, соколы и совы восприимчивы. Вирус фильтруется.

6. *Миксоматозный вирус кроликов* характеризуется гнойным конъюнктивитом, воспалением ушей, половых органов. Кроме того, наблюдаются острый полиаденит и появление по всему телу мелких подкожных опухолей. Болезнь всегда кончается летально. Вирус сохраняется в глицерине. Он содержится в кровяной сыворотке и во всех органах. Вакцинация не удается.

¹ Lichtenheld — Handb. path. Mikr., т. 9, стр. 52, 1927.

² См. Gerlach — Handb. path. Mikr., т. 9, стр. 173, 1927.

7. *Корь* отличается чрезвычайной контагиозностью и поголовной восприимчивостью всех, не перенесших ее. Вирус ее, однако, очень нестойкий и, повидимому, не выдерживает высушивания. Коревая зараза поэтому передается только непосредственно от человека путем капельной инфекции. Она содержится в крови во время сыпи. Вирус проходит через фильтры. Прививка обезьянам (*Macacus rhesus*, *Sinicus*, *synomolgua*) дает положительные результаты: после пятидневной инкубации они заболевают лихорадкой с катарром, кашлем, чиханием, иногда с сыпью. Сыворотка выздоровевших имеет превентивные свойства.

8. *Сыпной тиф* вызывается крайне нестойким вирусом, который убивается глицерином и замораживанием (Осн. иммун., стр. 217). Через фильтры не проходит (Компанеев). Из трех предполагаемых возбудителей (стр. 41) наиболее вероятно участие риккетций. Имеется несколько типов сыпного тифа, различаемых иммунологически и эпидемиологически. Так, эндемическая в Сев.-Амер. Штатах (Нью-Йорк) болезнь Бриля дает незначительную смертность и не передается вшами. Сходен с нею «тропический тиф», распространенный в Малайских штатах. Появившийся в последнее время марсельский тиф также не передается вшами и не заразителен для свинок. Присутствие риккетций установлено, кроме заразных вшей, у больных людей и свинок. При экспериментальном сыпном тифе они локализуются в области мошонки.

9. *Пятнистая лихорадка Скалистых гор*. Она очень сходна с сыпным тифом. Распространена эпидемически в двух штатах (Монтана и Идаго) Сев. Америки. Передается клещами (Дермацентор). Смертность очень колеблется. При этой болезни Риккетс впервые описал тех микробов, которые названы его именем. Он их нашел в крови зараженных свинок и в яичниках переносчиков-клещей. У свинок этим вирусом вызывается заболевание, характеризующееся, как и при сыпнотифозной инфекции, высокой лихорадкой и обыкновенно ведущее к смерти. Очень часто опухают семенные железы. Замечательна чувствительность вируса пятнистой лихорадки к лимоннокислому натрию.

10. *Желтая лихорадка*. Давно установлено, что она вызывается фильтрующимся вирусом и передается комаром (Стогомия или *aeges*). Недавно открыта чувствительность к этому вирусу обезьян (Макака). Возможность экспериментальной работы повела к быстрому нарастанию и упрочению сведений об этой инфекции. Так, установлено, что кровь обезьяны заразительна в инкубационном периоде болезни: один или два дня после заражения и за сутки до повышения температуры, а также во время лихорадки и еще сутки после ее падения ¹.

¹ Hudson and Philip — Journ. exp. Med., т. 50, стр. 583, 1929.

Замечательно, что в некоторых случаях кровь больной обезьяны не заражает при непосредственном впрыскивании, но инфицирует через комара. Наблюдалось также, что при впрыскивании различных доз заразной крови заболевание вызывают только меньшие дозы. Возможно, что успевающие появиться в крови антитела парализуют действие вируса. Для сохранения вируса его высушивают в замороженном состоянии в вакууме¹. Этот способ оказался пригодным для вирусов бешенства, вакцины III и саркомы Роуса. В печеночных клетках обезьян находят ядерные включения.

У людей, умерших на 2-й день болезни, также наблюдаются в клетках печени (как и у обезьян) включения, которые отсутствуют у умерших после третьего дня вместе с исчезновением заразительности². Кровь выздоровевших предохраняет в количестве $\frac{1}{10}$ куб. см от заболевания. Превентивные свойства сохраняются кровью десятилетиями.

11. Папатаччи часто смешиваются со следующей болезнью — денгой, но отличается эпидемиологически. Вирус папатаччи передается комаром флеботомом.

12. Денга отличается чрезвычайной заразительностью и способностью в кратчайший срок вызвать почти поголовное заболевание населения. Так, при недавней эпидемии в Греции в Афинах заболело 500.000, т. е. 80% всех жителей и умерло всего 1.000 человек. Денга имеет короткую инкубацию, быстрое начало с сыпью, с сильными болями в суставах, пояснице, на голове и с характерным упадком сил. Вирус фильтруется. Некоторые предполагают, что болезнь распространяется комаром — аедес. Но распространение этих комаров и денги не совпадает.

13. Падезж свинок (Петрик и О'Бриен — см. Липшоц, 1. с., стр. 399), оставивший в живых 21 свинку из 500. С фильтрующимся вирусом — возбудителем эпизоотии — ассоциирована бактерия, сходная с *Bact. suispestifer* (*microbe de sortie*). Возможно, что эта болезнь тождественна с поражением свинок Ремера и чумой свинок Гаспари и Санджорджа.

14. Чума свиней (см. Уленгут с сотрудниками, 1. с.). Острая лихорадочная септицемическая инфекция, вызываемая фильтрующимся вирусом и сопровождаемая геморрагическим воспалением слизистых. Кроме свиней, все остальные животные невосприимчивы к этому вирусу. Он выдерживает высушивание, но не гниение. Так как вирус имеется в крови, во всех органах и выделяется мочей, то распространение болезни происходит, вероятно, *per os* с пищей, которая зара-

¹ Sawyer Lloyd and Kitchen — Journ. exp. Med., т. 50, стр. 7.

² Magarinos Torres — Soc. Biol., т. 100, стр. 410, 1929.

жена мочей больных животных. Предохранительные прививки производятся по Дорсету симультанным введением антисыворотки и разной крови.

15. *Катарральная лихорадка овец*. Встречается в Южной Африке на овцах и козах. Непосредственного заражения здоровых от больных не наблюдается. Вирус, вероятно, переносится насекомыми (Кулексом). Он проходит через фильтр Беркефельда. Вакцинация удаётся.

16. *Болезнь овец Найроби (Nairobi)*. Вирус проходит через фильтры Беркефельда и Шамберлана. Болезнь передается прививкой крови. Однако сожительство с больными не заражает здоровых овец. Переболевшие приобретают иммунитет (Липшюц, 1. с., стр. 403).

17. *Крысиный вирус Нови* найден при болезни крыс в их крови. Проходит через самые плотные фарфоровые фильтры (Липшюц, там же).

18. *Полиэдровые болезни насекомых*.

Семейства.	Виды.
Saturnidae	Hemileuca maia
Arctiidae	Apantesis virgo
Noctuidae	Leucania unipuncta
	Noctua clandestina
	Autographa brassicae
Lymantridae	Porthetria dispar
	Lymantria monacha
	Orgyia leucostigma
Lasiocampidae	Malacosoma americana
	Malacosoma disstria
Bombycidae	Bombyx mori
Diopitidae	Phrygonidia Californica
Papilionidae	Colias philodice
	Pontia rapae

Инфицируются только гусеницы этих видов. Как уже указано (стр. 23), подробно изучены три из этих болезней: желтуха шелко-вичных червей, верхушечная болезнь монашенков и гнильца цыганок. Они представляют значительный практический интерес. Желтуха наносит ущерб полезным шелко-вичным червям, а последние две инфекции истребляют очень вредных гусениц. Все эти болезни чрезвычайно заразительны и передаются загрязненной пищей. Последняя же инфицируется испражнениями больных и соком, истекающим из разлагающихся трупов. Для прекращения желтухи всех червей разбивают на очень мелкие группы, и при появлении заболеваний в одной из них всех червей в ней убивают и сжигают. Посуда, в которой они находились, уничтожается или стерилизуется. Ни в каком случае нельзя употреблять яиц (грены) от выживших мотыльков. Следует

избегать предрасполагающих условий — слишком высокой температуры, плохого питания. Остерегаться внесения заразы пищей или купленной на стороне греной.

Инфекции же вредных гусениц желательно распространять. Ответственные опыты делались путем опрыскивания отдельных участков леса эмульсией из прошлогодних трупов. Особенно доказательных результатов не получено, так как в контрольных участках наблюдалась не меньшая смертность гусениц от инфекции (Глэзер, 1. с., стр. 321). Но эти опыты должны быть продолжены, так как могут дать могущественнейшее средство борьбы с вредными гусеницами.

Несмотря на большое сходство этих трех болезней, точными опытами доказано, что они производятся различными вирусами. Вирус каждой из них незаразителен для других.

19. *Болезнь пчел.* Эта болезнь также производится фильтрующимся вирусом, но при ней не бывает внутрислеточных включений. Погибают от нее гусеницы в последние двое суток перед превращением в куколки. Кожа их желтеет и буреет; органы разжижаются, жидкость испаряется, после чего остаются пустые чешуйки. Поражается обыкновенно часть улья. Болезнь передается зараженной водой для питья, а также ротовыми органами пчел работниц, которые имеют обыкновение выбрасывать погибших гусениц. Трупы, однако, быстро теряют заразительность после смерти. Пустые чешуйки не заразительны. Вирус проходит через фильтры. Он мало стоек и погибает через несколько недель при высушивании, а также при сохранении в меде или воде.

20. *Вирусные инфекции растений.* Эти инфекции составляют типичный класс заболеваний, который характеризуется не столько фильтруемостью вирусов, которая часто не может быть определена при передаче заразы только насекомыми или прищепкой, сколько совокупностью своих признаков. К числу последних относятся: хлороз (участковое или общее обеднение хлорофиллом), некроз и разрастание (образование наростов, орешков и т. п.). Все эти болезни—



Рис. 18. Мозаика табачного листа.

системные, так как все части растения заключают вирус, который, однако, вызывает поражения почти исключительно только в растущих листьях и стеблях. Вирусные болезни растений делятся на мозаичные, которые составляют громадное большинство, и инфекции с разлитым хлорозом. К последним относятся *розеточные* (персиков, шеницы),—где вследствие укорочения стебля от действия вируса новые листья сближаются и образуют розетки,— *желтушные* и некоторые другие.

При мозаиках происходит иногда чрезвычайно правильное распределение хлоротических участков (рис. 18). Причина этого распределения не выяснена. Быть может, соседние с обеспеченными участками приобретают невосприимчивость к вирусу. Так как приобретенный иммунитет при мозаиках не встречается (стр. 49), то предыдущая невосприимчивость соответствовала бы инфекционному иммунитету животных (стр. 38). Корни растений заключают вирус, но не поражаются. Вирусные болезни являются хроническими, так как они не убивают растений, а делают их только более слабыми и подверженными другим инфекциям (грибкам, бактериям). Только немногие из них передаются семенами. Особенное значение в эпидемиологии этих инфекций имеют насекомые (стр. 47).

Недавно Пюрди¹ приготовила антитела против вируса сока больных мозаикой табачных листьев, доказавши, вместе с тем, специфичность этих антител и их отличие от тех, которые вызываются соком здоровых листьев.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ.

ДЕРМАТРОПНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

Эпителиальные болезни.—Заразный моллюск.—Бородавки.—Папиллома.—Дерматропные вирусы.—Оспа, вакцина, аластрим.—Овечья оспа.—Оспа птиц.—Ящур.—Пузырчатый стоматит лошадей.—Стоматит овец.—Стоматит быков.—Оспа карпов.—Герпес.—Ветрянка и герпес-достер.

Второй большой отдел нашей классификации составляют инфекции с преимущественной локализацией в определенных органах и тканях. Здесь на первом месте стоят инфекции, локализующиеся в эпидермисе и эпителии.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

К ним относятся — заразный моллюск, бородавки и папилломы.
 1. *Заразный моллюск.* Эта инфекция выражается образованием небольших кожных опухолей мягкой консистенции, достигающих

¹ Purdy Helen — ZB. f. Hygiene, т. 20, стр. 759, 1929.

величины просяного зерна и редко орешка. Часто бугорок снабжен вдавлением в виде пупка, отчего получил название аспе *varioloformis*. Эти опухоли помещаются отдельно или скоплениями, чаще всего на лице (лоб, веки), в половой области, на шее, на грудных железах. Клиницистам давно известна заразительность этих образований. Затем было доказано, что они вызываются вирусом, который проходит через фильтр Шамберлана. Прививкой такого фильтрата вызывалось через 50 дней появление моллюска на коже здоровых людей. По гистологическим исследованиям моллюск есть чисто эпидермальное образование, начинающееся во влагалище пушка, который помещается как раз посредине опухоли. В верхних слоях моллюска находятся «моллюсковые тельца» — большие круглые или овальные образования (рис. 19), которые прежде считались паразитами. В настоящее время выяснена их связь с реактивными клеточными продуктами и с мельчайшими «элементарными тельцами» (стронгиллоплазма человека по Липшюцу). На близость моллюска к злокачественной эпителиоме было указано (стр. 33).



Рис. 19. Включение при моллюске.

2. *Бородавки* (*Verrucae vulgares*). Экспериментально доказана заразительность бородавок и передача их фильтратами. Замечательна при этом продолжительность инкубационного периода: от 6 недель до 8 месяцев, а в одном случае заражения от коров — 3 года. Эта продолжительность явилась значительным затруднением для выяснения их эпидемиологии. Интересно, что бородавки могут исчезать под влиянием внушения или самовнушения. Это объясняет действительность различных симпатических средств, употребляемых для лечения бородавок.

3. На слизистых оболочках также, повидимому, могут под влиянием вируса возникать сосочки — папилломы. Но этот вирус пока совершенно не изучен.

ДЕРМАТРОПНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

Многочисленный и важный класс составляют дерматропные инфекции.

1. *Оспа, вакцина* (*cow-rox*), *аластрим* (*молочная оспа*). Возбудитель, вызывающий эти инфекции, представляется наилучше изученным из всех фильтрующихся вирусов. Поэтому в первой части, при изложении общей характеристики фильтрующихся вирусов, при-

мером служил, главным образом, вирус вакцины. Здесь осталось сообщить только о некоторых специально к нему относящихся вопросах новейшего времени.

В последние годы большое распространение приобрела разновидность оспы, называемая аластримом и распространившаяся из Южной Америки в Северную и в Англию. Аластрим, или молочная оспа, отличается чрезвычайной заразительностью и быстрой распространения (в невакцинированном населении). Так, например, в 1923 году пароход выгружает больного негра из Гуаделупы на один из Азорских островов. Ставится диагноз оспы, его изолируют, производят дезинфекцию и т. д. Несмотря на все предосторожности, аластрим распространяется по городу, а затем по острову и ведет к заболеванию 15 тысяч жителей (из 126 тысяч).

Аластрим во многом отличается от натуральной оспы. При быстром начале с высокой лихорадкой (до 39°) и незначительной головной болью, болями под ложечкой и в пояснице, дальнейшее течение очень легкое. Лихорадка падает через 2—3 дня с появлением сыпи. Последняя быстро проходит все стадии до пустулы, которая обыкновенно бывает белого цвета (молочная оспа), и не имеет пупка. Кожа кажется забрызганной раствором извести. Отпадающие с подсохнувших пустул корки янтарного цвета оставляют только пятна без рубцов. Вторичной (нагноительной) лихорадки не бывает. Смертность — ничтожна: обыкновенно менее 1%. Природа аластрима возбуждала много споров, особенно ввиду противоречивых показаний об отношении аластрима к вакцинации. Не останавливаясь на этом, следует указать, что в настоящее время с несомненностью доказано, что аластрим есть разновидность вариолы и превращается переходом на кроликах в обыкновенную вакцину.

Загадочным остается его происхождение. Мнение, что аластрим есть оспа, прошедшая через вакцинированных, т. е. вариолоид, совершенно неосновательно. Эти две болезни различаются клинически и эпидемиологически, так как первая заражает восприимчивых тем же аластримом, а вторая — натуральной оспой. Кроме того, аластрим не отличается от других разновидностей оспы жарких стран, как оспа негров Южной Африки, санага и самоа. Все эти разновидности, наоборот, наблюдаются, как и аластрим, среди невакцинированного населения.

Наиболее вероятным представляется мне происхождение аластрима видоизменением натуральной оспы на особом виде животных, а именно на обезьянах. Известно, что в естественном состоянии обезьяны могут испытывать эпидемии оспы, которая иногда протекает у них очень тяжело (Гамалея — Оспопрививание, 1. с., стр. 26). Так, в лесах по реке Уругваю обезьяны одного из видов Цебу зара-

зились оспой от людей, и весь этот вид был истреблен оспой, хотя эпидемия на людях протекла легко¹. По всей вероятности не только обезьяны Нового Света более восприимчивы, чем бесхвостые, но и между отдельными видами тех и других существуют большие отличия в восприимчивости. Вирус оспы, проходя через низших животных (корова, кролик и т. д.), превращается в совершенно аттенуированную вакцину, вызывающую только местный процесс. На более близких к человеку обезьянах его ослабление не заходит так далеко, и он, как я думаю, модифицируется в аластрим, дающий, хотя и легкое, но все-таки общее заболевание.

Второй вопрос, выдвинувшийся в последние годы, есть поствакцинальный энцефалит (Гамалея — Здравоохранение, стр. 93, 1929).

Факты, сюда относящиеся, следующие.

В течение последних 7—8 лет стали наблюдаться заболевания вакцинированных тяжелым энцефалитом с приблизительно 50% смертности. Это заболевание чаще всего наступает на 10—14 день после вакцинации. Встречается за редкими исключениями только у первично-вакцинируемых и чаще у более взрослых, чем у младенцев до года. Только в единичных случаях в мозгу умерших находят вирус вакцины. Более всего пострадали от поствакцинального энцефалита Англия и Голландия. В первой насчитывается до 200 случаев этого заболевания, во второй — около 250. Но он встречается и в других странах. Так, в Италии зарегистрированы 26 случаев, в Вене — 11, во Франции — около 30, в Германии — более 100. В Москве также отмечены три случая поствакцинального энцефалита. Сообщено об одном случае из Аргентины.

В настоящее время можно считать окончательно установленным, что этот энцефалит вызывается употреблением генерализующейся вакцины, которая получается вследствие многих переходов на кроликах. Кроличьи пассажи, весьма ценные для поддержания активности вакцинального вируса, слабеющего на телятах, ведут при частом повторении к модификации вируса. Он начинает вызывать геморрагические и некротизирующие поражения на месте прививки и рассеянные очаги во внутренних органах.

Несомненное доказательство этой указанной мною этиологии дается благоприятными результатами лечения поствакцинального энцефалита сывороткой вакцинированных. Так, один ребенок был излечен введенными интраспинально 5 куб. см сыворотки вакцинированной одновременно с ним его матери². В Голландии 8 больных лечились введением сыворотки в кровь, и 7 из них выздоровели³.

¹ Beyer — Journ. Amer. Med. Assoc., 7 окт. 1922.

² Horder — Lancet, т. I, стр. 1301, 1929.

³ Journ. of Amer. Med. Ass., т. 93, стр. 2040, 1929.

Об энцефалитах при других инфекциях (кори, ветрянке и др.) будет сказано в следующей главе.

По отношению к вирусу вакцины напомним еще о чрезвычайно важных работах по катафорезу (стр. 9), о включениях и иммунитете эксплантированных тканей (стр. 30) и о влиянии экстрактов органов на генерализацию вируса (стр. 34).

Среди модификаций вакцины обращает на себя особенное внимание эпизоотическое заболевание кроликов, описанное Николо (32).

2. *Овечья оспа*. Эта болезнь, долгое время считавшаяся самостоятельной, является также модификацией человеческой оспы, как это доказано Шомье и недавно подтверждено Гинсом. Замечательной ее патологической особенностью, отличающей ее от вакцины, является способность давать обширные отеки при подкожной прививке овцам. В этих отеках может размножиться и второй вирус — ящура (стр. 42). По исследованиям Борреля (Одюра, стр. 114), процесс начинается с мезодермального поражения, за которым следует пролиферативная реакция эпителия, кончающаяся вакуолизацией. Интересно, что к такому же патогенезу склоняется в последнее время Ледингам (Осн. иммун., 195) по отношению к вакцине. При естественном заражении овечьей оспой нередко наблюдается первичное поражение, за которым после четырехдневной инкубации следует общая сыпь. Это соответствует *masterpox* времен вариолизации (Оспопрививание, стр. 19).

В жидкости пустул овечьей оспы наблюдаются характерные клеточки (*cellules clavicleuses* французских авторов). Это—большие мезодермальные клетки, макрофаги в 40, 50 μ с вакуолизированным ядром и зернистыми включениями в протоплазме.

3. *Оспа птиц (заразная эпителиома)*. Эта болезнь особенно замечательна тем, что исследования Борреля, нашедшего элементарные тельца в ее клеточных включениях, были подтверждены всеми последующими исследователями (стр. 31), что не оставляет сомнения в их этиологическом значении.

Вследствие этого специфические клеточные включения рассматриваются, как колонии мельчайших кокковидных микробов, соединенных в зооглейную массу, при посредстве белкового вещества с липоидной составной частью. Эти элементарные тельца считаются, поэтому, живыми возбудителями болезни.

Первичное поражение при оспе кур локализуется прежде всего в чешуйчатом эпидермисе, после чего следует подкожное воспаление, как проявление защитной реакции, пропорциональной количеству вируса в эпителии и продолжительности воздействия на него подлежащих тканей. Этой реакции соответствует развитие иммунитета.

Специфические включения не наблюдаются в цилиндрическом эпителии и нигде во внутренних органах, хотя последние, как и кровь,

наполнены вирусом. Повидимому, вирус в состоянии поражать только клеточки эпидермиса на месте высыпи. Для его локализации — находится ли вирус в крови, или поступает снаружи — необходима травма эпителия, как это известно на основании опытов Кальметта и Герена с вакциной. Как действует эта травма, облегчая ли вхождение вируса в поврежденные клеточки (стр. 31); или вызывая вследствие размножения появление особенно чувствительных к вирусу молодых клеточек, остается нерешенным. Вирус чрезвычайно быстро размножается в области высыпи. Распространение его в крови является вторичным пассивным переносом из этих очагов. При установленной высокой резистентности вируса и при отсутствии вирулицидных веществ крови становится понятным, что он может чрезвычайно долго сохраняться в крови и органах, оставаясь совершенно бездеятельным. Следует по этому поводу напомнить опыты Мечникова с токсинами, циркулирующими чрезвычайно долго в крови невосприимчивых к ним животных. Нечто подобное мы увидим в следующей главе, говоря о бешенстве. На сходство оспы кур с человеческим моллюском уже указывалось (стр. 33).

4. *Ящур* (рыльно-копытная болезнь). Вирус этой болезни настолько мелок, что его не удастся осадить центрифугированием. Опыты с адсорбцией также дают только противоречивые результаты. До сих пор еще многие считают этот вирус ферментом, ссылаясь, например, на опыты Абе (у Вальдманн и Траутвейн, там же, стр. 199), который успешно осадил его спиртом. Несмотря на утверждения различных исследователей последнего времени, возможность культивирования вируса ящура остается недоказанной.

Чрезвычайно важным подспорьем для изучения вируса ящура явилась восприимчивость к нему морских свинок. Особенно характерно протекает кожная прививка скарификацией плантарной поверхности метатарза их лапок. Здесь без всяких общих явлений появляется первичный пузырек, переполненный кристально прозрачной жидкостью (рис. 20). Затем наступает генерализация. Вирус проникает в кровь и вызывает появление лихорадки и генерализованных афт или вторичных пузырьков на остальных подошвах и на языке. Замечательно, что вирус первичных афт при пассажах неопределенно долго сохраняет свою первоначальную максимальную ядовитость, тогда как во вторичных он окисляется аттенуированным.



Рис. 20. Первичный пузырек ящура.

По отношению к колебаниям ядовитости вируса интересно увеличение ее при пассажах через различные виды животных. Так, еще Леффлер наблюдал усиление ядовитости при переносе вируса с коров на свиней и обратно. Такие же перекрестные пассажи между свинкой и крысой, между свинкой и свиньей ведут к тому же результату.

5. *Пузырчатый стоматит лошадей*. Его вирус имеет много общих черт с вирусом ящура: способность передаваться пассажами на морских свинках, клиническая и патологическая картина экспериментальной болезни, отсутствие перекрестного иммунитета с вирусом герпеса, заразительность ничтожных доз (1 на 10 миллионов), относительная величина, неосаждаемость центрифугированием, соотношение к физически-химическим агентам, большая чувствительность к кислотам и сопротивляемость к разрушению вне животного организма (Олицкий, 1. с., стр. 224). Кроме того, по новейшим исследованиям оба вируса при впрыскивании в мышцы ноги, в кожу брюха свинок, не вызывая местных поражений, создают прочный иммунитет. Но они различаются отсутствием перекрестного иммунитета у свинок, коров и свиней и полной невосприимчивостью лошадей к ящуру. Однако и между тремя типами вируса ящура не существует взаимной иммунизации (рис. 21). Вирус стоматита значительно размножается в тканевых культурах. У лошадей бывает и другой стоматит, вызываемый вирусом вакцины.



Рис. 21. Заряжение свишь 3 типами ящура.

6. *Пустулезный стоматит овец* (см. Одюруа, 1. с., стр. 117). Болезнь начинается появлением пузырьков и затем пустул на губах. Они покрываются корками или подвергаются изъязвлению. Такие же корки наблюдаются на веках, на ушах, на penis'e. Болезнь остается легкой, пока язвы ограничиваются губами. При переходе язв на рот

и язык животное плохо ест, худеет, кахектизируется. Болезнь вызывается фильтрующим вирусом, к которому восприимчивы только овцы, козы, быки и обезьяны. Искусственное заражение удается исключительно только на роговицу или интрадермально; все остальные пути дают отрицательные результаты. Перенесение болезни оставляет иммунитет, но сыворотка крови не вирулицидна. Болезнь передается, повидимому, непосредственным контактом.

7—8. *Бычий стоматит и оспа карпов*. О них известно пока только, что они вызываются фильтрующимися вирусами.

9. *Герпес*. Эта болезнь является переходной от дермотропных к невротропным инфекциям.

У человека пузырчатая сыпь появляется обыкновенно как осложнение заболеваний (пневмония и т. д.) или расстройств (менструация) и т. п. Очевидно, вирус герпеса постоянно присутствует в недейтельном состоянии (стр. 49). Интересно, что пузырьки герпеса

могут быть вызваны искусственно. Так, Негели¹ впрыскивал в кожу людям различные вещества и получил следующие результаты:

менингококковая вакцина	дала на 36 пациентах	5 раз	herpes
коливакцина	» » » 14	» 3	» »
пневмококковая	» » » 6	» 0	» »
оспенная	» » » 8	» 1	» »
Артигон	на многих	» 2	» »

10—11. Ветрянка и герпес-цостер. Варицелла представляет большое сходство с вариолой, с которой долгое время смешивалась. Даже недавно снова воскресло под именем неоунитаризма учение об их тождестве (Сали). Оно, однако, не встретило поддержки. Слишком велики отличия обеих болезней — клинические, гистологические и экспериментальные. Изучению ветрянки препятствует отсутствие восприимчивых животных. Она вызывается фильтрующимся вирусом. Включения при ней наблюдаются в ядрах и очень сходны с герпетическими. Отличается чрезвычайно стойким иммунитетом, связанным с превентивной способностью сыворотки выздоровевших. Эта способность используется в последнее время для предупреждения внутрибольничного заражения.

Герпес-цостер замечателен локализацией пузырьчатой сыпи в области распространения определенных нервов. Его вирус таким образом совмещает дерматропные и невротропные свойства. Многими утверждается его родство или тождество с ветрянкой на основании случаев заражения одной болезнью от другой. Но сезонное распространение этих болезней не совпадает.

ГЛАВА ВОСЬМАЯ.

НЕВРОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ.

Полиомиелит.—Эпидемический энцефалит (герпес).—Японский энцефалит.—Вирус Коричонера.—Бешенство.—Болезнь Борна.—Чума собак.—Чума птиц.—Паралич свинок.—Кроличий энцефалит.—Септицемии.

Невротропные вирусы вызывают у человека и животных ряд инфекций, некоторые из которых сближаются между собою без того, чтобы связь между ними могла быть точно определена.

1. Полиомиелит. Эта исключительно присущая человеку инфекция могла быть экспериментально изучена благодаря восприимчивости к ней обезьян. Многие особенности и свойства ее вируса указаны



¹ Naegeli — ZBl. f. Hygiene, т. II, стр. 876, 1926.

в общей части (стр. 44—45). Прибавим, что, кроме нервной системы, вирус может быть найден в кишках и в мезентериальных железах. При пассажах на обезьянах отмечено периодическое колебание вирулентности. Она сначала прогрессивно нарастает до 100% летальности, затем начинает последовательно ослабевать, нуждаясь в возрастающих дозах для вызывания заболевания, а потом снова становится сильнее. Эти изменения способны, быть может, лечь в основу объяснения периодичности эпидемий полиомиелита и колебаний в их летальности (от 3,7 до 16%). Левадити (Одюруа, стр. 147) культивировал вирус полиомиелита в симбиозе с эксплантированными позвоночными ганглиями и мог вызвать инфекцию обезьяны пятым переходом. Родс¹ установил, что вирус полиомиелита после 8-летнего пребывания в 50% глицерине сохранил неизменную вирулентность.

2. *Эпидемический энцефалит*. Эта инфекция, известная, повидимому, и раньше, стала особенно распространяться во время и после империалистической войны. Эпидемиологически она походит на полиомиелит в том отношении, что в ее распространении принимают большое участие латентная инфекция и здоровые носители.

Этиология энцефалита остается не установленной. Обыкновенно в мозгу умерших не находят переносимого на животных вируса. Однако в редких случаях прививка такого мозга, а главное фильтратов жидкости из носа и глотки больных кроликам вызывает у них типичное смертельное заболевание, тождественное с тем, которое наступает после прививки в их мозг содержимого пузырьков обыкновенного симптоматического герпеса (стр. 68). Полное тождество кроличьих энцефалитического и герпетического энцефалитов доказывается клинически, патологоанатомически и иммунологически перекрестной иммунизацией. Отсюда был сделан вывод, что герпетический вирус, дающий обыкновенно невинное повреждение на коже, может при некоторых условиях усиливаться в вирулентности, захватывать центральную нервную систему и вызывать эпидемический энцефалит. Против такого вывода явилось несколько возражений. Отчего энцефалитический вирус, сравнительно так легко находимый во рту больных, исключительно редко открывается в наиболее тяжелых случаях — в мозгу умерших? Не находят ли в первом случае не энцефалитический, а герпетический вирус, существующий, как известно, даже у здоровых? В ответ на это возражение указывается, что существуют самостерилизующиеся инфекции (стр. 38), при которых возникающие в течение болезни антитела инактивируют или связывают вирус, который, однако, успел произвести смертельные изменения в нервной системе. Подтверждается это толкование слу-

¹ Rhoads — Journ. exper. Med., т. 49, стр. 701.

чаями смерти от бешенства или от поствакцинального энцефалита, где также в мозгу обыкновенно не имеется никакого вируса. С другой стороны, Пердро нашел, что головной мозг умерших от энцефалита людей вызывает энцефалит у кроликов, если его продержать достаточно долго в глицерине, который будто бы уничтожает иммунные тела, препятствующие действию вируса (стр. 38). В ротовой же полости находят вирус, который выделяется туда по нервным путям (септиневрит, см. дальше) и который ускользает от влияния антител, циркулирующих в крови.

Флекснер и Амосс нашли энцефалитогенный вирус в спинно-мозговой жидкости сифилитика, никогда не болевшего энцефалитом. Они, поэтому, присоединяются к предположению, высказанному и другими (Осн. иммун., стр. 310), что герпетический вирус, часто присутствующий в здоровом организме, может проникать в кровь и во внутренние органы и в случае заболевания энцефалитом быть перенесенным с продуктом энцефалита на кроликов и вызвать их заболевание, как случайная примесь.

Брейль заражал кроликов разведением герпетических кроличьих мозгов. При значительных разведениях — от тысячи до ста тысяч раз — случалось, что кролики после кратковременной лихорадки оставались в живых и приобретали частичный, неполный иммунитет. При вторичном заражении таких кроликов они после долгой (до 32 дней) инкубации заболевали подострой летаргией и комой, сходными с человеческим энцефалитом, и оставались в таком состоянии 3—4 дня — вплоть до смерти.

На основании этих опытов Цинссер высказывает предположение, что герпетический вирус, вызывая у человека энцефалит, ослабляется для кролика благодаря продолжительному пребыванию в человеческой нервной системе, как оспенный вирус аттенуируется для человека переходом через корову¹.

Но если даже согласиться с тождеством герпетического и энцефалитического вируса, то этим все еще не разрешается проблема эпидемического энцефалита. Отчего давно известный безобидный герпетический вирус стал давать тяжелое эпидемическое заболевание центральной нервной системы? Я хотел бы высказать по этому вопросу следующие соображения.

Если в прежние времена и появлялись иногда подобные эпидемии, то современная эпоха, несомненно, отличается чрезвычайным преобладанием заразных заболеваний центральной нервной системы. Кроме небывалого распространения эпидемического энцефалита, наблюдаются энцефалиты вслед за разнообразными инфекциями — гонор-

¹ Zinsser — Journ. exp. Med., т. 49, стр. 661, 1929.

реей, ветрянкой, пневмонией, корью, вариолоидом, вакциной. Если в последнем случае поствакцинальный энцефалит объясняется измененной и усиленной ядовитостью вируса вакцины (стр. 61), то это объяснение неприменимо к остальным заболеваниям энцефалитом.

Указывалось, что вследствие эмбрионального родства кожи и нервной системы дерматотропным вирусам свойственно вызывать также поражения центральной нервной системы. Двумя классическими примерами такого перехода с кожи в мозг служат герпес и невровакцины. Герпес может быть усилен в своей ядовитости различными приемами — переходами через мозг кроликов или обезьян (Лепин¹), прививкой в яички и т. д. При этом усилении он начинает убивать кроликов энцефалитом. Относительно невровакцины первоначально предполагалось, что она вызывается особой разновидностью вируса, приспособившегося к нервной ткани. Такое мнение оказалось неправильным. Невровакцина генерализуется и локализуется также в мезодермальных тканях. На коже человека и кроликов она вызывает некрозы, как делает также тестикулярная вакцина, полученная переходом через семенные железы. Этими способами, а также переходами через кожу кроликов, мозг обезьян и, наконец, просто приучением вируса к существованию при высокой температуре (Армстронг)², достигается его усиление, что ведет к его генерализации и поражению мозга.

Таким образом, как я думаю, самые разнообразные пути усиления вирусов ведут к одному и тому же результату — обширному распространению их в крови и в тканях и к смерти животных от энцефалита.

Но усиление ядовитости пассажами и изменение при этом картины болезни, превращающейся в септицемию, есть давно известное приобретение экспериментальной микробиологии (Осн. общ. бакт., стр. 82). При такой генерализации микробов вследствие усиления их ядовитости страдают, разумеется, все клеточки тела, но резче всего это отражается — при отсутствии специфических, элективно локализующихся токсинов — на наиболее чувствительных, т. е. нервных. Понятно, с этой точки зрения, возможность появления поражений мозга не только после невротропных вирусов, но и вслед за инфекцией корью, гонорреей и т. д.

Следует указать, однако, что усиления ядовитости всех соответственных микробов (кроме вакцинального вируса) отнюдь не наблюдается. Но здесь следует вспомнить о другом принципе экспериментальной микробиологии, а именно, что повышение восприимчивости равносильно усилению ядовитости (Учение об инфекции).

¹ Lepine — Zbl. f. Hyg., т. 20, стр. 621, 1929.

² Armstrong — Zbl. f. Hyg., т. 20, стр. 849, 1929.

Я полагаю, ввиду этого, что современное распространение инфекций центральной нервной системы зависит от уменьшения ее сопротивляемости, вызванного, вероятно, потрясениями, происшедшими вследствие войны.

В последнее время, однако, появились указания на возможность более определенного ответа на вопрос о причинах усиления нервных заболеваний вслед за войной. Райш¹ наблюдал у многих детей в Венской клинике особое ненормальное состояние, обнаруживающееся миоклонусом мышц живота и других. Не указывает ли это на присутствие особого скрытого вируса, который, активируясь приводящими инфекциями, может вести к энцефалитам? Замечателен в этом отношении появившийся с 1925 г. в Тироле поствакцинальный энцефалит². Он ежегодно меняет свое местопребывание и дал до сих пор 39 случаев с 12 смертными. Создается впечатление, что энцефалит, вызываемый слишком сильной вакциной, следует по пути распространения иной, более легкой инфекции. Последняя, быть может, обнаруживается сама по себе только в миоклонизме.

3-4. Японский энцефалит 1924 года и вирус Коричонера. Эти две инфекции сближались с эпидемическим энцефалитом, но их возбудителем оказался вирус бешенства. Вирус Коричонера был добыт из мозга человека, укушенного через сапог в ногу собакой и погибшего от предохранительных прививок. Перекрестной вакцинацией доказано его тождество с рабическим вирусом (Осн. иммун., стр. 210).

Японская эпидемия энцефалита, бывшая в 1924 г. и сопровождавшаяся громадной смертностью, также оказалась бешенством. Эпидемиологические о ней подробности мне, к сожалению, остались неизвестными. Точно так же считавшийся до сих пор герпетическим штамм ДК. оказался рабическим³.

5. Бешенство. Оно вызывается одним из наиболее изученных вирусов (Осн. иммун., стр. 204). В последнее время появились исследования, которые относят этот вирус к микроспоридиям, причем рабические внутриклеточные включения (тельца Негри) считаются панспоробластической фазой развития этих протозоев. Пока, однако, проверочные исследования не дали подтверждения такой филиации.

До сих пор не установилось единодушие относительно этиологии параличей, бывающих иногда после предохранительных от бешенства прививок. Мною, однако, давно доказано, что они вызываются пассажным кроличьим вирусом (Осн. иммун., стр. 207). Для избежания их необходимо вакцинировать только инактивированным вирусом, каковой получается, например, по методу Института им. Дженнера

¹ Reisch, W. Kl. W., 23 янв. 1930 г.

² W. Kl. W., стр. 381, 1930.

³ Bull. Past., т. 27, стр. 1057. 1929.

(Осн. имм., стр. 212). Описанная мною вакцина, получаемая последовательным действием эфира и фенола на кроличьи рабические головные мозги, подлежит еще улучшению путем уменьшения количества вводимой под кожу жидкости, что может быть достигнуто осторожным подсушиванием или выпариванием. Но и в теперешнем своем виде она способна в один прием сделать собак невосприимчивыми к заражению в головной мозг путем трепанации черепа. Эта простота предохранения имеет особенно большое значение для распространения противобешенной вакцинации собак.

По поводу желательности вакцинации собак интересны следующие данные ¹. В Детройте было 5 799 человек, укушенных собаками. Имеются сведения о 2 783 укусивших собаках. Из них 581 были вакцинированы и 2 202 не вакцинированы. Из первых 3 были бешеными — 0,52%; а из вторых — 131 бешеная — 5,94%. Если подсчитать не только укусивших, а, вообще, всех имевшихся собак, то получаются такие цифры. На 28 тысяч вакцинированных собак заболело бешенством $10=0,36\%$. На 92 239 невакцинированных заболело 441, т. е. $4,49\%$.

Интересно такое сопоставление:

Смертность людей от дифтерии, скарлатины, туберкулеза, брюшного тифа, кори и коклюша всех вместе равна 134,8 на 100 тысяч.

Смертность вакцинированных собак от бешенства равна 35,7 на 100 тысяч.

Смертность невакцинированных собак от бешенства равна 449 на 100 тысяч.

Отсюда видно, каким громадным злом является бешенство для собак.

Интересные исследования о поведении вируса бешенства в мозгу восприимчивых и резистентных животных сделаны недавно Ремленже и Байи ². Они нашли, что этот вирус, внесенный трепанацией в мозг восприимчивых животных, исчезает оттуда на второй день, чтобы снова появиться, когда после инкубации наступит заболевание. С другой стороны, в мозгу резистентных животных (черепаха, жаба, лягушка) вирус остается долго. Так, у черепахи он не исчезает в течение более 110 дней. Авторы предполагают, что вирус бешенства проходит при размножении в восприимчивых животных известный цикл развития (Левадита) с промежуточными невидимыми формами.

Следует прибавить, что бешенство представляет яркие примеры самостерилизующихся инфекций (стр. 37). Так, по исследованиям Ремленже и Байи ³, голубь и петух, погибая от бешенства, часто не обнаруживают присутствия в мозгу вируса.

¹ Amer. Journ. of Publ. Health, т. 19, стр. 811, 1929.

² Remlinger et Bailly — Anns. Past., т. 43, стр. 1396, 1929.

³ CR. Soc. Biol., т. 101, стр. 468, 1929.

6. *Австралийская X-болезнь*. Эта загадочная болезнь, наблюдавшаяся в Австралии, представляется энцефаломиелитом, который также, повидимому, вызывается фильтрующимся вирусом. Подобный же рассеянный энцефаломиелит встречается и в Европе (Петте¹). У животных также наблюдается вирусы, преимущественно поражающие центральную нервную систему.

7. *Инфекционный энцефаломиелит лошадей (болезнь Борна)*. Название Борна дано по округу в Саксонии, где эта болезнь особенно гнездилась (Цвинк и Зигфрид, стр. 116). Она вызывается фильтрующимся вирусом, отличающимся значительной устойчивостью к глицерину, но не к высушиванию. Он вызывает острый, диссеминированный, инфильтративный, не гнойный энцефаломиелит лимфоцитарного типа. В нервных клетках наблюдаются интересные делящиеся включения (рис. 14). Иммуитета перенесение болезни не оставляет. В последнее время удалось привить эту болезнь кроликам и передавать пассажами на последних. Проникновение вируса в организм лошади и выходение из него происходит через носовую полость. В носовой слизи найден вирус, а в обонятельных колбочках воспалительные изменения при естественном заболевании и при искусственном воспроизведении болезни. Весьма вероятно, что поступающий в носовую полость вирус проходит по влаглищу обонятельного нерва в мозг. Здесь, поэтому, мы имеем дело с таким же септиневроитом, как и при других невротропных вирусах. Замечательно, однако, что опыты сожительств с больными животными здоровых не ведут к заболеванию последних. Тождествен с болезнью Борна эпизоотический энцефалит французских авторов.

8. *Чума собак*. Она поражает преимущественно щенят в возрасте 2-3 месяцев. Ее главные симптомы: лихорадка, катарры слизистых оболочек и эритематозно-пузырчатая сыпь. Часто сюда присоединяются более выраженные явления поражения нервной системы, иногда с эпилептическими приступами и последующими параличами. Патолого-анатомическая картина сходна с наблюдаемой при болезни Борна. Чума собак вызывается фильтрующимся вирусом, обладающим особенной элективностью по отношению к серозным оболочкам, миокарду (Шредер²). Замечательно, что этот вирус вызывает повышенную восприимчивость тканей ко вторичной инфекции (выходящие микробы).

Вирус находится в носовой слизи, в глазном истечении, в крови. Он переносит высушивание. В глицерине инактивируется после нескольких месяцев сохранения на льду. Он может быть перенесен на ко-

¹ Pette — Zbl. f. Bakt. Mikr., т. 110, 1929.

² Schroeder в Handb. path. Mikr., т. 9, стр. 152, 1927.

шек, в которых его ядовитость усиливается. О хорьках и о вакцинации говорилось (стр. 40). Интересно, что уже Дженнер пробовал иммунизировать собак от чумы при помощи cow-рох. Физаликс (Шредер, стр. 156) получал благоприятные результаты, вакцинируя бактериями, добытыми им из случаев чумы собак. Линьер употреблял для той же цели пастереллу. В Германии и в Англии также практиковалась бактериальная вакцинация и серотерапия. Точная проверка показала неосновательность всех этих приемов.

9. *Чума птиц* также вызывается невротропным вирусом. Впрочем, у кур эта болезнь протекает, как септицемия (стр. 53) с распространением вируса в крови и во всех органах. У гусей же (особенно у старых) наблюдается преимущественное поражение центральной нервной системы. В нервных клетках наблюдаются типичные внутриядерные включения. Вирус чумы птиц выдерживает высыхание, гниение, сохранение в глицерине, походя в последнем отношении на вирус бешенства и оспы. Мы уже говорили о чрезвычайной заразительности этого вируса: в разведении заразной крови 1 на миллиард она способна вызывать заболевание. Говорилось также об эпидемиологических особенностях этой болезни (стр. 53). У выживших после болезни, что бывает редко, остается иммунитет. Сыворотка выздоравливающих пассивно иммунизирует. Сенсибилизированным вирусом удастся предохранять свежих птиц от чумы.

Недавно выяснен способ распространения этой болезни. Клиnger, Мюкенфюсс и Райверс¹ нашли, что комары *Culex* и *Aedes* способны переносить чуму птиц с больных на здоровых животных. Комар остается заразительным не менее 14 дней после сосания крови больных птиц.

10. *Паралич морских свинок* исследован Ремером. Это также менинго-миело-энцефалит лимфоцитарного типа, вызываемый фильтрующимся вирусом. Последний хорошо сохраняется в глицерине. Прививка его свинкам вызывает после инкубации в 9—23 дня повышение температуры, падение веса и нервные явления, характеризующиеся паретическим состоянием задних конечностей, парезом или параличом прямой кишки и пузыря (Одюруа, стр. 46).

11. *Кроличий энцефалит*. В связи с изучением эпидемического и герпетического энцефалитов и рабических параличей обратил на себя внимание спонтанный, энзоотический, встречающийся у кроликов энцефалит. Он имеет большое сходство с эпидемическим энцефалитом, хотя обыкновенно с иной локализацией в нервной системе. При нем наблюдается образование в нервных центрах воспалительных гранулом типического строения. Эта самостоятельно возникающая болезнь

¹ Klinger, Mückenfuss and Rivers — Journ. exp. Med., т. 49, стр. 649, 1929.

кроликов имеет то значение, что может случиться у кролика, привитого каким-либо испытуемым материалом, и ввести таким образом в заблуждение относительно патогенности последнего.

Все перечисленные болезни с невротропными вирусами имеют много общего между собой. В основе их лежит энцефалит (и миелит), характерными признаками которого являются периваскулярные и тканевые инфильтраты моноклеарного типа. Кроме того при них, а именно при бешенстве, герпесе, болезни Борга, чуме собак и чуме птиц и также при эпидемическом энцефалите и при полиомиелите, имеются клеточные включения неодинаковой, правда, природы.

Главное же сходство между ними заключается в сродстве с нервной тканью, в невротропизме. Оно, между прочим, выражается в так называемом септиневрозе (Николо и Галловей¹). Эти вирусы распространяются по нервам, как септицемические бактерии в крови. Невротропные вирусы, привитые в мозг, направляются на периферию по нервам. Привитые к периферическим нервам (например, на скарифицированную кожу) они направляются к мозгу, особенно, если последний слегка раздражен (стр. 45). Такое центростремительное и центробежное странствие вирусов по нервной системе способно объяснить многое в эпидемиологии и патогенезе соответственных болезней.

ГЛАВА ДЕВЯТАЯ.

ГЕМОТРОПНЫЕ И ОРГАНОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ.

Гемотропные вирусы.—Заразная анемия лошадей.—Куриная лейкемия.

Органотропные вирусы.—Перипневмония.—Заразная агалактия.—Миксоматозный вирус.—Свинка.—Вирус слонных желез.—Вирус III.—Саркома Роуса.—Опыты лечения экспериментальных злокачественных опухолей.—Лимфоцитоз рыб.

ГЕМОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ.

Имеются две болезни, характеризующиеся гемотропностью соответственных вирусов. Это — заразная анемия лошадей и лейкемия кур. Они особенно интересны ввиду загадочности этиологии сходных человеческих болезней.

1. *Заразная анемия лошадей.* Эта болезнь, вызываемая фильтрующимся вирусом, протекает остро или хронически при атипичной лихорадке и септицемических явлениях, причем происходит более или менее быстрое и значительное падение числа красных кровяных шариков. Вирус ее находится у больных во всех органах, в спинном

¹ Nicolau et Galloway — Ann. Past., стр. 1, 1929.

и в костном мозгу, выделяется в молоке и моче и может передаваться через плаценту потомству. Он имеется также в испражнениях, иногда в слюне. Он наиболее ядовит непосредственно перед приступом лихорадки и наименее немедленно вслед за ним. Вирус хорошо сохраняется при высушивании, противостоит гниению, выживает в почве, не чувствителен к хлороформу и толуолу. Экспериментально болезнь легко передается подкожным или внутривенным введением вируса. Замечательно, что часто малые дозы вызывают тяжелую острую болезнь, тогда как от больших возникают легкие хронические формы, а иногда только латентная инфекция с удержанием вируса в теле. К вирусу анемии восприимчивы и иные животные, кроме лошадей. С успехом заражают кур, в которых ядовитость вируса усиливается. Восприимчивы свинки, кролики. У последних заражение вызывает при повышении температуры падение числа эритроцитов, повышение относительного количества гемоглобина (количество гемоглобина, деленное на число эритроцитов).

Замечательно, что анемия лошадей может, повидимому, вызывать заболевание человека. Люрс (см. Оккерманн и Циглер, стр. 84), подвергавшийся многократной случайности заражения, заболел в мае 1917 г. лихорадкой с температурой 39—40°, головными болями и поносом с кровью, при общей слабости, исхудании, бледности лица и слизистых. Болезнь с перерывами тянулась и следующие годы. В ноябре 1919 г. 1 куб. см его крови, впрыснутый здоровой лошади, вызвал ее заболевание инфекционной анемией. Другая лошадь была так же заражена в марте 1920 г. и заболела через 26 дней. Таким образом, в крови Люрса в течение трех лет содержался заразительный для лошадей вирус. Описан еще один подобный случай заражения ветеринара от больных лошадей. У него развилась тяжелая анемия, и его кровью и фильтрованной сывороткой крови была вызвана анемия у лошадей. В последнее время описана инфекционная анемия человека, которая, быть может, имеет отношение к лошадиной. Патологоанатомическая картина на вскрытии показывает типичное накопление содержащих железо клеточек (сидероцитов) в печени и селезенке. О значении выздоровевших носителей вируса сказано в общей части (стр. 38).

Опыты с иммунизацией лошадей дали отрицательные результаты.

2. *Куриная лейкемия.* Естественно возникающая лейкемия встречается редко. Она выражается лейкемической кровью, опухолью селезенки и печени и изменениями в костном мозгу. Число лейкоцитов увеличивается до 600 тысяч в 1 куб. см. Главную массу до 84% составляют мононуклеары, появляются также миелоциты и происходит полихромная дегенерация эритроцитов.

Болезнь может быть перенесена на здоровых кур впрыскиванием в кровь эмульсий печени, селезенки, костного мозга больных. Экспериментальная лейкемия совершенно сходна с естественной. У кур наблюдается также псевдолейкемия, отличающаяся отсутствием изменений крови при тех же поражениях внутренних органов. Обе болезни имеют одну и ту же этиологию, так как введением лейкемических эмульсий вызывается то та, то другая.

Болезнь, повидимому, не контагиозна. Имунитета у незаболевших от первого заражения не наблюдается. Вирус плохо сохраняется. Он уничтожается даже низкой температурой в отличие от остальных фильтрующихся вирусов, но сходен в этом отношении с сыпнотифозным. Фильтруемость вируса лейкемии не установлена. Никакому иному животному, кроме кур, не прививается. Но у других животных также наблюдались заразные лейкемии.

ОРГАНОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ.

1. *Перипневмония рогатого скота.* Фильтрующийся вирус этой болезни отличается от остальных тем, что, как единственное исключение, получен в чистой культуре на искусственных питательных средах. На этом основании он многими относится к бактериям. Но история его развития (стр. 14) указывает на несходную с типичными бактериями природу его. Культуры удаются в бульоне Мартена с прибавлением 6—8% бычьей сыворотки.

Перипневмония замечательна еще тем, что была единственной инфекцией, при которой после Дженнера и до Пастера был найден удачный метод предохранительных прививок. Виллемс (Осн. имун., стр. 21) нашел, что внесение вируса перипневмонии в клетчатку хвоста коров не вызывает смертельного заболевания (которое следует за впрыскиванием в область плеча или груди), а только местное воспаление, ведущее иногда к гангрене и потере хвоста, но оставляющее после себя невосприимчивость к смертельному заражению. Пастер на пути к своим открытиям аттенуации вирусов и предохранительных прививок изучал опыты Виллемса и даже предложил свой способ асептического, т. е. без стороннего загрязнения, добывания прививного материала путем вызывания вирулентного отека под кожей теленка. Утратившие в настоящее время практическое значение работы Виллемса остаются, однако, разительным примером зависимости течения и тяжести инфекции от места внедрения заразы.

2. *Заразная агалактия овец и коз.* Она сходна с предыдущей болезнью свойствами вируса, который культивируется и представляет, повидимому, такие же разнообразные формы, как и перипневмонический (Одюруа, стр. 309). Вирус агалактии проходит через фильтры и вызывает воспалительное припухание вымени и изменение качества

молока. Болезнь чрезвычайно заразительна. По итальянским исследованиям (см. Липшюц, стр. 422) вирус может при прививке в глаз кроликам вызывать у них заболевание. Он — непрочен. Перенесение болезни оставляет после себя иммунитет.

3. *Миксоматозный вирус кроликов*. Он может быть причислен к органотропным, так как вызывает своеобразное воспаление подкожной клетчатки. То немногое, что о нем известно, сообщено в другом месте (стр. 53).

4. *Свинка*. Многие считают ее инфекцией, вызванной фильтрующимся вирусом (по другим — ее возбудитель спирохета). Вслед за инкубацией в 18—20 дней появляется повышение температуры и затем болезненное припухание околоушной железы. Часты осложнения орхитом. Вирус фильтруется. Кроме человека, восприимчивы обезьяны, а также кошки и кролики. Свинка оставляет после себя очень прочный иммунитет. Вакцинация и серотерапия при ней не изучены. Вирус не стойкий и передается, вероятно, непосредственным контактом с больными или носителями.

5. *Вирус слюнных желез морской свинки*. Он существует у большинства здоровых на вид старых свинок и обнаруживается прививкой эмульсии их слюнных подчелюстных желез здоровым молодым свинкам. Заболевание выражается появлением в клетках подчелюстных желез внутриядерных включений, благодаря которым эта болезнь и была открыта. В последнее время были произведены Скоттом¹ опыты с целью изучения влияния на ход инфекции перевязки слюнных протоков желез и впрыскивания пилокарпина. Оказалось, что развитие включений совершенно подавляется перевязкой слюнного протока, хотя они правильно появляются на контрольной, не перевязанной стороне. Это тем более замечательно, что перевязка вносит травму и ведет к появлению новых молодых клеточек, а оба эти фактора считаются (стр. 31) благоприятствующими действию вирусов. Влияние пилокарпина сказывается на значительном умножении числа включений. Скотт приходит к выводу, что благоприятствует действию вируса не присутствие молодых клеточек, а усиленная функциональная деятельность.

6. *Вирус III*. Впрыскивая экстракты из пустул ветрянки в семенные железы кроликов, Райверс и Тиллетт² получили переносимые пассажирами и фильтрациями поражения. Они удостоверились, что эти поражения не имеют никакого отношения к ветрянке. Пришлось допустить, что они вызываются вирусом, присутствующим в здоровом организме и активируемом введением посторонних веществ, как это

¹ Scott — Journ. exp. Med., т. 49, стр. 229, 1929.

² Rivers and Tillett — Journ. exp. Med., т. 38, стр. 673, 1923.

найден для герпеса (стр. 65). Точно так же Мюллер с сотрудниками¹ вызывали у кроликов острый орхит введением в семенные железы крови и суставного выпота ревматиков. Этот орхит мог быть воспроизводимым пассажами и прививкой фильтратов из эмульсии больных желез. Фильтрующий вирус этот оказался тождественным с вирусом III. Он также дает внутриадерные включения и способен вызывать фибринозный перикардит и миокардит.

Перенесение болезни оставляет после себя иммунитет с присутствием в сыворотке крови антител, способных нейтрализовать вирус.

Наконец, тот же вирус был найден в крови нормальных кроликов, которая вызвала переносимый орхит в кроличьих семенных железах. Таким образом, и у кроликов имеется в организме сапрофитный, т. е. не вызывающий заболевания, вирус, становящийся патогенным при провокации.

7. *Вирус саркомы Роуса*. К той же категории сапрофитных вирусов — подобно вирусам герпеса, насморка, III и, вероятно, многим другим — принадлежит и вирус саркомы, найденный Роусом (Осн. иммун., стр. 296). Изучая веретенчатую саркому, выросшую у курицы породы плимут-рок, Роус в состоянии был воспроизвести ее у здоровых кур прививкой эмульсий опухолей. Он убедился, что и фильтраты таких эмульсий через свечи Шамберлана и Беркенфельда также вызывают вырастание сарком. Оказалось при этом, что получению положительных результатов от прививки способствует повреждение тканей, что достигается одновременным введением стерильной инфузорной земли. Вслед затем Роус и Морфи воспроизвели остеохондросаркому кур (и еще 3 других опухоли) также при помощи не заключающих клеточек фильтратов. Таким образом, было установлено, что настоящие злокачественные опухоли вызываются фильтрующимися вирусами.

Но куриная саркома замечательна еще в том отношении, что ее вирус имеется у здоровых кур. Как было нами указано (стр. 8), появление сарком у кур может быть спровоцировано введением в их организм самых разнообразных веществ. Далее, если подтверждаются опыты Фишера и Карреля, в нормальных тканевых культурах макрофагов можно получить злокачественное видоизменение, превращающее их в саркоматозные и дающее им способность вызывать разрастание саркоматозных опухолей при впрыскивании нормальным курам. Хотя эти результаты согласуются с тем, что мы знаем о других провоцируемых вирусах, но в последнее время они оспариваются (стр. 10) и следует ожидать их подтверждения. Теоретическое значение их очень

¹ Journ. Med., т. 40, стр. 773 и 789, 1924.

велико как для физиологии вирусов, так и для этиологии злокачественных опухолей.

Что касается последней, то следует указать на неподтверждение открытия Джая о культуре вируса неоплазм (Осн. иммун., стр. 287). Недавно Джай и Мюллер¹ вели совместные исследования этиологии саркомы Роуса и не могли добыть убедительного подтверждения известной теории Джая о том, что все различные злокачественные опухоли производятся одним и тем же культивируемым вирусом, видоизменяемым благодаря привхождению специфического тканевого вещества. Все исследователи, проверявшие опыты Джая, пришли к заключению, что положительные результаты от прививки культуры вируса вместе со специфическим экстрактом опухоли возможны только при недостаточной стерилизации последнего с оставлением в нем живым вируса Роуса.

Недавно Дюран-Рейналс и Морфи² изучили связывание *in vitro* агента Роуса различными тканями восприимчивых и невосприимчивых животных. Они нашли, что мышцы кур связывают агента фильтратов саркомы, тогда как мышцы и ткани кроликов и голубей этого не делают. Все мезенхимные ткани, как например мозг и печень кур, не инактивируют вируса. Этот результат согласуется с тем, что, как установлено Морфи и Роусом, при введении вируса саркомы в зародыши цыпленка опухоли образуются только в мезодермальных пластах зародышевых оболочек. Авторы пользуются полученными результатами для соображений о природе агента саркомы. Они указывают, что этот агент инактивируется восприимчивыми тканями, как антигены соединяются с антителами, бактерисофг с чувствительными к нему бактериями, ферменты с субстратом. Правда, и живые вирусы адсорбируются контактами (стр. 19). Но вирус вакцины не связывается и не инактивируется соприкосновением с чувствительной тканью восприимчивых животных и даже может быть добыт фильтрацией из смеси с ней. Напротив, как мы видели (стр. 34), некоторые ткани не только не инактивируют, но даже усиливают вирус вакцины. Я не думаю, однако, что эти соображения достаточны для отрицания живой природы агента Роуса.

В связи с историей вируса Роуса следует указать на опыты Кричевского и Синельникова, которые прививкой крысам меланосаркомы человека получили развитие перевиваемых сарком у крыс. Недавно иммунологическими реакциями доказано, что в этих крысиных опухолях имеется не человеческий, а крысиный белок.

Вирус Роуса выдерживает высушивание и содержание в глицерине. Опытов с вакцинацией и получением антисыворотки, повидимому,

¹ Gye and Mueller — Journ. exp. Med., т. 49, стр. 195, 1929.

² Duran-Reynals and Murphy — Journ. exp. Med., т. 50, стр. 315, 1927.

не имеется. Но с другими злокачественными опухолями, а именно крыс и мышей, производятся многочисленные иммунологические исследования, из которых особенно интересны сделанные Лемсденом (Осн. иммун., стр. 300).

Большой интерес представляют опыты с излечением опухоли местным воздействием, после чего вырабатывается иммунитет, вызывающий невосприимчивость к новому заражению и исчезновение имеющихся в других частях тела опухолей. Последние опыты Лемсдена сделаны уже с мышинной карциномой, которая представляет большие иммунологические трудности, чем саркома крыс Иенсена¹. В прежних опытах² было описано рассасывание сарком крыс после впрыскивания в них 1% раствора формалина, после чего вылеченные крысы становились иммунными, куда бы ни пересаживали им саркому. Но с саркомой Иенсена эти результаты не достаточно убедительны, так как она сопровождается некоторым иммунитетом, и так как крысы обнаруживают иногда резистентность к новым имплантациям даже после простого вызревания опухоли.

Опыты, поэтому, были повторены с «карциномой 63», которая прививается мышам почти в 100% и не дает иммунитета. Лечение начиналось, когда опухоли достигали значительной величины, и производилось медленным впрыскиванием раствора формалина до растяжения опухоли, избегая разрыва капсулы. Около 70% мышей были этим способом излечены, и около 80% излеченных оказались невосприимчивыми к последующему переносу карциномы. В настоящее время Лемсден ставит опыты с лечением не привитых, а самостоятельных опухолей животных.

Очень благоприятные результаты лечения экспериментальных злокачественных опухолей были получены Б. Соколовым³. Он впрыскивал в саркомы и карциномы крыс и мышей смесь растворов железа (препарат Corferrol. Charit Chemical Society) и синьки (bleu pyrrol). На 5,0 железа берется 0,3 экстракта надпочечников и 1,0 синьки. От этого происходит растворение опухолей путем наполнения их вакуолями. Затем жидкость всасывается, и опухоль заменяется рубцовой тканью. При этом растворении замечается повышение концентрации водородных ионов — вместо обыкновенных 6,7—7,0 получается рН=5,1—6,3. Всего в опытах было около 1 000 животных.

Склонность неоплазмы к исчезновению путем разжижения наблюдается у различных видов животных, а также и у человека. Напомним, что Вассерман расплавлял мышинные опухоли селен-эозином, а Блер-Бель достигает того же у людей, вводя им свинец (Осн. иммун., стр. 141

¹ Lancet, II, стр. 814, 1928.

² Lancet, II, стр. 1283, 1927.

³ C. R. Soc. Biol., т. 102, стр. 491, 1929.

и 142). Такой же результат получил в одном случае Тейлгабер пересадкой лимфоцитарных органов¹.

8. *Лимфоцитоз рыб*. Эта инфекция замечательна клеточными включениями (стр. 26), которые совершенно отличаются от вызываемых всеми другими вирусами. Эти включения появляются в протоплазме в виде шарообразных масс. Затем они делаются сетчатыми, напоминая аппарат Голджи. Самые клетки, заключающие включения, растут в течение месяцев и достигают гигантских размеров (рис. 10). Клетки гипертрофируются в миллион раз, так как их диаметр увеличивается с 5 до 500 микронов. Эта болезнь вызывает много вопросов и могла бы дать материал для интересных химических исследований.

ГЛАВА ДЕСЯТАЯ.

ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ФОРМЫ МИКРОБОВ.

З а к л ю ч е н и е.

Современное учение о диссоциации бактерий.—Циклы развития.—Образование микробами фильтрующихся гонидий.—Фильтруемость туберкулезного вируса.—Его особенности.—Культуры фильтрующихся форм.—Их техника.—Значение выходящих бактерий (*microbes de sortie*).—Заключение об особенностях фильтрующихся вирусов и их практическом и теоретическом значении.

В настоящее время догмат мономорфистов о неизменности нормальных форм бактерий, унаследованный от Кона и Коха, окончательно поколеблен и заменен учением о диссоциации их. Под диссоциацией разумеется возникновение под влиянием различных влияний в чистых линиях культу^{ры} (т. е. происшедших из одной клетки) штаммов или типов, различающихся между собою и от исходного. Эти различные культурные типы могут быть названы диссоциирующимися, а вызывающий их процесс — микробной диссоциацией (Гедли²). Ближайшее изучение этого процесса привело многих исследователей к убеждению в существовании у бактерий определенных циклов развития или циклогении. Для пояснения последней необходимо указать на современные воззрения на ядро бактерий. Ядерная единица (*Much*) микробов имеет сферическую или овальную форму и диаметр от 0,1 до 0,25 μ . Ядро обыкновенно окружено и прикрыто питательными запасами, образуя вместе с ними зернышки (трофозомы или трофозо-

¹ Ibidem, стр. 153.

² Hadley in Jordan and Falk.— The newer knowledge of Bacteriology and Immunology, стр. 86, Чикаго, 1928.

мелли в зависимости от величины), которые раньше описывались, как зернышки Муха, спорогенные гранулы Эрнста, метакроматические гранулы Бабеса. В голодающих бактериях окрашиваются только одна точка у кокков, две или несколько у палочек. Это — их ядра. Другого рода зернышки получаются из бактерий при их размножении посредством гонидий вместо обычного расщепления. Образование гонидий бактериями было впервые описано Коном при изучении рода *Crenothrix*, но не допускалось для низших форм. Затем существование их было установлено для холерных и многих других бактерий. Из гонидий возникают сначала мельчайшие формы, которые постепенно достигают нормальной величины. Эти гонидии являются обычной формой развития бактерий, гомологичной спорам грибов (гонидиям, эскоспорам). Кон различал макро- и микрогонидии. В туберкулезных бациллах микрогонидии не кислотоупорны, но могут краситься по Граму. Что микрогонидии проходят через свечи Шамберлана, доказано Лауренсом для суипестифер, Альмквистом для тифозной бактерии, Меллоном для фузиформис, Михе для многих бактерий. Гонидии найдены также у спирохет, что, быть может, стоит в связи с фильтруемостью их, хотя возможно, что мелкие подвижные спиральные формы проходят через фильтры, как таковые.

По исследованиям Эндерлейна (Гедли, стр. 90) гонидии при неблагоприятных условиях распадаются на еще более мелкие гониты, которые неспособны к самостоятельному размножению, но которые могут в жидкой среде превращаться в спермиты и оиты, копулирующиеся и регенерирующие основной тип.

Не вдаваясь в дальнейшее изложение учения о диссоциации с устанавливаемым им значением различных типов (*R. S. O*) культур, мы перейдем к фильтрующимся формам бактерий.

Эти фильтрующиеся формы впервые открыты у туберкулезных бацилл Фонтесом (1910). Но это открытие прошло незамеченным и только в 1923 г. обратило на себя внимание благодаря работам Водрера (литература у Одюруа). Он пропускал через свечу L 3 туберкулезные культуры, содержащие не кислотоупорные зернышки, и получал в фильтрах рост не кислотоупорных элементов. Но наиболее интересные результаты были получены с прививкой свинкам фильтратов туберкулезных продуктов и культур (Одюруа, Валтис, Кальметт и, особенно, Арлоэн и Дюфур, стр. 13). Болезнь, вызываемая у свинок фильтрующимися стадиями туберкулезных бацилл, резко отличается от классического туберкулеза морских свинок, и этот факт заслуживает особенного внимания. При бациллярном туберкулезе на месте прививки возникают шанкр, прогрессивное и последовательное по ходу лимфы припухание и бугорковая инфильтрация лимфати-

ческих желез, громадное увеличение и усеяние бугорками селезенки, печени и, наконец, легких. При фильтрационном туберкулезе — нет ничего на месте впрыскивания, отмечается легкое припухание лимфатических желез, исхудание, кахексия свинок; на вскрытии обыкновенно нет нигде бугорков, а часто не находят и бацилл. Только после нескольких переходов через свинок удастся снова получить у них обычную картину туберкулеза. Это видоизменение вирулентности резко отличает фильтрующиеся стадии туберкулеза от изученных до сих пор фильтрующихся вирусов. Фильтраты последних дают ту же форму болезни, что и не фильтрованный материал. При туберкулезе же фильтраты вызывают совершенно иную болезнь. Чрезвычайно важно узнать, от чего зависит это видоизменение? Возможно различное объяснение этих фактов. Быть может, болезнь видоизменяется вследствие слишком незначительного количества проходящих через фильтр вирулентных элементов. Самое влияние фильтров и их стенок (стр. 18) в состоянии изменять ядовитость и совершенно уничтожить ее. Наконец, быть может, организм свинки способен иначе защищаться от некислоупорных элементов, чем от обыкновенных бацилл. Экспериментальное разрешение всех этих вопросов вполне возможно, и оно необходимо для составления правильного представления о значении фильтрующихся стадий бактерий, об их отношении к фильтрующимся вирусам и о природе последних.

Результаты с фильтруемостью других бактерий возбуждают такие же недоумения.

Культуры дизентерийных фильтратов непохожи на культуры исходных бактерий. В этих фильтратных культурах появляется сначала легкая опалесценция, сменяющаяся образованием зернышек, которые только после пересевов дают обычную культуру. При микроскопическом исследовании находят различной величины зернышки, а также аморфные бесструктурные массы; попадаются редкие бациллы. Все эти формы обесцвечиваются по Граму. При пересевах постепенно аморфные массы и зернышки исчезают и заменяются типичными бациллами.

Биохимические реакции фильтрующихся стадий отличаются от исходных. Так, дизентерийные фильтратные культуры разлагают с выделением газа глюкозу, мальтозу и маннит, чего не делают нормальные дизентерийные бациллы.

Культуры фильтратов гемолитических стрептококков содержат сначала слизистые грамтрицательные массы; из них образуются чехлы, внутри которых появляются зернышки, чрезвычайно полиморфные, иногда бациллоподобные. В пересевах возникают, наконец, типичные стрептококки. Гемолитичность и токсичность, однако, к ним

не возвращаются. Зато термостабильность и жизненная устойчивость повышаются.

Одюруа при помощи особой техники получил культуры бацилл из дифтерийного токсина. Токсин сохранялся два года в запаянной трубке. На дне ее появился легкий осадок в форме мелких зернышек. При посеве этой жидкости на лакмусовый лактозный агар в чашечке Петри на следующий день появилось матовое пятно, которое было несколько раз пересеяно и превратилось, наконец, в культуру бацилл, сходных с дифтерийными, но лишенных всякой токсичности. Этот опыт был повторен несколько раз с тем же результатом. По этому поводу Одюруа задает вопрос: не является ли дифтерийный токсин невидимой формой фильтрующихся стадий бацилла Леффлера?

Известны исследования Фейгиной над фильтрующимися формами протей X_{19} и их отношением к сыпному тифу. Проверка их, однако, дает пока отрицательные результаты. В предыдущем указана техника Одюруа для получения культур фильтрующихся стадий бактерий на неопрокинутых чашечках Петри. Он утверждает, что иногда вторичные культуры могут быть получены только через несколько месяцев (в одном случае через 10 лет) после сохранения при комнатной температуре фильтратов в запаянных трубках. На обычных питательных средах культуры из фильтратов не развиваются.

При помощи своей техники Одюруа нашел тифозных бактерий в фильтратах загрязненной воды. Он приходит к выводу, что тифозный бацилл, нормальный в крови, выделяется из тела в фильтрующейся форме и проникает в той же форме в свежий организм, в котором превращается в нормальных бактерий. Он ссылается на работу Фридбергера и Мейсснера о криптогенетическом тифозном вирусе. Они нашли переходами на свинках, что органы последних остаются патогенными, хотя в них уже нет тифозных бацилл.

Все эти странные факты, относящиеся к фильтрующимся стадиям бактерий, являются, быть может, объясненными с точки зрения вышеизложенного учения о циклогении микробов. Так, по Эндерлейну, в старых фильтратах остаются только гониты, которые требуют особых условий для воспроизведения исходных форм.

В связи с фильтрующимися стадиями бактерий возникает, как мы видели, снова вопрос о значении постоянных бактериальных спутников вирусов (*microbes de sortie*), каковыми являются суипестифер при чуме свиней, протей₁₉ при сыпном тифе, стрептококк при скарлатине и т. д. Некоторые, как, например, Фридбергер, Фейгина, Одюруа, считают, что соответственные вирусы являются фильтрующимися стадиями этих выходящих бактерий. Другие же думают (стр. 19), что специфические вирусы могут адсорбироваться банальными бактериями и придавать им более или менее продолжительную

вирулентность. Первое предположение невероятно потому, что фильтрующиеся стадии бактерий обнаруживают не приобретение, а утрату вирулентности. Второе — неприложимо к разбираемым случаям, так как протей и суйпестифер не имеют специфической вирулентности.

Но как общий принцип возможна мысль о том, что вирулентность является атрибутом некоторого состояния живой материи, имеющего самостоятельное существование в простейшем виде фильтрующихся вирусов и вступающего в симбиоз путем адсорбции с сапрофитными бактериями для придания им ядовитости. Вирусы действительно, повидимому, являются простейшими формами живых существ. За это говорит их неспособность к размножению в неживой среде и необходимость во внутриклеточном существовании, поскольку о нем можно судить по включениям, являющимся характерной принадлежностью фильтрующихся вирусов. В пользу такого мнения можно привести также распространенность вирусов, поражающих все существа — бактерий, растения, животных и человека. Область распространения вирусов громадна и увеличивается с каждым днем, так как мы постоянно узнаем о сапрофитных вирусах, присутствующих у здоровых и провоцируемых тем или иным путем. Быть может, некоторые загадочные болезни, как, например, лейкемии, также вызываются вирусами, но не могут быть определены за невозможностью экспериментирования. Наиболее вероятно вирусная этиология для злокачественных опухолей.

Что главных успехов в изучении вирусов следует ожидать от экспериментального исследования, доказываются их историей. Несмотря на всю загадочность вирусов, их невидимость и отсутствие культур, первые и важнейшие успехи иммунологии обязаны работам с ними. Это — дженнеровская вакцинация от оспы и пастеровские противобешенные прививки. То же мы видим и теперь; открытие восприимчивости свинок к сыпному тифу, обезьян — к желтой лихорадке, хорьков — к чуме собак было немедленно вознаграждено большими теоретическими и практическими достижениями по отношению к этим инфекциям.

Несмотря на большое значение фильтрующихся вирусов в науке и жизни, мы могли видеть, как неполны и отрывочны наши знания о них. Фильтруемость, резистентность, включения, иммунология, эпидемиология не изучены в одинаковой степени систематически у всех вирусов, между тем как подобное сравнительное изучение было бы очень полезно, освещая отношения одного вируса результатами, добытыми при другом. Каждое достижение, полученное в знании одного определенного вируса, должно бы быть проверено на других.

В последнее время большие успехи сделало изучение вируса вакцины. Многие добытые с ним факты имеют принципиальное значение. Сюда относятся, например, скрытое состояние вируса в переболевшем организме, влияние различных тканей на ядовитость и локализацию вируса и многое другое. Очень важно знать, насколько эти особенности присущи и другим вирусам.

Несмотря на большое разнообразие фильтрующихся вирусов, они имеют некоторые общие особенности, кроме уже указанных двух, т. е. внутриклеточного размножения и способности вызывать внутриклеточные включения. К этим особенностям принадлежит еще электрическая локализация в определенных тканях, склонность поражать преимущественно, а в некоторых случаях исключительно молодые



Рис. 22. Неповрежденная сарцима.

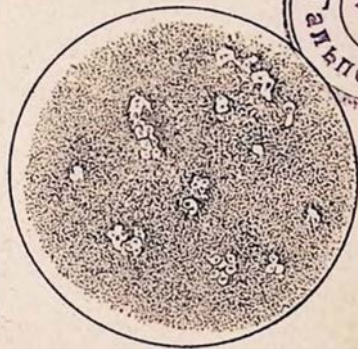


Рис. 23. Растворенная сарцима с тушью.

размножающиеся или усиленно функционирующие клетки, обыкновенно значительная резистентность по отношению к высушиванию и к глицерину, способность длительно оставаться в зараженном организме с созданием скрытой инфекции и носительства, вызывание во многих случаях прочного и длительного иммунитета перенесением заболевания, частое участие сосущих насекомых в распространении вирусной инфекции и другие.

Однако наибольший интерес, представляемый изучением фильтрующихся вирусов, есть, как мне кажется, биологический. Они, как выше много раз указано, являются по своим общим свойствам настолько близкими к химическим агентам, каковы, например, ферменты, что во многих случаях представляется нерешенным, куда их следует отнести — к живым существам или к химическим деятелям. Этот вопрос поднимался уже не раз относительно различных вирусов



и до сих пор дебатруется по отношению к саркоматозному вирусу и к бактериофагу. Нет сомнения, что, каково бы ни было найденное решение, оно явится шагом вперед к пониманию основной проблемы жизни (стр. 16).

Сделанная здесь сводка фильтрующихся вирусов не претендует на полноту, хотя бы потому, что постоянно открываются новые вирусные инфекции или доказывалась вирусная этиология уже известных болезней. С другой стороны, эта этиология иногда подвергается сомнению в результате новейших исследований. Приводим примеры: Герлах (у Цвинка, стр. 511) нашел при миксоте кроликов мелкие почковидные и палочковидные образования, окружающие ядро. Он их назвал санареллия киникули. Недавно описана заразная лейкемия морских свинок (там же, стр. 521). Она передается пассажами. Фильтруемость не доказана. Плеввропневмония лошади также, повидимому, производится вирусом (там же, стр. 423). Нестойкий вирус гибнет при высушивании. В эпителиальных клеточках имеются оригинальные включения: в плазме помещаются тельца, внутри которых находятся зернышки.

Лошадиный герпес также вызывается вирусом (там же, стр. 487). Сюда же относится чрезвычайно заразительная особая инфекция лошади (стр. 413). Вирус находится в крови и в сперме. Он сохраняется в крови выздоровевших. Перенесение болезни оставляет длительный иммунитет. Способ распространения не выяснен.

В Корее найден новый вирус, вызывающий геморрагическое воспаление желудочно-кишечного тракта птиц¹ и т. д.

Отметим, наконец, что трехдневная, пятидневная и семидневная лихорадки у людей приписываются, как самостоятельные типы, особым вирусам².

В заключение считаю необходимым указать на следующие принципиально важные приобретения последнего времени.

По прогерочным исследованиям Фробисера (I. inf. Discales, 1930) фильтрующиеся бактериальные формы Одиура являются результатом стороннего аэражения.

По поводу растворения бактерий фагом и другими литическими агентами мои опыты установили, что при этом происходит не полное уничтожение их, а только выщелачивание из них хроматофильного вещества. Это доказывается окраской с тушью по Бурри (рис. 22 и 23).

¹ Bull. Pasteur., т. 27, стр. 1067, 1929 г.

² ZBl. f. Hygiene, т. 20, стр. 753, 1929.

ЛИТЕРАТУРА

(кроме упомянутой в тексте) отчасти взята у Rivers — Journ. of Bact. m. 14, стр. 217, 1927.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МОНОГРАФИИ.

Rivers — Filterable Viruses, Baltimore, 1923.

Hauduroy — Les Ultravirus, Paris (Masson), 1929.

Общие сводки.

Bayon H. P. — Journ. Trop. Med. and Hyg., 1926, 29, 17; Doerr R. — Centr. Bakt., Beilage, Abt. I, Ref., 1911, 50, 12; Kraus R. — Med. Klinik, 1926, 22, 540, 579; Loeffler F. — Centr. Bakt., Beilage, Abt. I, Ref., 1911, 50, 1; Luksch F. — Prag. Arch. Tiermed., Teil. A, 1925, 5, 83; Massallum W. G. — Medicine, 1926, 5, 59; M'Fadyean G. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1908, 21, 58, 168, 232; Philibert A. — Anns. méd., 1924, 16, 283; Simon C. E. — Physiological Reviews, 1923, 3, 483; Rivers — Journ. of Bact., 1927, 14, 217; Roux E. — Bull. Inst. Pasteur, 1903, 1, 7, 49; Wolbach S. B. — Journ. Med. Research, 1912, 27, 151; Twort F. W. — Journ. State Med., 1923, 31, 351; Гамалея Н. Ф. — Основы иммунологии, стр. 183. 1928; Дмитриев С. Ф. — Учение о фильтр. вирусах, пробная лекция, 1929.

Фильтрация и величина.

Andriewsky P. — Centr. Bakt., Abt. I, Orig., 1915, 75, 90; Barnard J. E. — Lancet, 1925, 2, 117; Bechhold H. and Villa L. — Biochem. Zt., 1925, 165, 250. Centr. Bakt. Abt. I, Orig., 1926, 97, 162; 1926, 105, 601; D'Herelle F. — Centr. Bakt., Abt. I, Orig., 1925, 96, 385; Duggar B. M. and Karrer, J. L. — Anns. Missouri Bot. Gard., 1921, 8, 343; Duggar B. M. and Armstrong J. K. — Anns. Missouri Bot. Gard., 1923, 10, 191; Du Nouy P. L. — Surface Equilibria of Colloids, N. Y., 1926; Grollman A. — Journ. Gen. Physiol., 1926, 9, 813; Holman W. L. — Amer. Journ. Path., 1926, 2, 483; Kramer S. P. — Journ. Gen. Physiol., 1926, 9, 811; Kramer S. P. — Science, 1927, 65, 45; Kraus R. — Centr. Bakt., Abt. I, Orig., 1926, 97, 160; Mudd S. and Mudd E. B. H. — Journ. Bact., 1924, 9, 151.

Культура вирусов в тканях. Обзор.

Meyer E. — Arch. exp. Zellforschung, 1926, 3, 201.

Включения.

Findlay G. M. and Ludford, R. J. — Brit. Journ. exp. Path., 1926, 7, 223; Lipschütz B. — Wien. Klin. Woch., 1919, 32, 851, 1127. Centr. Bakt. Abt. I, Orig., 1922, 87, 303; 1925, 96, 222. Seuchenbekämpfung, 1926, 3, 79;

Loewenthal W. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1926, 97, 139; Luger A. and Lauda E. — Med. Klin., 1926, 22, 415, 456, 493. Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1926, 97, 135; Luger A. and Silberstern E. — Zt. gesam. exp. Med., 1925, 47, 545.

Фильтрующиеся стадии микробов.

Almquist E. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1911, 60, 167; Burnet E. — Compt. rend. Soc. biol., 1926, 95, 1142; Calmette A. and Valtis, J. — Anns. Méd., 1926, 19, 553; Durand H. and Vaudremer A. — Compt. rend. Soc. biol., 1924, 90, 916; Fontes A. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 1910, 2, 141; Hauduroy P. — Paris Méd., 1916, 59/60, 544; Kraus — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1926, 97, 160; Valtis J. — Anns. Inst. Pasteur, 1924, 38, 453; Калина — Микробиол. журн., 1927, т. IV, стр. 137; Любарский — Возбудитель туберкулеза, 1927.

Смешанные инфекции.

Belin M. — Compt. rend. Soc. biol. 1925, 93, 1488; 1926, 94, 387, 816; Denney O. E. and Hopkins R. — Pub. Health. Rep., 1922, 37, 3141; Dickson B. T. — Science, 1925, 62, 398; Fernow K. H. — N. Y. Agric. exp. Stat. Mem. 1925, № 96, 1—34. Hasseltine H. E. — Pub. Health Rep., 1923, 38, 1; Johnson J. — Wisconsin Agric., Exp. Stat. Bull., 1925, № 63, 1—12; Levaditi C. and Nicolau S. — Compt. rend. Soc. biol., 1925, 93, 3; Remlinger P. and Bailly J. — Compt. rend. Soc. biol., 1925, 93, 1486; Tillett W. S. and Rivers T. M. — Bull. Johns. Hopkins Hosp., 1924, 35, 137; Vanterpool T. C. — Phytopathology, 1926, 16, 311.

Злокачественные новообразования.

Borrel A. — Anns. Inst. Pasteur, 1903, 17, 81. Compr. rend. Soc. biol., 1904, 57, 642; Carrel A. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1925, 84, 1795. Compt. rend. Soc. biol., 1925, 93, 1083, 1278, 92, 1493; Cori C. F. — Proct. Soc. exp. Biol. and Med., 1926, 24, 65; Doerr R. — Klin. Woch., 1922, 1, 1489, 1537; Fischer A. — Compt. rend. Soc. biol., 1926, 94, 1217; Gye W. E. — Lancet, 1925, 2, 109; 1926, 94, 1217; Harde E. — Journ. Trop. Med. and Hyg., 1926, 29, 159; Moses A. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 1911, 3, 46; Murphy G. B. and Landsteiner K. — Journ. exp. Med., 1925, 41, 807; Murphy G. B. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1926, 86, 1270; Rous P. — Journ. exp. Med., 1911, 13, 397; Rous P. and Murphy J. B. — Journ. exp. Med., 1914, 20, 419; Journ. Amer. Med. Assoc., 1912, 58, 1751; Sanarelli G. — Centr. Bakt., Abt. 1, 1898, 23, 865; Simon C. E. and Beck M. D. — Amer. Journ. Hyg., 1926, 6, 659.

Бактериофаг.

Bordet J. — British. Med. Journ., 1922, 2, 296; Bronfenbrenner J. J. — Science, 1926, 63, 51. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1926, 23, 635; Bronfenbrenner J. J. and Reichert P. — Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1926, 24, 176; D'Herelle F. — British. Med. Journ., 1922, 2, 289; D'Herelle F. — The Bacteriophage and its Behavior, Baltimore, 1926; Gratia A. — British Med. Journ., 1922, 2, 296; Hadley P. — Journ. Infect. Dis., 1925, 37, 35; Rivers G. M. — Journ. exp. Med. 1927, 45, 11; Twort F. W. — Lancet, 1915, 2, 1241; 1925, 2, 642; Brit. Med. Journ., 1922, 2, 293.

Мозаичные болезни — инфекционный хлороз.

Allard H. A. — Bull. U. S. Dept. Agric. 1914, No 40. Journ. Agric. Research, 1916, 6, 649; 1917, 10, 615; Baur E. — B. d. Dtsch. Bot. Gesellsch., 1904, 22, 453; 1906, 24, 416; 1907, 25, 410; Beijerinck M. W. — Centr.

Bakt. Abt. 11, 1899, 5, 27, 310. Brandes E. W. — Jour. Agric. Research, 1923, 23, 279; Bull. U. S. Dept. Agric., 1919, № 829; Brandes E. W. and Klaphaak P. J. — Journ. Agric. Research, 1923, 24, 247; Carsner E. and Stahl C. F. — Journ. Agric. Research, 1924, 28, 297; Doolittle S. P. — Bull. U. S. Dept. Agric., 1920, № 879; Circular U. S. Dept. Agric., 1924, № 321; Duggar B. M. and Karrer J. L. — Anns. Missouri Bot. Gard., 1921, 8, 343; Duggar B. M. and Armstrong J. K. — Anns. Missouri Bot. Gard., 1923, 10, 191, 1925, 12, 359; Gardner M. W. — Journ. Agric. Research, 1925, 30, 871; Iwanowski D. — Zt. Pflanzenkrank., 1903, 13, 1. Centr. Bakt., Abt. 11, 1899, 5, 250; Jagger I. C. — Journ. Agric. Research, 1920—1921, 20, 737; McKinney H. H. — Journ. Agric. Research, 1923, 23, 771; McKinney H. H. and Eckerson S. H. — Journ. Agric. Research, 1923, 26, 605; McKinney H. H. — Bull. U. S. Dept. Agric., 1925, № 1361; Mulvania M. — Science, 1925, 62, 37; Olitsky P. K. — Journ. exp. Med., 1925, 41, 129; Purdy H. A. — Botanical Gazette, 1926, 81, 210; Palm B. T. — Centr. Bakt., Abt. 11, 1923/24, 60, 215; Rawlins T. E. and Johnson J. — Amer. Journ. Bakt., 1925, 12, 19.

Вирусы у насекомых.

Glaser R. W. — Journ. Agric. Research, 1915, 4, 101; Paillot A. — Anns. Inst. Pasteur, 1926, 40, 314; Von Prowazek S. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1913, 67, 268; White G. F. — Bull. U. S. Dept. Agric., 1917, № 431.

Эпизоотия свиннок.

Petrie G. F. and O'Brien R. A. — Journ. Hyg., 1910, 10, 287; Sangiorgi G. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1914, 72, 70.

Чума свиней (Hog cholera).

Hutyra F. and Marek J. — Pathologie und Therapie der Haustiere, 4-th ed., Jena, 1913, vol. 1, p. 259; Uhlenhuth P. — Centr. Bakt. (Festschr. Loeffler), 1912, 64, 151.

Чума рогатого скота.

Hutyra F. and Marek J. — Pathologie und Therapie der Haustiere, 4-th ed., Jena, 1913, vol. 1, 237; Minett F. C. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1923, 36, 205; Nicolle M. and Adil-Bey — Anns. Inst. Pasteur, 1916, 56.

Злокачественная анемия лошадей.

Dekock G. v. d. W. — Union of South Africa, Dept. Agric., 9-th and 10-th Report. Director Vet. Research, 1923, 253 (abstracted in Trop. Vet. Bull., 1924, 12, 136); Todd J. L. and Wolbach S. B. — Journ. Med. Research, 1911, 24, 213; Vallee and Carre — Compt. rend. Acad. Sc., 1904, 139, 331, 1239.

Вирус III кроликов.

Andrewes C. H. and Miller C. P. Jr. — Journ. exp. Med., 1924, 40, 789; Miller C. P. Jr., Andrewes C. H. and Swift H. F. — Journ. exp. Med., 1924, 40, 773; Rivers T. M. and Tillett W. S. — Journ. exp. Med., 1923, 38, 673; 1923, 39, 777; 40, 281; Rivers T. M. and Pearce L. — Journ. exp. Med., 1925, 42, 523.

Ящур.

Frosch — Berlin. tierärztl. Woch., 1924, 40, 341; Frosch and Dahmen H. — Berlin. tierärztl. Woch., 1924, 40, 185, 273, 662; Guth F. — Dtsch. med. Woch., 1924, 50, 707; Lebaillly C. — Compt. rend. Acad. Sc., 1926,

183, 578; Loeffler and Frosch—Centr. Bakt., Abt. 1, 1897, 22, 257, 1898, 23, 371; Stockman S. and Minett F. C.—Journ. Compt. Path. and Therap., 1926, 39, 231; Vallee H. and Carre H.—Compt. rend. Acad. Sc., 1922, 174, 207, 1498.

Пузырчатый стоматит лошадей и рогатого скота.

Olitsky P. K., Traum J. and Schoening H. W.—Journ. Amer. Vet. Med. Assoc., 1926, 70, 147.

Паравакцина.

Lipschütz B.—Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1918, 81, 105. Wien. klin. Woch., 1918, 31, 93; Von Pirquet C.—Zt. Kinderheilk. 1916, 13, 309.

Оспа, аластрим и оспа животных.

Bachmann A. and Biglieri R.—Compt. rend. Soc. biol., 1923, 88, 350; Busson B.—Wien. klin. Woch., 1926, 39, 1183; Calmette A. and Guerin C.—Anns. Inst. Pasteur, 1901, 15, 161; Carnot P., Camus L. and Benard H.—Compt. rend. Soc. biol., 1926, 95, 457; Copeman S. M.—Journ. Path. and Bact., 1894, 2, 407; Proc. Roy. Soc. London, 1903, 71, 121; Coplans M.—Journ. trop. Med. and Hyg., 1926, 29, 122, 133; Cowdry E. V.—Journ. exp. Med., 1922, 36, 667; Craciun E. C. and Oppenheimer E. H.—Bull. Johns. Hopkins Hosp., 1925, 37, 428; Crookshank E. M.—History and Pathology of Vaccination, vols. i and ii, Philadelphia, 1889. Fornet W.—Dtsch. med. Woch., 1913, 39, 1813; Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1922, 87, 36; Ewing J.—Journ. Med. Research, 1904/05, 13, 233; Gilde-meister E. and Herzberg K.—Dtsch. med. Woch., 1925, 51, 16457; Gins H. A.—Zt. Hyg. 1916, 82, 89; 1919, 89, 231, 1920, 90, 322; Gordon M. H.—Medical Research Council, Special Report Series, № 98, London, 1925; Guarnieri G.—Centr. Bakt., 1894, 16, 299; Hach I. W.—Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1925, 94, 270; Harde E. S.—Compt. rend. Soc. Biol., 1915, 78, 545. Anns. Inst. Pasteur, 1916, 30, 299; Jenner E.—Medical and Physical Journ., 1804, 12, 97; Jenner E.—Appendix № 1, On Vaccine Inoculation, Robert Willan, London, 1806; Gorge R.—Lancet, 1924, 2, 1317, 1366; Ledingham G. C.—Brit. Journ. exp. Path., 1924, 5, 332; Journ. Path. and Bact., 1926, 29, 309; Lancet, 1925, 1, 199; Levaditi C.—Journ. State Medicine, London, 1924, 32, 151; Levaditi C. and Nicolau S.—Anns. Inst. Pasteur, 1923, 37, 443; Compt. rend. Acad. Sc., 1921, 173, 870; Levaditi C., Harvier P. and Nicolau S.—Compt. rend. Soc. biol., 1921, 85, 345; Maccallum W. G. and Moody L. M.—Amer. Journ. Hyg., 1921, 1, 388; Minervin S. and Schmerling A.—Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1926, 99, 558; Nakagawa S.—Zt. Immunitäts, Orig., 1924, 39, 173, 563; Nogushi H.—Journ. exp. Med., 1915, 21, 539; 1918, 27, 425; Ohtawara T.—Japan Med. World, 1922, 2, 254; 1923, 3, 1; Parker F. J.—Journ. Med. Research, 1924, 44, 645; Parker F. J. and Nye R. N.—Amer. Journ. Path., 1, 325; Schütz Zt. Hyg., 1926, 105, 1; Steinhardt E., Israeli C. and Lambert R. A.—Journ. Infect. Dis., 1913, 13, 294; Steinhardt E. and Lambert R. A.—Journ. Infect. Dis., 1914, 14, 87; Tsurumi M., Toyoda T. and Inouye T.—Japan Med. World, 1922, 2, 221; Turkhud D. A. and Pandit C. G.—Indian Journ. Med. Research, 1926, 14, 27; Tyzzer E. E.—Journ. Med. Research, 1904, 11, 180; Van Hoof L.—Anns. Soc. Belge Méd. Trop., 1923/24, 3, 377; 1925, 5, 1; Von Prowazek S. and Miyaji S.—Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1915, 75, 144; Von Prowazek S.—Handbuch der pathogenen Protozoen, 1912, Leipzig, 1 and 2 pp. 122

and 139; von Wasielewski T. and Winkler W. F. — *Ergebn. Hyg., Bakt. Immunitäts u. exp. Therap.*, 1925, 7, 1. Willan R. — *On vaccine inoculation*, London, 1806, p. 34; Winkler W. F. — *Ergebn. allgem. Path. u. path. Anat.*, Abt. 1, 1925, 21, 45.

Ветрянка и герпес цостер.

Cole R. and Kuttner A. G. — *Journ. exp. Med.*, 1925, 42, 799; Doerr R. — *Zentr. Haut- u. Geschlechtskrankh.*, 1924, 13, 417; 15, 1, 129, 289; 1925, 16, 481; Hebra F. — *On diseases of the skin including the exanthemata*, New Sydenham Society, London, 1864, 1, 230; Kling C. A. — *Berl. klin. Woch.*, 1913, 50, 2083; 1915, 52, 13; Kundratitz K. — *Zt. Kinderheilk.*, 1924/25, 29, 379; Kundratitz K. — *Monatschr. Kinderheilk.*, 1924/25, 29, 516; De Lange C. — *Klin. Woch.*, 1923, 2, 879; Lauda E., and Silberstein E. — *Klin. Woch.*, 1925, 4, 1871; Lauda E. and Stohr D. — *Monatschr. Kinderheilk.*, 1926, 34, 97; Lesne and De Gennes — *Bullet. Soc. méd. Hop.*, Paris, 1925, 49, 221; Lipschütz B. and Kundratitz K. — *Wien. klin. Woch.*, 1925, 38, 499; Lipschütz B. — *Centr. Bakt.*, Abt. 1, Orig., 1924, 93, 361; Low R. C. — *British Med. Journ.*, 1919, 1, 91; Netter A. — *Bull. Acad. Méd.*, 1924, 91, 494; Netter A. — *Bull. Soc. méd. Hop.*, Paris, 1925, 49, 249; Netter A. and Urbain A. — *Compt. rend. Soc. biol.*, 90, 461; Netter A. and Urbain A. — *Compt. rend. Soc. biol.*, 1926, 94, 98; Petzetakis — *Bull. Soc. méd. Hop.*, Paris, 49, 1000; Rivers T. M. — *Journ. exp. Med.*, 1926, 43, 275; Simon C. E. and Scott J. M. — *Amer. Journ. Hyg.*, 1924, 4, 675; Steiner — *Wien. med. Woch.*, 1875, 25, 306; Teague O. and Goodpasture E. W. — *Journ. Med. Research*, 1923/24, 44, 185; Von Bokay J. — *Wien. klin. Woch.*, 1909, 22, 1323. *Jahrb. Kinderheilk.* 1924, 105, 8; Weech A. A. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, 82, 1245.

Симптоматический герпес и эпидемический энцефалит.

Doerr R. — *Centr. Bakt.*, Abt. 1, Orig., 1926, 97, 76; Doerr R. — *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, 1920, 65, 104; Doerr R. and Schnabel A. — *Zt. Hyg.*, 1921, 94, 29; Doerr R. and Vöchting K. — *Rev. gén. ophthal.*, 1920, 34, 409; Doerr R. and Zdansky E. — *Zt. Hyg.*, 1924, 102, 1; v. Economo C. — *Wien. klin. Woch.*, 1917, 30, 581; Flexner S. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1923, 81, 1688, 1785; Flexner S. and Amoss H. L. — *Journ. exp. Med.*, 1925, 41, 215, 233, 357; Goodpasture E. W. — *Amer. Journ. Path.*, 1925, 1, 1, 11, 29, 47; Goodpasture E. W. and Teague O. — *Journ. Med. Research*, 1923/24, 44, 121, 139; Grüter W. — *Ber. 42, Wersamml. Ophth. Ges.* 1920, 162. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, 1920, 65, 398; Hoff H. and Silberstein F. — *Zt. gesam. exp. Med.*, 1924/25, 44, 268; Jähnel — *Centr. Bakt.*, Abt. 1, Orig., 1926, 97, 151; Lauda E. and Luger A. — *Ergebn. inner. Med. u. Kinderh.*, 1926, 30, 377; Levaditi C. and Harvier — *Anns. Inst. Pasteur*, 1920, 34, 911; Lipschütz B. — *Arch. Dermatol. u. Syph.*, 1921, 136, 428; Löwenstein A. — *Münch. med. Woch.*, 1919, 66, 769; *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, 1920, 64, 15; Luger A. and Lauda E. — *Wien klin. Woch.*, 1925, 38, 33; Perdrau J. R. — *Brit. Journ. exp. Path.*, 1925, 6, 41, 123; Rosenow E. C. — *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1926, 15, 912; Stern F. — *Centr. Bakt.*, Abt. 1, Orig., 1926, 97, 94; Takaki J. and others — *Zt. Immunitäts.*, 1926, 47, 431; Wright J. H. and Craighead E. M. — *Journ. exp. Med.*, 1922, 36, 135; Zinsser H. and Tang F. — *Journ. exp. Med.*, 1926, 44, 21.

Поствакцинальный энцефалит.

Bastiaanse F. S. van B., et Al. — *Nederland Tijdsch. v. Geneesk.*, 1926, 20, 1267; Blanc G. and Caminopetrus J. — *Schweiz. med.*

Woch., 1926, 7, 131; Comby J. — Bull. Soc. méd. Hop., Paris, 1926, 50, 1434; Frommel E. and Baumgartner J. — Schweiz. med. Woch., 1926, 7, 857; Kraus R. and Takaki J. — Med. Klinik, 1925, 21, 1872; Levaditi C. and Nicolau S. — Compt. rend. Soc. biol., 1926, 94, 114; Lucksch F. — Med. Klinik, 1925, 21, 1377. Centr. Bakt., Abt. 1, Orig. 1925, 96, 309; Turnbull H. M. and McIntosh J. — Brit. Journ. exp. Path., 1926, 7, 181; Walthard B. — Schweiz. med. Woch., 1926, 7, 854; Winkler W. F. — Dtsch. Med. Woch., 1926, 52, 477.

Японский энцефалит.

Kaneko R. — Japan. Med. World., 1925, 5, 237; Kobayashi R. — Japan. Med. World., 1925, 5, 145; Takagi I. — Japan. Med. World., 1925, 5, 147; Zt. Immunitäts, 1926, 47, 441, 56.

Вирус Корионера.

Koritschoner R. — Münch. med. Woch., 1923, 70, 896. Virch. Arch., 1925, 255, 172.

Австралийская болезнь X.

Kneebone J. Lem. and Cleland J. B. — Austral. Journ. exp. Biol., 1926, 3, 119.

Полиомиелит.

Amoss H. L. — Bull. N. Y. Acad. Med., 1926, 2-nd series, 2, 456. Journ. exp. Med., 1917, 25, 545; Bull C. G. — Journ. exp. Med., 1917, 25, 557; Flexner S. and Lewis P. A. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1909, 53, 1639, 1913, 2095; 1910, 54, 1780; Flexner S. and Noguchi H. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1913, 60, 362; Journ. Exp. Med., 1913, 18, 461; Flexner S., Noguchi H. and Amoss H. L. — Journ. exp. Med., 1915, 21; Landsteiner K. and Popper E. — Zt. Immunitäts., 1909, 2, 377; Landsteiner K. and Levaditi C. — Compt. rend. Soc. biol., 1909, 67, 592, 787; Levaditi C. and Landsteiner K. — Compt. rend. Soc. biol., 1910, 68, 311; Levaditi C. — Compt. rend. Soc. biol., 1913, 74, 1179; 75, 202; Rosenow E. C. and Wheeler G. W. — Journ. Infect. Dis., 1918, 22, 281; Rosenow E. C., Towne E. B. and v. Hess C. L. — Journ. Infect. Dis., 22, 313; Rosenow E. C. and Gray H. — Journ. Infect. Dis., 1918, 22, 345; Sherwood N. P. and Downes C. M. — Journ. Infect. Dis., 1919, 24, 133; Smillie W. G. — Journ. exp. Med., 1918, 27, 319.

Бешенство.

V. Eisler M. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1908, 45, 71; Fermi C. — Seuchenbekämpfung, 1926, 3, 114; Galtier — Compt. rend. Acad. Sc., 1879, 89, 444; Goodpasture E. W. — Amer. Journ. Path., 1925, 1, 547; Levaditi C. — Compt. rend. Soc. biol., 1913, 75, 505; Levaditi C.; Nicolau S. and Schoen R. — Anns. Inst. Pasteur. 1926, 40, 973; Lubinski H. — Klin. Woch., 1926, 5, 1419; Negri A. — Zbt. Hyg., 1903, 43, 507; 44, 519; 1909, 63, 421; Noguchi H. — Journ. exp. Med., 1913, 18, 314; Pasteur L., Chamberland and Roux — Compt. rend. Acad. Sc., 1881, 92, 159; Remlinger P. — Anns. Inst. Pasteur, 1903, 17, 834; 1904, 18, 150; Steinhardt E., Poor, D. W. and Lambert R. A. — Journ. Infect. Dis., 1912, 11, 459.

Болезнь Борна.

Joest E. — Ergebn. allg. Path. u. path. Anat., 1915, 18, Abt. 1, 359; Joest E. — Klin. Woch., 1926, 5, 209; Zwick W. — Seuchenbekämpfung, 1926, 3, 57; Zwick W., Seifried O. and Witte, J. — Zt. Infektionskrank. Haustiere, 1926, 30, 42.

Чума кур и ворон.

Centanni E. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig. 1902, 31, 145, 182; Klei-
ne F. K. — Zt. Hyg., 1905, 51, 177; Landsteiner K. and Berli-
ner M. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1913, 67, 165; Maggiora A. and
Valenti G. L. — Zt. Hyg., 1903, 42, 185; Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1903,
34, 326; Marchoux E. — Compt. rend. Acad. Sc., 1908, 147, 157; Mrowka—
Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1913, 67, 249; Ottolenghi D. — Centr. Bakt.,
Abt. 1, Orig., 1913, 67, 510; Schiffman J. — Wien. Klin. Woch., 1906, 19, 1347.

Паралич морских свинок.

Römer P. H. — Dtsch. Med. Woch., 1911, 37, 1209. Centr. Bakt., Beilage,
Abt. 1, Ref., 1911, 50, 30.

Чума собак.

Dunkin G. W. and Naidlaw, P. P. — Journ. Comp. Path. and
Therap., 1926, 39, 201, 213; Kantorowicz R. — Berl. tierärztl. Woch.,
1926, 42, 185; Laidlaw P. P. and Dunkin G. W. — Journ. Comp. Path.
and Therap., 1926, 39, 222.

Трахома и бленнорейные включения.

Halbertstaedter L. u. v. Prowazek — Handbuch der pathogenen Proto-
zoen, 1912, Leipzig, 1 and 2, p. 172; Lindner K. — Dtsch. Med. Woch.,
1910, 36, 1326. Centr. Bakt., Beilage, Abt. 1, Ref., 1911, 50, 23. Noguchi H.
and Kohen M. — Journ. exp. Med., 1913, 18, 572.

Инфекционный папулезный стоматит рогатого скота.

Ostertag and Bugge — Zt. Infektionskrank., Haust., 1905/06, 1, 3.

Заразный моллюск (Molluscum contagiosum).

Kingery L. B. — Arch. Dermatol. and Syph., 1920, 2, 144; Know-
les F. C. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1909, 53, 671; Da Rocha-Lima H. —
v. Prowazek — Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 969;
White C. J. and Robey W. H. — Journ. Med. Research., 1902, n. s. 2, 255.

Бородавки.

Kingery L. B. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1921, 76, 441; Wiel U. J. and
Kingery L. B. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1919, 73, 970.

Заразная эпителиома.

Andervont H. B. — Amer. Journ. Hyg., 1926, 6, 719; Bollin-
ger O. — Virch. Arch., 1873, 58, 349; Friedberger E. — Zt. Immuni-
täts., 1918, 27, 459; Lipschütz B. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen
Protozoen, 1912, Leipzig, 1 and 2, p. 231; Lisboa H. M. — Mem. Inst. Oswaldo
Cruz., 1922, 15, 77; Loewenthal W., Kadawaki Y. and Kondo S. —
Centr. Bakt., Abt. 1, Orig. 1925, 64, 185; Lusena M. — Zt. Hyg., 1926, 106,
65; Marx E. and Sticker A. — Dtsch. med. Woch., 1902, 28, 893; San-
felice F. — Zt. Hyg., 1914, 76, 257; Toyodo T. — Zt. Hyg., 1924, 102,
592; Van Heelsbergen T. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1920, 84, 288;
1923, 89, 173.

Лейкемия цыплят.

Ellerman V. and Bang O. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1908,
46, 595.

Болезни рыб.

Weissenberg R. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1921, Leipzig, 3, p. 1344; Keysseltz G. — Arch. Protistenkunde, 1908, 11, 326; Loewenthal W. — Zt. Krebsforsch., 1907, 5, 197.

Свинка.

Kermorgant Y. — Anns. Méd., 1926, 19, 301; Kermorgant Y. — Anns. Inst. Pasteur, 1925, 39, 565; Nicolle C. and Conseil, E. — Compt. rend. Acad. Sc., 1913, 157, 340; Wollstein M. — Journ. exp. Med., 1916, 23, 353.

Агалактия.

Bridre J. and Donatien A. — Compt. rend. Acad. Sc., 1923, 177, 841; Bridre J. and Donatien A. — Anns. Inst. Pasteur, 1925, 39, 925.

Болезнь слюнных желез морских свинок.

Cole R. and Kuttner A. G. — Journ. exp. Med., 1926, 44, 855.

Корь и краснуха.

Anderson J. F. and Goldberger J. — Publ. Health Rep., 1911, 26, 847, 887; Blake F. G. and Trask J. D. — Journ. exp. Med., 1921, 33, 385; Caronia G. — La Pediatria, 1923, 31, 801; Cenci F. — Rivista Clin. Pediatr., 1907, 5, 1017; Debre R., Joannon P. and Papp K. — Anns. Méd., 1926, 20, 343; Deckwitz R. — Münch. med. Woch., 1926, 73, 181, 248; Danges — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1923, 91, 45; 1925, 94, 115; Duval C. W. and D'Aunoy R. — Journ. exp. Med., 1922, 35, 257; Ferry N. S. and Fisher L. W. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1926, 86, 932; Galli P. — La Pediatria, 1922, 30, 898; De Groer Fr. and Redlich Fr. — Compt. rend. Soc. biol., 1926, 94, 354. Ergeb. inner. Med. u. Kinderheilk., 1926, 30, 506; Hecht A. Fr. — Zt. Kinderheilk., 1925, 40, 309; Hagen W. — Dtsch. med. Woch., 52, 871; Hektoen L. — Journ. Infect. Dis., 1905, 2, 238; Hibbard R. J. and Duval C. W. — Proc. Soc. exp. Biol., and Med., 1926, 23, 853; Hoynes H. L. and Gasul B. M. — Journ. Amer. Assoc., 1926, 87, 1985; Jurgelunas A. — Centr. Bakt., Abt. 1, Orig., 1914, 72, 483; Kaupé W. — Med. Klin., 1926, 22, 213; Kochmann R. — Dtsch. med. Woch., 1926, 52, 565; Kraus R. — Seuchenbekämpfung, 1926, 3, 169; Kusama S., Yokoyama T. and Ito N. — Japan. Med. World, 1925, 5, 1; Kusama S. — Japan. Med. World, 1925, 5, 309; Meyer S. — Monatschr. Kinderheilk., 1926, 31, 270; Nasso I. and Laurinsich A. — Zt. Kinderheilk., 1925, 39, 516; Nevin M. and Bittman F. R. — Journ. Infect. Dis., 1921, 29, 429; Nobel E. and Schonberger M. — Zt. Kinderheilk., 1925, 39, 434; 40, 197; Nobel E. — Monatschr. Kinderheilk., 1926, 31, 275; Noeggerath Z., Oster H. and Viethen A. — Klin. Woch., 1926, 5, 1168; Purdy W. J. — Brit. Journ. exp. Path., 1925, 6, 210; Reuter A. — Med. Klin., 1926, 22, 1181; Salimbeni A. T. and Kermorgant Y. — Compt. rend. Acad. Sc., 1923, 177, 717; Salisbury J. H. — Amer. Journ. Med. Sc., 1862, n. S., 44, 387; Schilling E. — Klin. Woch., 1922, 1, 2471; Sellards A. W. and Bigelow G. H. — Journ. Med. Research., 1920/21, 42, 241; Sellards A. W. — Medicine, 1924, 3, 99; Scott J. M. and Simon C. E. — Amer. Journ. Hyg., 1924, 4, 559, 725; Smoira J. — Zt. Kinderheilk., 1925, 40, 425; Takaki J. — Wien. klin. Woch., 1926, 39, 325; Tunncliffe R. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1917, 68, 1028; 1918, 71, 104. Journ. Infect. Dis., 1918, 22, 462; 1919, 24, 76, 181; 1925, 37, 193; Tunncliffe R. and Brown M. W. — Journ. Infect. Dis., 1918, 23, 572; Tunncliffe R.

and Moody W. B. — Journ. Infect. Dis., 1922, 31, 382; Tunncliffe R. and Hoyne A. L. — Journ. Infect. Dis., 1926, 38, 48; Tunncliffe R. and Taylor R. E. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1926, 87, 846; Wiese O. — Münch. med. Woch., 1926, 73, 184.

Грипп.

Dujarric De la Riviere R. — Compt. rend. Acad. Sc., 1918, 167, 606; McIntosh J. — Medical Research Council, Special Report Series, № 63, London, 1922; Nicolle C. and Lebaillly C. — Compt. Rend. Acad. Sc., 1918, 167, 607; Anns. Inst. Pasteur, 1919, 33, 395; Olitsky P. K. and Gates F. L. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1920, 74, 1497; Journ. exp. Med., 1921, 33, 125, 361; 1922, 36, 501; Science, 1923, 57, 159; Yamanouchi T., Sakakami K. and Iwashima S. — Lancet, 1919, 1, 971; Compt. rend. Acad. Sc., 1919, 168, 1347; Zinsser H. — Medicine, 1922, 1, 213.

Насморк.

Foster G. B. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1916, 66, 1180; Journ. Infect. Dis., 1917, 21, 451; Kruse W. — Münch. Med. Woch., 1914, 61, 1547; Olitsky P. K. and McCartney J. E. — Journ. exp. Med., 1923, 38, 427.

Найроби овец.

Montgomery E. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1917, 30, 28.

Катарральная лихорадка овец.

Hutyra F. and Marek J. — Pathologie and Therapie der Haustiere, 4th ed., Jena, 1913, vol 1, p. 420; Spreull J. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1905, 8, 321.

Африканские инфекции овец.

Edington A. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1900, 13, 200, 281; Kuhn P. — Centr. Bakt., Beilage, Abt. 1, Ref., 1911, 50, 31; M'Fadyean J. — Journ. Comp. Path. and Therap., 1900, 13, 1; 1901, 14, 103; Theiler A. — Union of South Africa, expt. Agric. Science Bull., № 19, Pretoria, 1921 (Abst. Trop. Vet. Bull., 1922, 10, 44).

Папатауи.

Doerr R. — Berl. klin. Woch., 1908, 45, 1847; Da Rocha-Lima H. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 986.

Денга.

Ashburn P. M. and Craig C. F. — Journ. Infect. Dis., 1907, 4, 440; Da Rocha-Lima H. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 20, p. 986.

Желтая лихорадка.

Nogushi H. — Journ. exp. Med., 1919, 29, 547, 565, 585; 30, 1, 9, 13, 87, 93, 401; 1920, 31, 135, 159; Reed, W. and Carroll J. — Journ. exp. Med., 1900, 5, 215. American Medicine, 1902, February 22; Reed W. and others — Yellow Fever. A compilation of various publications. U. S. Senate, 1911, Document № 822; Da Rocha-Lima H. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 980.

Риккетсии.

Cowdry E. V. — Arch. Path. and Lab. Med., 1926, 2, 59; Wolbach S. B. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1925, 84, 723.

Сыпной тиф.

Гах Ив. В. — Zt. Hyg., 1926, 106, 221; Krontowski A. A. und Hach I. W. — Münch. med. Woch., 1923, 70, 144; Klin. Woch., 1924, 3, 1625; Kuczynski M. H. — Med. Klin., 1920, 16, 706, 733; 759; Berlin. klin. Woch., 1921, 58, 1489; Virch. Arch., 1923, 242, 355; Kuczynski M. H., und Brandt E. — Krankheitsforschung, 1925, 2, 70; Olitsky P. K. — Journ. exp. Med., 1921, 34, 365, 525; 1922, 35, 115, 121, 469; 1923, 38, 691; 1924, 39, 331; Journ. Amer. Med. Assoc., 1922, 78, 571; Otto R. und Winkler F. — Zt. Hyg., 1921, 93, 1. Nicolle C., Conor A., Conseil E. — Anns. Inst. Pasteur, 1911, 25, 97; Da Rocha-Lima H. v. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 990; Wolbach S. B. and Schlesinger M. J. — Journ. Med. Research., 1923/24, 44, 231.

Окопный тиф.

Swift H. F. — Harvey Lectures, 1919/20, p. 58; Da Rocha-Lima H. — V. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 1031.

Пятнистый тиф Скалистых гор.

Noguchi H. — Journ. exp. Med., 1923, 37, 383; 38, 605; 1926, 43, 515; Ricketts H. T. — Journ. Infect. Dis., 1907, 4, 141; Ricketts H. T. and Gomez L. — Journ. Infect. Dis., 1908, 5, 221; Spencer R. R. and Parker R. R. — Public Health Report, 1924, 39, 3027; 1925, 40, 2159; 1926, 41, 461, 1817; Wolbach S. B. and Schlesinger M. G. — Journ. Med. Research., 1923/24, 44, 231; Da Rocha-Lima H. — V. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 1027.

Сердечная водянка.

Cowdry E. V. — Journ. exp. Med., 1925, 42, 231, 253.

Японская болезнь наводнений.

Kawamura R. — Studies on Tsutsugamushi Disease (Japanese Flood Fever), 1926, Special nos. 1 and 2 of vol. IV, Med. Bull. Collège of Med., University of Cincinnati.

Перувианская верруга и оройя.

(Oroya fever and verruga peruviana.)

Nogushi H. and Battistini T. S. — Journ. exp. Med., 1926, 43, 851; Nogushi H. — Journ. exp. Med., 1926, 44, 533; 1927, 45, 175; Da Rocha-Lima H. — v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, 1920, Leipzig, 2, p. 973.

Плевропневмония.

Bordet J. — Anns. Inst. Pasteur, 1910, 24, 161; Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet and Jouan — Anns. Inst. Pasteur, 1910, 24, 168; Nocard and Roux — Anns. Inst. Pasteur, 1898, 12, 240.

Птичья дифтерия.

Bordet J. — Bull. Soc. Roy. Sc. méd. et nat., Bruxelles, 1907, 65, 125; 1909, 67, 196. Centr. Bakt., Abt. 1. Orig., 1913, 67, 41; Bordet J. and Fallis V. — Anns. Inst. Pasteur, 1910, 24, 563.

Скарлатина.

Brokman H. and others — *Compt. rend. Soc. biol.*, 1925, 93, 944; Caronia G. and Sindoni M. B. — *La Pediatria*, 1923, 31, № 14; Di Cristina and Caronia — *Pediatria Archivio*, 1925, 1, 3; Dick G. F. and Dick D. H. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1923, 81, 1166; 1924, 82, 265, 301, 544; Dochez A. R. and Sherman L. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, 82, 542; Габричевский — *Centr. Bakt. abt. 1, Orig.*, 1906, 41, 719 and 844; Mair W. — *Lancet*, 1923, 2, 1390; Moser P. — *Wien. klin. Woch.*, 1902, 15, 1053; Nicolle C. and others — *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1926, 15, 229; Park W. H. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1925, 85, 1180; Schutz W. and Charlton W. — *Zt. Kinderheilk.*, 1918, 17, 328; Златогоров С. И. и другие — *Centr. Bakt., Abt. 1, Orig.*, 1926, 27, 328; Da Rocha-Lima H. — v. Prowazek, *Handbuch der pathogenen Protozoen*, 1920, Leipzig, 2, p. 951.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ.

А.

Абортивные формы инфекций 36
Австралийская X-болезнь 71
Адсорбция бактериофага 12
 » вируса ящура 19
 фильтрами 18
Аластрим 60
Анемия лошадей 73
Ассоциация ультравирусов 36, 42
Атоксичность микробов 38
Африканская чума лошадей 52

Б.

Бактериальные спутники вирусов 41
Бактериофаги 11
Бактериофагия 11
Бактериофагные лизаты 13
Баллонизирующая дегенерация 25
Бациллярный туберкулез 13
Бешенство 69
Болезнь Борна 71
Болезнь овец Найроби 56
Болезнь пчел 57
Болезни с фильтрующимися
 вирусами 6—7
Бородавки 59
Брюшнотифозные бациллы 83

В.

Вакцина 59
Вакцинация от желтой лихорадки 40
Вакцинация от оспы 59
Вариола 59
Вариолонд 60
Варицелла 65
Величина вирусов 20
Веретенчатая саркома кур 8
Ветрянка 65
Верхушечная болезнь монашенков 24
Вирус бешенства 69

Вирус вакцины 59

 » герпеса 64
 » Коричонера 69
 » мозаичный 57
 » перипневмонии 75
 » полиомиелита 65
 » птичьей чумы 53
 » рабический 69
 » саркомы Роуса 8
 » слюнных желез свинки 76
 » сыпнотифозный 54
 » III 111 76
 » фага 11
 » энцефалита 66

Вирусные болезни насекомых 56

 » » растений 57
 » инфекции 6—7

Вирусы гемотропные 73

 » дерматропные 58
 » невротропные 65
 » органоотропные 75
 » эпидермальные 58
 » эпителиальные 58

Включения вирусов 21

Внутриклеточные включения 22

 » размножения вирусов 31

Водные вибрионы 12

Г.

Генерализованная вакцина 34

Генетическая связь между вирусами 60

Герпес 64

Герпес-цостер 65

Герпетический вирус 64

Герпетический энцефалит 66

Глобиды 29

Гнильца пчел 57

Гонидии бактерий 81

Д.

Денга 55

Дермовакцина 59

Дермотропные инфекции 58
 Дизентерийная бактерия 82
 Дизентерийные фильтраты 82
 Диссоциация бактерий 80
 Дифтерийные бациллы 83
 Дифтерийный токсин 83
 Дифференциальное центрифугирование
 вирусов 20

Ж.

Желтая лихорадка 40
 Желтуха астров 47
 Желтуха шелковичных червей 56

З.

Заразная агалактия овец и коз 75
 » анемия лошадей 73
 » эпителиома кур 62
 Заразный моллюск 58
 Зимняя ржавчина 42
 Злокачественные опухоли 79

И.

Изменчивость вирусов 32
 Иммуитет активный 35
 Иммуитет длительный 37
 Иммуитет инфекционный 38
 Иммуитет кожи 36
 Иммуитет лабильный 38
 Иммуитет мозга 36
 Иммуитет стойкий 37
 Иммуитет шанкерный 38
 Иммуитет эксплантационных
 тканей 78
 Инфекция ядер 32
 Инфекционная анемия человека 73
 Инфекционный энцефаломиелит лоша-
 дей 71
 Инфекция естественная 48
 Инфекция искусственная 48
 Инфрамикробы 14
 Искусственные культуры 29

К.

Капельная инфекция 50
 Карцинома мышей 79
 Катарральная лихорадка овец 56
 Катафорез 10
 Катафорез вирусов 10
 Классификация вирусов 51
 Клеточные включения 21
 Колликовация 25
 Коль 54

Криптогенетический тифозный
 вирус 83
 Кроличий энцефалит 72
 Крысиный вирус Нови 56
 Культура вирусов 29
 Куриная оспа 62

Л.

Латентная инфекция 36
 Лейкемия 74
 Лейкемия кур 74
 Летучий контагий 50
 Лечение злокачественных опухолей 79
 Лизис бактерий 86
 Лимфоцитоз рыб 80
 Локализация вирусов 68
 Лошадиный тиф 53

М.

Макрогонидии 81
 Макрофаги 8
 Марсельский тиф 54
 Менинго-миелозэнцефалит 71
 Метастазы саркомы Роуса 8
 Механизм простуды 50
 Микроб заразной агалактии овец 75
 Микроб перипневмонии 19
 Микробная диссоциация 80
 Микрогонидии 81
 Миксома кроликов 76
 Миксоматозный вирус кроликов 76
 Миелит 65
 Модификации вакцины 32
 Мозаика растений 57
 Мозаичные болезни табачных
 листьев 58
 Моллюсковые тельца 59
 Молочная оспа 60
 Мутации вируса оспы 32

Н.

Наследственность туберкулеза 13
 Насморк 49
 Насморк обезьян 49
 Натуральная оспа 59
 Невидимые микробы 5
 Невровакцина 59
 Некроз растений 57
 Некроз томата 34

О.

Овечья оспа 62
 Орхит 77

Оспа 60
 Оспа карпов 64
 Оспа кроликов 32
 Оспа овец 62
 Оспа птиц 62
 Оспенная вакцина 60
 Оспенный контагий 50
 Эстеоонхросаркома кур 77
 Очаговые реакции 39

П.

Падеж свинок 55
 Папатачи 55
 Папилломы 59
 Паралич морских свинок 72
 Патогенез насморка 49
 Перекрестная иммунизация 33
 Перекрестный иммунитет 43
 Перенос вируса насекомыми 47
 Перипневмония рогатого скота 75
 Полиомелит 65
 Полиэдровые болезни насекомых 34
 Полиэдровый вирус 56
 Полиэдровые инфекции 56
 Полиэдры 34
 Поствакцинальный энцефалит 61
 Предохранительные прививки от чумы собак 40
 Предохранительные прививки при перипневмонии 75
 Противобешенные прививки 69
 Протобактерии 14
 Протозойные инфекции 32
 Протоплазматические включения 22
 Псевдолейкемия кур 74
 Птичья чума 53
 Пузырчатый стоматит лошадей 64
 Пустулезный стоматит овец 64
 Пятнистая лихорадка Скалистых гор 54

Р.

Рабические параличи 69
 Рабический вирус 69
 Размеры вирусов 20
 Распространение вирусных болезней 6—7
 Реакция миллионная 23
 Реакция преципитации 43
 Реакция Шика 46
 Резистентность вирусов 28
 Риккетсии 54

С.

Самостерилизация инфекций 38
 Самостерилизующиеся инфекции 66
 Сапрофитный вирус 5
 Саркома крыс 79
 Саркома Роуса 8
 Саркоматозный вирус 8
 Свинка 7
 Сенсibilизированный вирус 52
 Септиневриты 73
 Септицемия 73
 Сидячие рецепторы 36
 Сифилис 39
 Скарлатина 7
 Скрытая инфекция 37
 Симультанная вакцинация 41
 Смешанная инфекция 42
 Сопротивляемость вирусов вредным влияниям 28
 Спирохетные инфекции 39
 Спирохеты 39
 Стафилококк 20
 Стрептококк 42
 Суперинфекция 39
 Сыпной тиф 54

Т.

Тельца Гуарниери 22
 Тельца Негри 22
 Тельца Пашена 21
 Тифозная бацилла 83
 Тиф 54
 Тканевые культуры 30
 Трипаномы 39
 Трипаномозные инфекции 39
 Тропический тиф 54
 Туберкулез 13
 Туберкулин 39
 Туберкулезная бацилла 13
 Туберкулезные возбудители 81
 Туберкулезные фильтраты 13
 Туберкулиновая реакция 39

У.

Ультравирол 14
 Ультрамикроб 4

Ф.

Фаг 11
 Фибробласты 8
 Фильтрация органических растворов 8

фильтрационный туберкулез 81
 фильтруемость вирусов 16
 фильтруемость туберкулезных ба-
 цилл 81
 фильтрующиеся формы бактерий 80
 фильтрующиеся формы *Proteus* X₁₀ 83
 фильтры Беркефельда 17
 фильтры Зейца 17
 фильтры Кремера 17
 фильтры коллодийные 17
 фильтры из инфузорной земли 17
 фильтры Мандлера 17
 фильтры фарфоровые 17
 фильтры Шамберлана 17

Х.

Химическая вакцинация 40
 Химическая природа вирусов 23
 Хламидозы 22
 Хлороз растений 57

Ц.

Центрифугирование вирусов 20
 Циклогения бактерий 80
 Цитокинетическое действие вирусов 25
 Цитолитическое действие вирусов 25

Ч.

Чума 52
 Чума дроздов 53

Чума птиц 72
 Чума рогатого скота 52
 Чума свиней 55
 Чума собак 71

Ш.

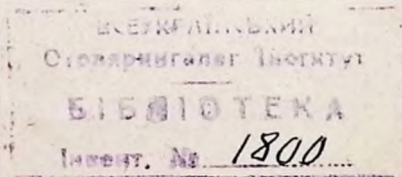
Шанкерный иммунитет 39
 Шанкр 39

Э.

Эпизотический энцефалит лошадей 71
 Экспериментальный полиомиелит 65
 Элективная локализация вакцины 34
 Элективная локализация вирусов 34
 Электродиализ 17
 Электро-ультрафильтрация 17
 Элементарные тельца Пашена 21
 Энцефалитогенный вирус 71
 Энцефаломиелит 71
 Эпидемический энцефалит 66
 Эпидемиология полиомиелита 65
 Эпидемиология ящура 48
 Эпизоотический энцефалит 71
 Эпителлиальные инфекции 58
 Эпителлиальные опухоли 79
 Этиология рака 8

Я.

Ядерные включения 22
 Японский энцефалит 69
 Ящур 63



О Г И З - К Н И Г О Ц Е Н Т Р

Безредка, А. М., проф. Очерки по иммунитету. Перев. с франц., под ред. акад. Д. К. Заболотного. ГИЗ. 1929. Стр. XVI + 267. Ц. 3 р., в перепл. 3 р. 25 к.

Кальметт, А. и др. Руководство по микробиологической и серологической технике. Авторы: А. Кальметт, Л. Негр. и А. Бокэ. Перев. с франц., под ред. О. И. Бронштейна. С илл. ГИЗ. 1928. Стр. VIII + 493. Ц. 5 р. 50 к., перепл. 40 коп.

Коллье, В. А. и *Кон, А.* Микроскопическое обнаруживание бледной спирохеты, гонококка и возбудителя мягкого шанкра. Перев. с нем. д-ра М. В. Триус, под ред. с примеч. и дополн. проф. О. И. Бронштейна (с 4 рис.) ГИЗ. 1930. Стр. 103 + 4 лист. табл. Ц. 1 р. 10 к
Допущено в качестве учебн. пособия для медиц. высш. учебных заведений.

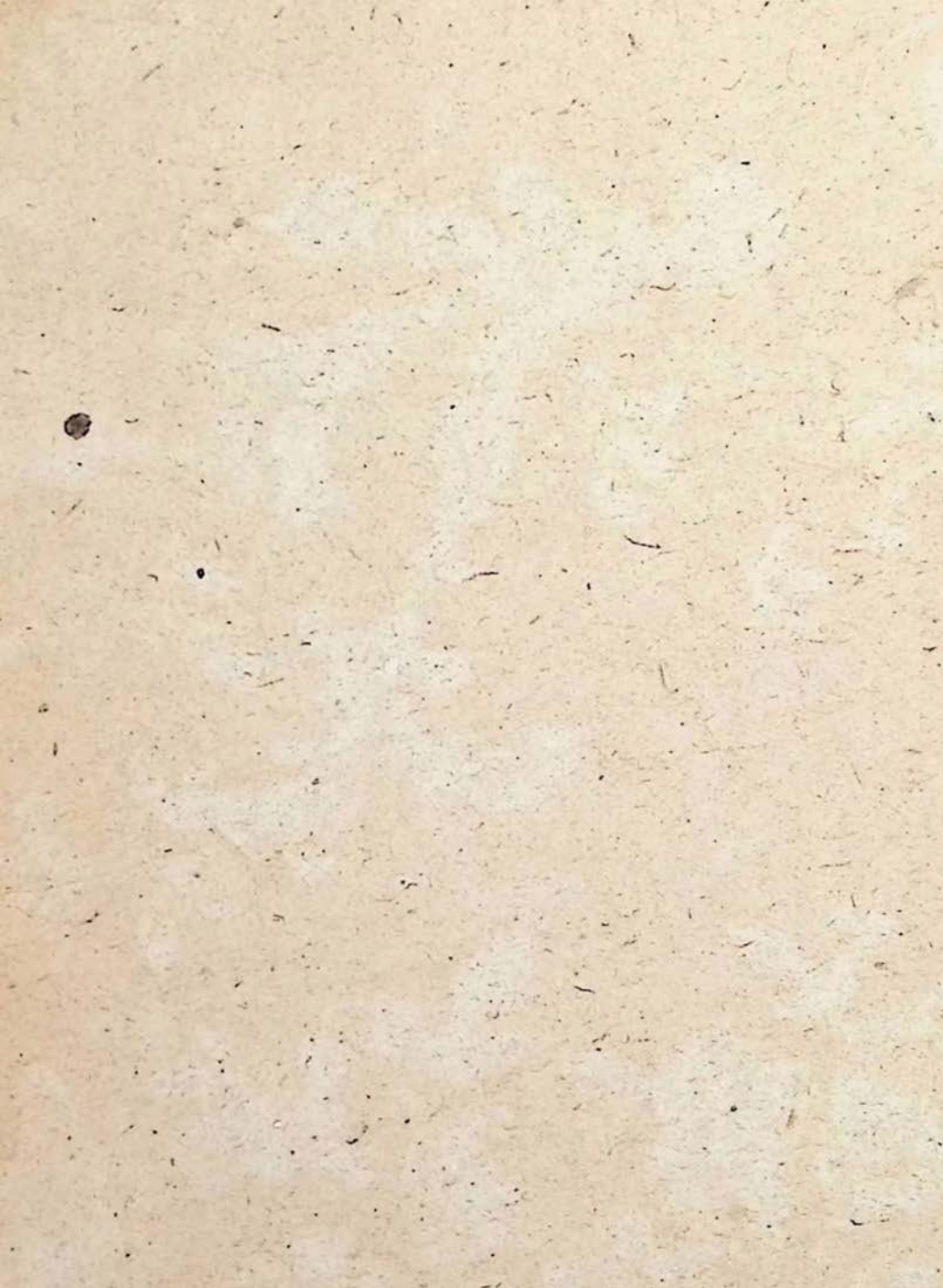
Нобель, Э. проф. и *Орель, Г.*, д-р. Иммунобиологическая профилактика важнейших инфекционных заболеваний детского возраста. Перев. с нем. д-ра И. И. Гуревича с прим. д-ра М. Г. Данилевича и д-ра Соловьева.

Госмедиздат. 1930. Стр. 84. Ц. 60 коп.
(Вопросы практической медицины)

Основы медицинской микробиологии. Со включением начал медицинской гельминтологии. Сост. прив.-доц. О. Г. Биргер, проф. А. А. Богомолец, проф. С. В. Коршун и др. Под редакцией проф. С. В. Коршуна. Т. I.—Общая и специальная бактериология, С 169 рис. ГИЗ 1930. Стр. XII + 689. 7 лист. рис. Ц. 10 руб. Переплет — 55 коп.

Уэллс, Х. Г. Химия иммунитета. Перев. с англ. д-ра З. В. Ермолевой, под ред. проф. В. А. Зильбера. Госмедиздат. 1929. Стр. 343. Ц. 2 р. 20 коп.

*Продаются во всех отделениях и магазинах
Книгоцентра ОГИЗа и в „Коопкнигах“.*



Цена 1 р. 20 к.

1210

СКЛАД ИЗДАНИЙ:

Москва, Богоявленский пер., 4.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

Со всеми требованиями и заказами обращаться в отделения
и магазины Государственного издательства