

Библиотека имени И. Мечникова

ЛИСТОК СТРОКІВ ПОВЕРНЕННЯ

Книга повинна бути повернута  
не пізніше зазначеного тут строку.

Кількість попередніх видач \_\_\_\_\_

Міськ. друк. К-Свят. р-ну

21

5768

БІБЛІОТЕКА ІМЕНІ П. Мечникова

Дорогому Василию Федорову  
Казань ✓

Л. А. Тарасевич

576

# Медицинская Микробиология

Для врачей и студентов.

При участии:

пр.-доц. А. И. Абрикосова (Москва), в. в. П. Н. Андреева (С.-ПБ.), пр.-доц. В. А. Барыкина (Казань), проф. А. М. Безрѣдка (Парижъ), пр.-доц. С. Л. Богрова (Москва), д-ра О. И. Бронштейна (Москва), пр.-доц. Г. Д. Бѣлоновскаго (С.-ПБ.), д-ра А. А. Владимірова (С.-ПБ.), д-ра Н. И. Власьевскаго (Москва), д-ра О. О. Гартоха (С.-ПБ.), д-ра П. Н. Діатроптова (Москва), проф. Д. К. Заболотнаго (С.-ПБ.), пр.-доц. В. В. Иванова (С.-ПБ.), пр.-доц. В. Н. Клименко (С.-ПБ.), пр.-доц. Д. Ф. Колева (Харьковъ), проф. С. В. Коршуна (Харьковъ), проф. Н. Н. Мари (С.-ПБ.), д-ра Е. И. Марциновскаго (Москва), пр.-доц. А. А. Мелкихъ (Казань), пр.-доц. В. И. Недригайлова (Харьковъ), В. Л. Омелянскаго (С.-ПБ.), д-ра Л. В. Падлевскаго (Москва), пр.-доц. Л. С. Розенталя (Москва), д-ра Л. А. Тарасевича (Москва), проф. Н. Я. Чистовича (С.-ПБ.), проф. Ф. Я. Чистовича (Казань), пр.-доц. А. В. Чичкина (Москва), проф. П. И. Шатилова (Харьковъ), в. в. И. И. Шукевича (С.-ПБ.), д-ра С. М. Щастнаго (Одесса), проф. В. А. Юревича (С.-ПБ.).

Съ атласомъ микрофотограммъ, составленнымъ пр.-доц. А. И. Абрикосовымъ и д-ромъ мед. Е. И. Марциновскимъ, съ рисунк. въ текстѣ и съ цвѣтными таблицами.

Съ предисловіемъ проф. И. И. Мечникова,

подъ редакціей д-ра мед. Л. А. Тарасевичъ

Томъ I.—Общая часть.

== Съ 119 рисунками въ текстѣ. ==

Книгоиздательство „Сотрудникъ“.

Петербургъ—Кіевъ.

1912.

1953 г.



№ 41596

9887



Типографія С. П. Слюсаревскаго, Б.-Владимірская 14, тел. 24-34.  
1912.

## Отъ редактора.

Составленіе не только обширныхъ руководствъ, но даже и учебниковъ многими авторами все болѣе и болѣе входитъ въ обычай въ зап.-евр. научной литературѣ (таковы сборные учебники подъ ред.: Aschoff'a, Lehrbuch der patholog. Anatomie; Zuntz'a und Levi, Физиологія человѣка; Gilbert'a et Carnot, Les medicaments microbiens и т. д.).—Если въ наукахъ, уже давно утвердившихся, съ обширнымъ запасомъ матеріала, доступнаго догматическому изложенію, какъ Патологич. Анатомія или Физиологія, это оказывается цѣлесообразнымъ, то для наукъ молодыхъ, энергично разрабатываемыхъ и быстро развивающихся, тѣмъ болѣе.

Составленіе сколько-нибудь полнаго и современнаго во всѣхъ отдѣлахъ учебника медицинской микробиологіи однимъ лицомъ едва ли возможно даже при огромной затратѣ времени, всецѣло отданнаго этому дѣлу. Обширность и разнообразіе текущей литературы, созданіе въ нѣдрахъ еще недавно единой микробиологіи цѣлаго ряда специальностей, въ значительной мѣрѣ обособившихся въ отдѣльныя дисциплины (общая бактериологія, патогенныя бактеріи, протозоологія, ученіе объ иммунитетѣ и т. п.), тѣсная связь микробиологіи, какъ со всѣми почти отраслями клинической медицины, такъ и съ біологическими науками, а въ послѣднее время также съ химіей и физической химіей—все это приводитъ къ невозможности одному лицу быть основательно знакомымъ со всѣми отраслями ея, и единоличное руководство неизбѣжно носило бы во многихъ отдѣлахъ характеръ комплиаціи.

Исходя изъ этихъ соображеній, предложеніе издательства составить учебникъ медицинской микробиологіи, который смогъ бы удовлетворить несомнѣнно существующей и ощущаемой всѣми, какъ преподающими, такъ и изучающими предметъ, потребности въ книгѣ, которая дала бы въ возможно краткой формѣ достаточно полное изложеніе основъ медицинской микробиологіи соотвѣтственно ея современному состоянію, было редакторомъ отклонено, и взамѣнъ этого предложена была идея сборнаго руководства. Идея эта встрѣтила широкое сочувствіе, которое и позволило осуществить дѣло

составления и издания коллективного труда цѣлаго ряда русскихъ микробиологовъ.

Здѣсь редакторъ считаетъ долгомъ вспомнить о покойномъ Н. М. Берестневѣ, который съ большимъ интересомъ отнесся къ предполагаемому изданію и обѣщаль свое участіе. Преждевременная смерть, о которой не могутъ не пожалѣть всеѣ, знавшіе Н. М., помѣшала ему осуществить это.

Отказовъ отъ участія было немного и зависѣли они въ большинствѣ отъ случайныхъ причинъ; два, однако, носили принципиальный характеръ, обуславливаясь недостатками, присущими сборному характеру изданія, т. е. неизбѣжнымъ отсутствіемъ единства не только изложенія но и взглядовъ при наличности несогласій отдѣльныхъ авторовъ по цѣлому ряду вопросовъ. Признавая основательность подобныхъ возраженій, нельзя не замѣтить, что указанные недостатки искупаются, и съ избыткомъ, возможностью одновременнаго почти составленія всеѣхъ отдѣловъ книги лицами, въ большинствѣ случаевъ, специально работавшими въ соответственныхъ областяхъ, а потому способными критически оцѣнить имѣющійся въ наукѣ огромный матеріалъ и выбрать изъ него то, что дѣйствительно представляетъ интересъ и заслуживаетъ вниманія и довѣрія; что же касается различій въ теоретическихъ воззрѣніяхъ, то при изложеніи каждой изъ важнѣйшихъ существующихъ теорій ея убѣжденнымъ сторонникомъ, читатель получить возможность правильнѣе ознакомиться съ существующими въ наукѣ взглядами и теченіями, изложеніе пріобрѣтетъ большую убѣдительность, а вся книга большую жизненность и живость.

Во всякомъ случаѣ, въ первой общей части, гдѣ между отдѣльными главами больше зависимости и связи, чѣмъ во 2-ой—при описаніи отдѣльныхъ микробовъ, дробленіе матеріала между отдѣльными авторами меньшее, и имѣющія тѣсную связь главы соединены, по возможности, въ однѣхъ рукахъ. Кромѣ того, первымъ двумъ отдѣламъ 1-го тома (общая микробиологія, общее ученіе объ инфекціи и иммунитетѣ) приданъ болѣе общій характеръ какъ-бы обширнаго объединяющаго введенія къ послѣдующимъ, носящимъ уже болѣе специальный характеръ, главамъ.

Изданіе состоитъ изъ двухъ томовъ текста и атласа микрофотограммъ. Первый заключаетъ общую микробиологію, ученіе объ инфекціи и иммунитетѣ, методику и технику микробиологіи, второй — описаніе важнѣйшихъ болѣзнетворныхъ микробовъ.

Въ первомъ томѣ обширное развитіе дано ученію объ иммунитетѣ и о такъ наз. реакціяхъ иммунитета не только въ виду все возрастающихъ интереса и важности, теоретической и практической, этого отдѣла, но также съ цѣлью позволить во второй части, при описаніи отдѣльныхъ микробовъ, избѣжать излишнихъ повтореній, оперируя всеми общими данными, какъ достаточно извѣстными, что дѣлаетъ

возможнымъ дать при сравнительно меньшемъ объемѣ большее содержаніе.

Много вниманія удѣлено методикѣ и техникѣ, безъ основательнаго знакомства съ которыми невозможно критическое отношеніе къ содержанію и выводамъ науки. При этомъ общеупотребительные приемы изложены такъ, чтобы книга могла служить пособіемъ и при практической работѣ въ лабораторіи, болѣе же рѣдко примѣняемые и специальные, какъ напр., микрофотографія, техника приготовления сыворотокъ и вакцинъ и т. п., описаны по преимуществу съ ихъ принципиальной стороны.

Отрывки и даже цѣлыя главы, представляющіе сравнительно болѣе ограниченный интересъ, но включенные все-таки въ цѣлѣхъ достиженія возможной полноты и цѣльности изложенія, выдѣлены петитомъ. Тотъ же петитъ принятъ и для изложенія нѣкоторыхъ вопросовъ еще спорныхъ, гдѣ не только теоретическія воззрѣнія, но иногда и самые факты не могутъ считаться прочно установленными; исключеніе всеѣхъ такихъ вопросовъ было, конечно, нежелательно, такъ какъ книга потеряла бы интересъ современности.

Подробныхъ указателей литературы нигдѣ не дается, такъ какъ это обусловило бы значительное расширеніе объема безъ существенной пользы для дѣла. Цѣлесообразнѣе было ограничиться лишь указаніемъ по каждому вопросу обширныхъ руководствъ и сводныхъ монографій, гдѣ подобные указатели имѣются; кромѣ того, въ отдѣльныхъ случаяхъ приводятся еще, въ небольшомъ количествѣ конечно, указанія на отдѣльныя работы, представляющія особый интересъ и значеніе, или же лишь недавно вышедшія и не вошедшія въ указатели упомянутыхъ руководствъ.

Для иллюстраціи текста должны служить атласъ и рисунки въ текстѣ, числомъ которыхъ авторы стѣснены не были. Ограниченіе пришлось сдѣлать лишь для окрашенныхъ рисунковъ (ихъ дано лишь 3 таблицы во II томѣ), увеличеніе числа которыхъ повело бы неизбѣжно къ увеличенію цѣны изданія, а доступность книги при нашихъ русскихъ условіяхъ, является однимъ изъ существенныхъ необходимыхъ ея качествъ.

Свойственные сборному руководству недостатки должны особенно чувствоваться при первомъ изданіи, гдѣ, несмотря на одинъ общій планъ и цѣль, пути и средства оказываются нѣсколько различными, смотря по взглядамъ и тенденціямъ отдѣльныхъ авторовъ, ихъ педагогическому опыту и т. д. Къ достиженію возможнаго единства были, конечно, направлены усилія редактора; однако, достигнуть полнаго согласованія всеѣхъ частей, къ сожалѣнію, не удалось, особенно въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ рукописи доставлены были поздно. Переработка такихъ рукописей авторами вызвала бы задержку выхода въ свѣтъ книги, и безъ того опоздавшей сравнительно съ первоначальными предпо-

ложениями, болѣе чѣмъ на годъ. Результатомъ дальнѣйшаго опозданія явилось бы устарѣніе ранѣе доставленныхъ и уже отпечатанныхъ статей, въ силу чего пришлось отложить только что указанную задачу до послѣдующаго изданія, при которомъ возможно будетъ всѣмъ участникамъ, ознакомившись со всѣми отдѣлами книги, использовать опытъ настоящаго перваго изданія и остановиться на томъ типѣ, который окажется наиболѣе подходящимъ.

Москва.  
Февраль 1912 г.

Л. А. Тарасевичъ.

## Предисловіе.

Хотя уже съ очень давнихъ поръ высказывалось предположеніе объ участіи микроскопическихъ существъ въ процессахъ разрушенія органическихъ веществъ въ природѣ и въ причиненіи инфекціонныхъ болѣзней, но наука о микробахъ начала создаваться лишь послѣ открытія Пастеромъ въ 1858 году бродила, производящаго скисаніе молока. Цѣлымъ рядомъ работъ имъ было доказано, что броженіе и гніеніе являются въ результатѣ развитія микроскопическихъ организмовъ, зарождающихся не произвольно, а производящихся имъ подобными существами благодаря процессу размноженія.

Такъ какъ уже давно назрѣла мысль, что многія болѣзни составляютъ не что иное какъ слѣдствіе ненормальнаго броженія въ организмѣ, и такъ какъ Пастеромъ было доказано, что броженія органическихъ веществъ производятся проникающими въ нихъ извнѣ микробами, то самъ собою сталъ напрашиваться выводъ, что и инфекціонныя болѣзни обуславливаются не внутренними процессами въ организмѣ, а проникающими въ него извнѣ микроскопическими существами.

Выводъ этотъ получилъ свое дальнѣйшее развитіе въ двухъ направленіяхъ. Сходство микробовъ, производящихъ масляно-кислое броженіе, съ тѣми, которые уже съ 1849 года были найдены въ крови животныхъ, павшихъ отъ сибирекой язвы, навело Давэна на предположеніе, что эта болѣзнь является не вслѣдствіе измѣненія въ составѣ атмосферы, какъ думали прежде, а производится проникающими въ организмъ бактеріями. Съ другой стороны, хирургъ Листеръ пришелъ къ выводу, что нагноеніе ранъ есть не слѣдствіе ненормальныхъ процессовъ въ органическихъ жидкостяхъ самихъ по себѣ, а результатъ проникновенія извнѣ микробовъ, обуславливающихъ развитіе гноя. вмѣсто того, чтобы подробно изслѣдовать внутренній процессъ этого зараженія, Листеръ прямо перешелъ къ практическому примѣненію своего вывода, охраняя помощью повязокъ раны отъ проникновенія въ нихъ заразнаго начала.

Этими работами было положено, въ шестидесятыхъ годахъ прошлаго столѣтія, начало научной микробиологіи. Къ сожалѣнію, нѣко-

торые ученые, не принявъ въ расчетъ трудностей работы въ этомъ новомъ направленіи, поторопились съ открытіями микробовъ всевозможныхъ инфекціонныхъ болѣзней. Въ этомъ отношеніи особенно печальную роль сыграли ботаникъ Галліеръ, въ короткое время описавшій грибокъ холеры и ряда другихъ инфекцій. За нимъ послѣдовали другіе ученые, открывшіе въ видѣ довольно крупныхъ плѣсней заразное начало дифтеріи (Летцерихъ), микробовъ оспенной лимфы и проч.

Но все эти открытія оказались водруженными на песокъ. Знаменитый ботаникъ того времени, знатокъ грибовъ и другихъ низшихъ растений, де-Бари, подвергнувъ разрушительной критикѣ работы Галліера и его сподвижниковъ, затормозившихъ развитіе микробиологіи на цѣлый рядъ лѣтъ. Одно время казалось, что надеждѣ найти прочное основаніе для науки объ инфекціонныхъ болѣзняхъ не суждено осуществиться. Многие ученые, желавшіе работать на новомъ пути, испугались непреодолимыхъ затрудненій и остановились въ своихъ начинаніяхъ, но, къ счастью, нашелся ученый, пошедшій самостоятельно и безстрашно взявшійся за разрѣшеніе вопроса о причинѣ сибирской язвы. Это былъ, сразу сдѣлавшійся знаменитымъ, Робертъ Кохъ, который рядомъ безупречно установленныхъ фактовъ доказалъ, что эта болѣзнь, согласно предположенію Давэна, дѣйствительно является вслѣдствіе проникновенія въ животный организмъ микроскопическихъ стойкихъ споръ и палочекъ сибиреязвенной бактеріи. Эта работа, равно какъ вскорѣ послѣдовавшія за нею другія изслѣдованія Коха, поставили микробиологію на твердую почву. Имъ были изобрѣтены новые способы изслѣдованія, помощью которыхъ ему самому и его ученикамъ и послѣдователямъ удалось открыть бактеріи цѣлаго ряда болѣзней, каковы нагноеніе ранъ, зараженіе крови, бугорчатка, холера, дифтерія, брюшной тифъ, рожа и проч.

Тотчасъ послѣ открытія сибиреязвенныхъ споръ Кохомъ, Пастеръ, отложивъ въ сторону свои изслѣдованія надъ броженіемъ органическихъ жидкостей и преодолевъ нѣкоторый страхъ, чтобы пуститься въ разработку медицинскихъ вопросовъ, со всемъ свойственнымъ ему энтузіазмомъ и опытностью, погрузился въ изслѣдованіе инфекціонныхъ болѣзней. Пользуясь сотрудничествомъ такихъ ученыхъ, какъ врачъ Ру и химикъ Шамберланъ, Пастеръ въ теченіе немногихъ лѣтъ обогатилъ науку открытіями первостепенной важности, между которыми ослабленіе заразной силы микробовъ и ихъ превращеніе въ предохранительныя вакцины занимаютъ самое почетное мѣсто.

Подъ вліяніемъ всехъ этихъ успѣховъ, столь важныхъ для науки и для практической жизни, работа закипѣла во множествѣ лабораторій въ Европѣ и въ Америкѣ, и вскорѣ накопился такой обширный фактической матеріаль, что для обзрѣнія его понадобилась цѣлая литература рефератовъ, учебниковъ и руководствъ.

Кромѣ медицины и хирургіи, почти всемъ, областямъ которыхъ пришлось считаться съ новой наукой, послѣдняя овладѣла нѣкоторыми отдѣлами технологіи и агрономіи. Микробиологія сдѣлалась существенной помощницей химіи, когда было установлено, что нѣкоторые микробы являются тончайшимъ орудіемъ химическаго анализа, недостижимымъ безъ ихъ содѣйствія.

Микробиологія проникла и въ исторію земли, освѣтивъ нѣкоторые вопросы палеонтологіи.

Завладѣвъ гигиеной, ученіе о микробахъ заняло почетное мѣсто въ области социальныхъ вопросовъ и административныхъ мѣропріятій и, наконецъ, проникло въ философію. Вопросы о жизни и смерти тѣсно связались съ результатами микробиологическихъ изслѣдованій.

При такомъ быстромъ и обширномъ преуспѣяніи микробиологіи до послѣдняго времени представлялось чрезвычайно труднымъ сосредоточить добытыя ею данныя въ видѣ учебниковъ и руководствъ. Они не успѣвали появляться на свѣтъ, какъ уже новыя открытія опережали ихъ. Только за послѣдніе годы общія положенія молодой науки установились настолько прочно, что ихъ сдѣлалось возможнымъ кодифицировать въ общихъ сочиненіяхъ.

Нужно удивляться тому, что столь молодая и живая наука, какъ медицинская микробиологія, не находила себѣ достаточной разработки въ Россіи, гдѣ вообще съ жаромъ кидаются на всякую новизну. Причиной этого отчасти, можетъ быть, служить недостаточная организація преподаванія ея въ университетахъ и другихъ медицинскихъ учебныхъ заведеніяхъ.

Долгое время въ Россіи пробавлялись переводами съ иностранныхъ учебниковъ, большинство которыхъ не отличается широтою взглядовъ и страдаетъ отъ большей или меньшей тенденціозности. И вотъ, наконецъ, въ ней создано соорное руководство, составленное рядомъ ученыхъ, самостоятельно разрабатывающихъ различные отдѣлы новой науки. Этимъ полагается, такъ сказать, основаніе медицинской микробиологіи на русской почвѣ. Нѣтъ сомнѣнія, что предлагаемое руководство принесетъ большую пользу всемъ, кто пожелаетъ познакомиться съ этой отраслью медицины, и окажетъ значительное содѣйствіе дальнѣйшимъ успѣхамъ ея въ Россіи.

**И. Мечниковъ.**

Парижъ,  
1/14 января 1912.

## Оглавление I тома.

	Стр.
Отъ редактора . . . . .	III
Предисловіе проф. И. И. Мечникова . . . . .	VII
✓ <b>Отдѣлъ I. Общая микробиологія</b> . . . . .	1—50
Глава I. Историческій очеркъ В. Л. Омелянскій . . . . .	1—6
Глава II. Общая морфологія микробовъ. В. Л. Омелянскій . . . . .	7—22
Бактеріи 7.—Плѣсени 9.—Дрожжи 10.—Низшія водоросли 11.—Простейшія 12.—Размѣры и строеніе 12.—Споры 14.—Движеніе 15.—Размноженіе 17.—Инволюціонныя формы 18.—Культуры 19.	
Глава III. Общая физиологія микробовъ. В. Л. Омелянскій . . . . .	23—50
Составъ и питаніе 23.—Дыханіе 25.—Отношеніе къ физическимъ дѣятелямъ 28.—Химіотаксисъ 33.—Энзимы 34.—Круговоротъ азота 36.—Круговоротъ углерода 42.—Сѣро- и желѣзобактеріи 47.	
✓ <b>Отдѣлъ II. Общее ученіе объ инфекціи и иммунитетѣ</b> . . . . .	51—150
Глава IV. Инфекція. Д-ръ мед. Л. А. Тарасевичъ . . . . .	53—98
Историческій очеркъ 54.—Патогенезъ инфекціонныхъ заболеванийъ. Микробныя яды 58.—Источники и пути распространенія заразныхъ началъ. Пути проникновенія ихъ въ организмъ 66.—Виды инфекцій. Распространеніе микробовъ въ организмѣ 78.—Вирулентность. Ея измѣненія. Вакцины. Теорія вирулентности 85.	
Глава V. Иммуниететъ. Д-ръ мед. Л. А. Тарасевичъ . . . . .	98—140
Внѣшнія защитительныя приспособленія организма 100.—Фагоцитозъ и фагоцитарная теорія Мечникова 102.—Защитительныя свойства соковъ организма. Гуморальныя теоріи 111.—Противотѣла. Механизмъ ихъ дѣйствія. Теорія Bordet, Ehrlich'a, Wright'a и др. 116.—Виды иммунитета 136.	
Глава VI. Анафилаксія и антианафилаксія. Проф. А. М. Безръдка. 140—149	
Антианафилаксія 146.	

## Отдѣлъ III. Антигены и антитѣла. Реакціи иммунитета . . . . .

151—271

Глава VII. Токсины. Антитоксины. Серотерапія. Теорія боковыхъ цѣпей. Антиферменты. Проф. С. В. Коршунъ . . . . .	153—186
Токсины 153.—Эндотоксины 159.—Бактерійныя протеины. 159.—Антитоксины. Серотерапія 160.—Отношеніе токсиновъ и антитоксиновъ 162.—Рецепторы и гаптофорныя группы 165.—Токсоиды. Строеніе дифтерійнаго токсина. Опредѣленіе силы противодифтерійной сыворотки. Противостолбнячныя и противодизентерійныя сыворотки 169.—Противодифтерійная сыворотка 175.—Противостолбнячная антитоксическая сыворотка 177.—Противодизентерійная сыворотка 178.—Сыворотка Calmett'a 178.—Противострептококковыя сыворотки 178.—Происхожденіе антитоксиновъ 179.—Теорія боковыхъ цѣпей 180.—Антиферменты 185.	
Глава VIII. Бактеріо- и цитоллизины. Проф. С. В. Коршунъ . . . . .	187—200
Свойства комплементовъ 195.—Отклоненіе комплементовъ 196.—Характеристика и практическое значеніе антитоксической и бактерицидной сыворотокъ 197.	
Глава IX. Реакція агглютинаціи. Прив.-доц. В. А. Барыкинъ . . . . .	201—223
Техника реакціи 214.	
Глава X. Реакція преципитации. Прив.-доц. В. А. Барыкинъ . . . . .	223—234
Техника реакціи 228.	
Глава XI. Реакція конгломинаціи. Прив.-доц. В. А. Барыкинъ . . . . .	234—237
Глава XII. Реакція фагоцитоза. Вакцинотерапія. Прив.-доц. В. А. Барыкинъ . . . . .	237—256
Техника реакціи 245.—Вакцинотерапія 252.—Аутосеротерапія 252.	
Глава XIII. Реакція связыванія комплемента. Проф. П. И. Шатиловъ . . . . .	256—271
Исслѣдованіе антигеновъ 262.—Исслѣдованіе антитѣлъ 264.—Опредѣленіе связывающаго титра антигеновъ 264.—Опредѣленіе связывающаго титра сыворотки 264.	
Глава XIV. Реакція повышенной чувствительности или анафилаксіи. Д-ръ мед. Л. А. Тарасевичъ . . . . .	272—276
Глава XV. Цитодіагностика. Д-ръ мед. Л. А. Тарасевичъ . . . . .	277—280
✓ <b>Отдѣлъ IV. Бактеріологическая техника и методика</b> . . . . .	281—420
Глава XVI. Бактеріоскопическій методъ. Д-ръ О. И. Бронштейнъ . . . . .	283—303
Глава XVII. Культивированіе микроорганизмовъ. Д-ръ О. И. Бронштейнъ . . . . .	304—331
Глава XVIII. Прививка животнымъ. Д-ръ О. И. Бронштейнъ . . . . .	332—340



Глава XIX. Краткій очеркъ патолого-анатомическихъ измѣне- ній при инфекціонныхъ болѣзняхъ и методы изслѣдо- ванія бактерій въ тканяхъ. <i>Прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.</i>	341—356
Методы изслѣдованія бактерій въ тканяхъ	346.
Глава XX. Микрофотографія въ бактериологіи. <i>Прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.</i>	357—362
Глава XXI. Ультрамикроскопія въ бактериологіи. <i>Прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.</i>	363—372
Глава XXII. Техника приготовленія лечебныхъ сыворотокъ и вакцинъ. <i>Д-ръ Н. И. Власевскій.</i>	373—380
Глава XXIII. Значеніе внѣшней природы въ распростра- неніи инфекцій. Бактеріологическое изслѣдованіе воздуха, воды и почвы. <i>Д-ръ П. Н. Дятроптовъ.</i>	381—404
Значеніе воздуха 383.—Бактеріологическое изслѣдованіе воздуха 388.—Значеніе почвы 390.—Бактеріологическое изслѣдо- ваніе почвы 394.—Значеніе воды 395.—Бактеріологическое из- слѣдованіе воды 401.	
Глава XXIV. Дезинфекція. <i>Д-ръ П. Н. Дятроптовъ</i>	405—420
Предметный указатель	421—428
Необходимыя поправки	429

Отдѣлъ I.

Общая микробиологія.

ГЛАВА I.

Историческій очеркъ.

В. Л. Омелянскій.

Трудно установить, къ какому времени восходятъ первыя свѣдѣнія челоука объ окружающемъ его невидимомъ мѣрѣ микроскопическихъ существъ. Смутныя предчувствія о немъ высказывались давно, можно сказать, съ первыхъ шаговъ сознательной жизни челоучества—съ тѣхъ поръ, какъ практически стали извѣстны бродильные процессы, въ основѣ которыхъ лежитъ дѣятельность микробовъ \*)—броженіе хлѣба, скисаніе молока, приготовленіе вина и т. д.

Въ книгахъ Моисея мы уже встрѣчаемъ указанія на мѣры предохраненія отъ заразныхъ болѣзней (омовеніе рукъ, сжиганіе труповъ и т. д.). Въ библейскія времена прокаженныхъ изолировали, опасаясь распространенія болѣзни.

Въ I-мъ вѣкѣ до Р. Хр. римскій ученый Marcus Terentius Varro въ книгѣ своей „De re rustica“ говоритъ, что въ болотистыхъ мѣстахъ водятся невидимыя простымъ глазомъ „мельчайшія животныя“, распространяющіяся черезъ воздухъ и вызывающія тяжелыя заболѣванія.

Впервые микробовъ увидѣлъ и описалъ ученый іезуитъ Athanasius Kircher (1601—1680 г.). Онъ наблюдалъ мельчайшихъ „червячковъ“ въ гниломъ мясѣ, въ молокѣ, сырѣ и въ крови больныхъ „чумой“, пользуясь для этого лупой съ линейнымъ увеличеніемъ въ 32 раза.

Гораздо болѣе совершенными орудіями изслѣдованія обладалъ современникъ Kircher'a, голландскій натуралистъ Antonius van Leeuwenhoek (1632—1723 г.) \*\*). Его лупы увеличивали отъ 160

\*) Слово „микробъ“ (отъ греческаго μικρός—въ буквальномъ переводѣ „недолго живущій“, а въ расширительномъ толкованіи—мельчайшее существо) было введено въ науку д-ромъ Sédillot въ 1878 г.

\*\*\*) Голландія издавна славится обширными мастерскими для шлифовки драгоценныхъ камней. Пользуясь этимъ, многіе голландскіе ученые въ совершенствѣ изучили это искусство, примѣнивъ его для своихъ цѣлей (Van Leeuwenhoek, Spinoza и др.).

до 270 разъ и въ оптическомъ отношеніи были болѣе совершенны, чѣмъ имѣвшіеся уже въ тѣ времена сложные микроскопы (изобрѣтены Hansen'ами въ Голландіи въ 1590 году). Съ величайшимъ рвеніемъ онъ изслѣдовалъ подъ „микроскопомъ“ самые разнообразныя объекты — микробовъ, кровяные шарики, сперматозоиды и т. п. Его многочисленныя изслѣдованія, изложенныя въ видѣ писемъ въ Лондонское Королевское Общество, собраны въ отдѣльной книгѣ, носящей заглавіе: „Arcana naturae, detecta ab Antonio van Leeuwenhoek“ (1695 г.). Въ письмѣ, помѣченномъ сентябремъ 1683 г., приводится первое изображеніе микробовъ, именно, бактерій зубного налета. Среди нихъ мы встрѣчаемъ характерныхъ представителей микрофлоры зубовъ (*Leptothrix buccalis* и др.). Въ другихъ письмахъ мы находимъ описанія плѣсневыхъ грибовъ, дрожжей, различныхъ инфузорій и т. п.

Открытія Leeuwenhoek'a были сдѣланы въ эпоху господства схоластической науки, когда положительныя знанія находились въ полнѣйшемъ пренебреженіи. Но блестящія открытія голландскаго ученаго были такъ неожиданны, такъ дѣйствовали на воображеніе, что маленькая лабораторія въ его частной квартирѣ вскорѣ сдѣлалась центромъ научнаго паломничества. Сюда стекались любопытные со всѣхъ сторонъ. Въ числѣ ихъ былъ и Петръ Великій.

Какъ и въ исторіи другихъ естественныхъ наукъ, морфологическій періодъ въ развитіи микробиологіи предшествовалъ физиологическому. Это вполне естественно: для изученія физиологіи и химизма микробовъ требовалось не только умѣнье точно наблюдать природныя явленія, но и основательное знакомство съ цѣлымъ рядомъ вспомогательныхъ наукъ, въ особенности съ физикой и химіей, которыя въ тѣ времена находились далеко не на высотѣ ихъ современнаго развитія. Вспомнимъ, что первый синтезъ органическаго вещества (синтезъ мочевины) былъ произведенъ Wöhler'омъ лишь въ 1828 г., т. е. слишкомъ столѣтіе спустя послѣ смерти Leeuwenhoek'a.

Но и морфологическія изслѣдованія ограничивались вначалѣ самыми элементарными наблюденіями. Особенно много затрудненій представила классификація микробовъ. Знаменитый Linné, никогда не работавшій съ микроскопомъ, отчаявшись внести какую-либо систему въ этотъ міръ мельчайшихъ существъ, предложилъ объединить ихъ въ одинъ общій родъ „Chaos“! Бактерій онъ попросту называлъ „живыми частицами“.

Въ послѣдовавшихъ затѣмъ многочисленныхъ попыткахъ классификаціи микробовъ, принадлежащихъ Müller'y (1786 г.), Ehrenberg'y (1838 г.), Dujardin'y и др., мы уже встрѣчаемъ общепринятые теперь родовыя названія: *Bacterium*, *Vibrio*, *Spirillum*, *Spirochaete*, и названія отдѣльных микробовъ, составленныя по двойной ботанической номенклатурѣ, напр. *Bac. subtilis* и др.

Первоначально бактерій относили къ животнымъ, основываясь на ихъ самопроизвольномъ движеніи. Со времени Соhn'a ихъ стали причислять къ растеніямъ. Этому ученому принадлежитъ весьма удачная классификація микробовъ, не утратившая своего значенія и въ наши дни. Онъ раздѣлилъ всѣхъ бактерій на круглыя, цилиндрическія и извитыя формы (кокки, бациллы, спириллы) съ подраздѣленіями въ каждой группѣ.

Соhn былъ убѣжденнымъ мономорфистомъ. Онъ признавалъ, что у бактерій, какъ и у высшихъ организмовъ, измѣненія формы клѣтокъ носятъ лишь временный характеръ, не препятствующій установленію хорошо разграниченныхъ родовъ и видовъ. Его противникомъ выступилъ Naegeli, придерживавшійся теоріи измѣчивости видовъ. Въ тѣ времена споръ не могъ быть рѣшенъ окончательно. Продолжается онъ и до настоящаго времени. Большинство ученыхъ склоняется къ взглядамъ Соhn'a, но и теорія плеоморфизма встрѣчается по прежнему авторитетныхъ сторонниковъ.

Въ связи съ успѣхами микроскопической техники (усовершенствованіе микроскопа, введеніе сначала водной, а затѣмъ масляной иммерзіи и пр.), въ изученіи морфологіи микробовъ были достигнуты крупныя успѣхи, за то по прежнему оставалась загадочной роль, какую играютъ микробы въ окружающей насъ природѣ. Имъ приписывали самыя фантастическія свойства: они движутся, не имѣя органовъ движенія, оказываютъ дѣйствіе на разстояніи, не гибнутъ въ огнѣ, возрождаются послѣ смерти и т. д. Словомъ, былъ данъ просторъ самой безудержной фантазіи.

Строго научное изученіе физиологіи микробовъ началось съ появленія классическихъ трудовъ Pasteur'a (1822—1895 г.). Съ этого времени морфологическій періодъ микробиологіи постепенно уступаетъ мѣсто физиологическому. Большинство изслѣдованій какъ самого Pasteur'a, такъ и его многочисленныхъ учениковъ имѣло предметомъ изученіе физиологическихъ особенностей микробовъ и выясненіе ихъ роли въ окружающей природѣ и въ насъ самихъ. Въ области біохимическихъ превращеній, вызываемыхъ микроорганизмами, былъ сдѣланъ рядъ открытій первостепеннаго значенія для теоріи и практики бродильныхъ процессовъ. Первымъ открытымъ Pasteur'омъ возбудителемъ бродильнаго процесса была молочнокислая бактерія (1857 г.). Упомянемъ также о работахъ гениальнаго ученаго въ области спиртоваго и маслянокислаго броженія, открытіе имъ перваго анаэробнаго организма (1861 г.), наконецъ, рѣшеніе давно занимавшего ученыхъ вопроса о самопроизвольномъ зароженіи (1862 г.).

Вопросъ о происхожденіи жизни на землѣ принадлежитъ, несомнѣнно, къ однимъ изъ самыхъ темныхъ проблемъ естествознанія. Были ли когда-нибудь сѣмена жизни занесены на нашу планету изъ мірового пространства, или же она самозародилась на землѣ изъ мертвой суб-

станции, какъ результатъ невѣдомаго намъ сочетанія матеріи и силы? Въ древности, да и въ средніе вѣка вопросъ рѣшался утвердительно во второмъ смыслѣ. Признавалось самозарожденіе насѣкомыхъ, рыбъ, гадовъ, мышей и т. д., а средневѣковые алхимики мечтали даже получить въ своихъ ретортахъ вѣнецъ творенія — человѣка (*Homunculus*). Ходили легенды о самыхъ невѣроятныхъ превращеніяхъ. Описывалось самозарожденіе мышей въ корзинахъ съ зерномъ, происхождение лягушекъ изъ капель майской росы, мухъ изъ ослинаго мяса и т. д. Этимъ наивнымъ представленіямъ былъ положенъ предѣлъ опытами *Redi*, *Swammerdam'a* и *Wallisneri*.

Съ открытіемъ микроскопическаго міра вопросъ о самопроизвольномъ зарожденіи былъ перенесенъ въ область микробиологіи, и забытое ученіе возродилось съ новой силой. *Leeuwenhoek* былъ противникомъ этой доктрины, но его послѣдователи не пошли по стопамъ своего учителя. Лезуитъ *Volpiani* высказывалъ наивныя соображенія о томъ, что, по всей вѣроятности, не всѣ „червячки“ были взяты Ноемъ въ ковчегъ, а часть ихъ сохранилась въ водѣ, часть же возникла гораздо позже изъ мертвой матеріи. Представленію о самозарожденіи микробовъ много способствовало фактъ обычнаго появленія ихъ въ легко загнивающихъ настояхъ безъ всякаго видимаго зараженія извнѣ. Предполагалось, что они возникаютъ непосредственно изъ разлагающихся труповъ, которые распадаются на мельчайшія живыя частицы (*Buffon*). Споръ велся въ теченіе свыше столѣтія — съ середины XVIII-го до середины XIX-го вѣка — пока не былъ рѣшенъ въ 1860—62 гг. классическими опытами *Pasteur'a*.

За разработку вопроса *Pasteur* взялся въ эпоху всеобщаго увлеченія материалистическимъ міровоззрѣніемъ, когда гипотеза о самопроизвольномъ зарожденіи (опыты *Rouchet*) встрѣчала живѣйшее сочувствіе какъ среди ученыхъ, такъ и въ обществѣ. Приступая къ своей работѣ, *Pasteur* отрѣшился отъ предвзятыхъ идей въ этомъ вопросѣ и все вниманіе обратилъ на то, чтобы по возможности безупречно обставить свои опыты съ экспериментальной стороны, т. е. достигнуть абсолютной стерилизаціи изслѣдуемыхъ настоявъ и совершенно исключить возможность послѣдующаго зараженія извнѣ. Въ этихъ условіяхъ жидкости никогда не загнивали и въ нихъ не развивались микробы. Старинная формула *Harvey'a*: „*omne vivum ex ovo*“ или, какъ стали выражаться позднѣе: „*omne vivum e vivo*“, получила блестящее подтвержденіе. Однако, несмотря на всю доказательность опытовъ *Pasteur'a*, современному натуралисту трудно отрѣшиться отъ мысли, что наукѣ въ ея побѣдномъ шествіи впередъ удастся, наконецъ, вырвать у природы великую тайну возникновенія жизни на землѣ.

Ни одно изъ направленій микробиологіи не способствовало въ такой мѣрѣ демократизаціи этой науки, какъ ея медицинскій пе-

ріодъ. Значеніе микробовъ, какъ переносчиковъ и возбудителей заразныхъ болѣзней, предугадывалось уже давно. Въ 1762 г. вѣнскій врачъ *Plenciz* въ сочиненіи своемъ „*Opera medico-physica*“ указывалъ на аналогію между гнилостными и бродильными процессами, съ одной стороны, и болѣзненными явленіями — съ другой. Подобно тому, какъ подъ вліяніемъ мельчайшихъ „червячковъ“ органическіе настои загниваютъ и портятся, такъ же точно при заболѣваніи измѣняются соки человѣческаго организма. И если соотвѣтственными мѣрами удастся предотвратить гніеніе и броженіе, то того же, очевидно, можно достигнуть и по отношенію къ болѣзни. Вскорѣ было обнаружено, что возбудителями инфекціонныхъ болѣзней служатъ не обычные гнилостные или бродильные организмы (какъ раньше думали), а особая группа микробовъ, которымъ дано названіе патогенныхъ.

Раньше всего была выяснена грибная природа болѣзней волосъ (парши, стригущаго лишая). Первой бактеріей, которую удалось обнаружить въ крови больныхъ животныхъ, былъ возбудитель сибирской язвы — *Bac. anthracis*. Этиологическое значеніе этого бацилла при заболѣваніи сибирской язвой было выяснено почти одновременно *Davain'омъ* и *Rollender'омъ* въ срединѣ прошлаго столѣтія. Они, однако, не убѣдили сразу ученыхъ и врачей; завязалась продолжительная, оживленная полемика, и споръ былъ рѣшенъ окончательно лишь 20 лѣтъ спустя работами *Rob. Koch'a*, тогда еще мало извѣстнаго врача въ Волльштейнѣ. Въ статьѣ: „*Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf der Entwicklungsgeschichte des Bac. anthracis*“ (1876 г.) онъ описалъ разводки сибиреязвенной палочки (на плотныхъ искусственныхъ питательныхъ средахъ), которая въ 10—15 генерациі оказалась столь же ядовитыми, какъ и кровь сибиреязвеннаго животнаго. За этой работой послѣдовали рядъ другихъ по изученію этиологіи заразныхъ болѣзней (холеры, туберкулеза и др.) и по бактериологической методикѣ. Эти изслѣдованія быстро выдвинули *Koch'a* въ первые ряды бактериологовъ. Имъ былъ введенъ въ практику методъ изолированія микробовъ на плотныхъ питательныхъ средахъ, разработаны приемы окрашиванія микробовъ, впервые примѣнена микрофотографія для научныхъ цѣлей, наконецъ, введены точные приемы дезинфекціи. Каждая изъ этихъ работъ служила этапомъ громадной важности на пути движенія бактериологіи. Въ работѣ о раневыхъ инфекціяхъ (1878 г.) *Koch* впервые формулировалъ свои знаменитые требованія для установленія специфической природы возбудителя инфекціонной болѣзни. Для полной доказательности необходимо: 1) установить, что данный микробъ постоянно встрѣчается при изслѣдуемомъ заболѣваніи и отсутствуетъ при другихъ; 2) получить чистую разводку даннаго микроба, т. е. выростить его безъ примѣси другихъ микроорганизмовъ и 3) съ помощью этой разводки экспериментально вызвать на животномъ то же заболѣваніе. Въ большинствѣ работъ самого

Кох'а и его учениковъ эти требованія „коховской тріады“ выполнены полностью.

На ряду съ успѣхами медицинской бактериологіи, въ послѣднее время достигнуты крупныя результаты въ области технической и сельско-хозяйственной бактериологіи. И если при изученіи патогенныхъ микробовъ главныя усилія направлены на изысканіе мѣръ борьбы съ ними, то здѣсь, наоборотъ, выискиваются средства для возможно болѣе широкой утилизаціи этихъ даровыхъ силъ природы и обращенія ихъ на пользу человѣчества.

Историческій путь, пройденный микробиологіей, отмѣченъ блестящими успѣхами, поставившими эту науку въ центрѣ вниманія всего образованнаго міра. Будущее, несомнѣнно, сулитъ ей столь же успѣшное развитіе, которое должно оказать благотѣльное вліяніе на различныя стороны человѣческой жизни.

### Литература:

Löffler. Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. 1-ая часть. Leipzig, 1887.

## ГЛАВА II.

### Общая морфологія микробовъ.

В. Л. Омелянскій.

Какъ и другія биологическія науки, микробиологія распадается на два основныхъ отдѣла—морфологию и физиологію микробовъ: на ученіе о внѣшнемъ видѣ и организациі микробовъ, съ одной стороны, и ученіе объ ихъ функціяхъ, или отправленіяхъ—съ другой. Отдѣлы эти тѣсно связаны между собой, ибо столь же трудно судить о свойствахъ микробовъ, не зная ихъ организациі, какъ и обратно. Морфологическія и физиологическія явленія въ природѣ всюду сочетаются другъ съ другомъ. Ихъ внутренней связи не слѣдуетъ упускать изъ вида при знакомствѣ съ явленіями обоихъ порядковъ.

### Бактеріи.

Какъ и клѣтки, входящія въ составъ тканей высшихъ организмовъ, бактеріи раздѣляются на круглыя, цилиндрическія и извитыя формы.

Круглыя бактеріи носятъ названіе кокковъ, или микро-

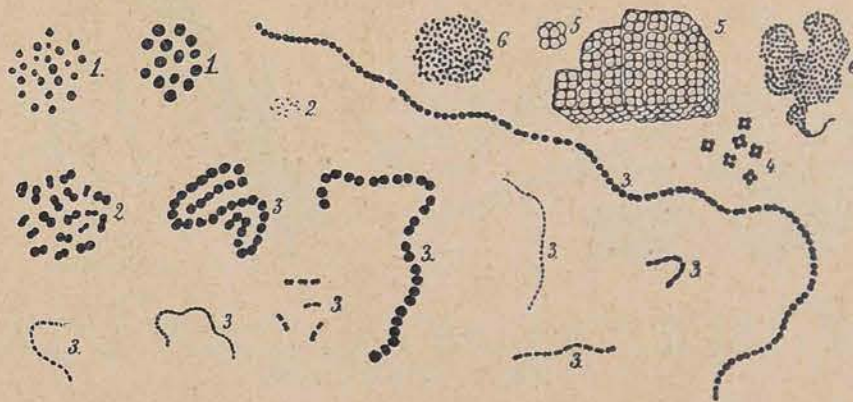


Рис. 1.—Круглыя формы. 1. Микрококки, 2. Диплококки, 3. Стрептококки, 4. Тетракокки, 5. Сарцины, 6. Стафилококки.—Увелич. 1000.

кокковъ (*Micrococcus*). Въ періодъ, предшествующій дѣленію, они иногда слегка вытягиваются, принимая видъ эллипсиса.

Если послѣ дѣленія кокки тотчасъ разъединяются, то получается форма монококка, или просто кокка (рис. 1).

Группы по два кокка носятъ названіе диплококковъ (*Diplococcus*). У *Diplococcus gonorrhoeae* соединенные попарно кокки почковидно изогнуты на подобіе кофейныхъ зеренъ (рис. 2).



Рис. 2.—*Micrococcus gonorrhoeae* изъ трипернаго гноя. *a*—видъ двойныхъ клѣтокъ при увеличеніи въ 600 разъ; *b*—то-же при увеличеніи въ 1500 разъ: парныя бобовидныя клѣтки.

Когда кокки дѣлятся въ одномъ направленіи и образующіяся клѣтки не отдѣляются, то получается нить кокковъ въ видѣ ожерелья, такъ называемые стрептококки (*Streptococcus*).

Дѣленіе въ двухъ взаимно перпендикулярныхъ направленіяхъ приводитъ къ формѣ тетракокка (*Tetracoccus*), если образуются группы по 4, и—мерисмопедія (*Merismpedium*)—если возникаютъ группы изъ большаго числа члениковъ.

При дѣленіи, правильно чередующемся въ трехъ взаимно перпендикулярныхъ направленіяхъ, получаются объемистые пакеты клѣтокъ—такъ называемыя сарцины (*Sarcina*).

Если клѣтки дѣлятся безпорядочно въ разныхъ направленіяхъ, то получается скопленіе кокковъ, напоминающее виноградныя кисти и носящее названіе стафилококковъ (*Staphylococcus*).

Наиболѣе богата представителями группа цилиндрическихъ бактерій. Тѣ изъ нихъ, у которыхъ длинный діаметръ едва



Рис. 3.—Палочковидныя формы различной ширины и длины; 1—3. Бактеріи; 4. Диплобациллы; 4—5. Бациллы; 5. Стрептобациллы; 6. Инволюціонныя формы.—Увелич. 1000.

превышаетъ короткій, носятъ названіе коккобактерій (*Coccobacterium*). Короткія палочки обыкновенно называютъ бактеріями (*Bacterium*), а длинныя—бациллами (*Bacillus*) (рис. 3).

Соединеніе палочекъ по двѣ носитъ названіе диплобациллъ (*Diplobacillus*), а въ цѣпочку—стрептобациллъ (*Streptobacillus*).

У нѣкоторыхъ бациллъ концы клѣтокъ утолщены (*Bac. diphtheriae*), у другихъ, наоборотъ, сужены (*Diploc. pneumoniae*). Палочки съ расширеніемъ въ средней части на подобіе веретена или лимона носятъ названіе кластридievъ (*Clostridium*). Эта форма особенно часто наблюдается въ періодъ споруляціи.

Въ группѣ извитыхъ бактерій отдѣльные виды различаются не только длиной и толщиной нити, но и характеромъ завитковъ.

Слегка изогнутыя въ видѣ запятой палочки носятъ названіе вибрионовъ (*Vibrio*—рис. 4). Когда имѣется одинъ или нѣсколько

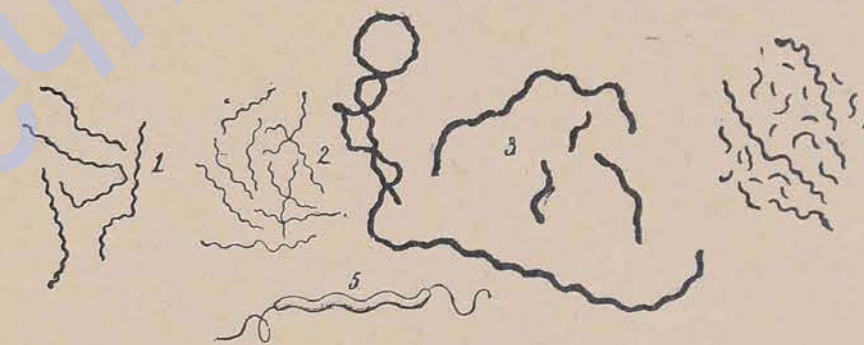


Рис. 4.—Извитыя формы. 1. *Spirochaete Obermeieri* (возбудитель возвратнаго тифа), 2. *Spirochaete dentium* (зубная спирохета), 3. *Spirochaete Denecke* (изъ гнилого сыра), 4. *Vibrio cholerae asiatica* (спирохетный типъ роста у нѣкоторыхъ клѣтокъ), 5. *Spirillum volutans*.—Увелич. 1000.

полныхъ оборотовъ спирали, бактерій называютъ спириллами (*Spirillum*). Бактеріи съ многочисленными мелкими завитками носятъ названіе спирохетъ (*Spirochaete*).

Къ нитчатымъ бактеріямъ принадлежатъ нѣкоторыя сѣро- и желѣзо-бактеріи. Нѣкоторыя желѣзо-бактеріи образуютъ такъ называемое ложное дихотомическое развѣтвленіе, когда отдѣльныя клѣтки не вѣтвятся, а группы ихъ располагаются въ видѣ развѣтвленій. Нѣкоторые причисляютъ къ бактеріямъ также особую группу миксобактерій—причудливыя развѣтвленныя образованія, напоминающія миксомицетовъ. Другіе не признаютъ самостоятельнаго существованія миксобактерій, считая ихъ за слизистыя колоніи обычныхъ бактерій.

### Плѣсени.

Плѣсневые грибы имѣютъ видъ войлокообразныхъ сплетеній мицеліальныхъ нитей, отъ которыхъ отходятъ плодоносящія гифы. Въ отличіе отъ бактерій, плѣсени образуютъ истинное дихотомическое

развѣтвление (рис. 5). Размножаются онѣ дѣленіемъ и спорами (конидіями). Изъ весьма распространенныхъ плѣсневыхъ грибовъ назовемъ различные виды *Aspergillus*, *Sterigmatocystis* (рис. 6), *Penicillium*, *Mucor* и друг.

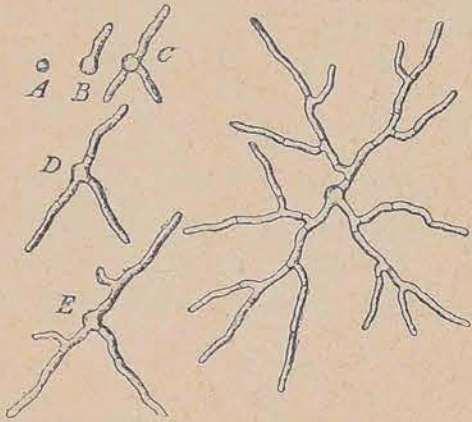


Рис. 5.— Развитие мицелія *Penicillium glaucum* съ образованіемъ дихотомическаго развѣтвленія. А—зрѣлая спора; В и С—прорастающія споры; D—образованіе перегородокъ въ молодыхъ нитяхъ; E—дальнѣйшій ростъ мицелія.—Увелич. 200.

Близки къ плѣсневымъ лучистые грибы (*Actinomyces*—рис. 7). Они образуютъ тонкій, развѣтвленный одноклѣточный мицелій и раз-

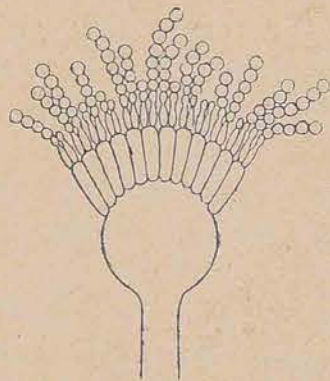


Рис. 6.—*Sterigmatocystis*. По характеру плодоваго тѣла расположенъ между *Aspergillus* и *Penicillium*. Сюда относится извѣстная черная плѣсень *Sterigmatocystis nigra* (*Aspergillus niger*).

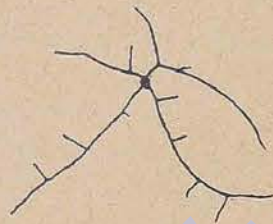


Рис. 7.—*Actinomyces*. Прорастаніе споры лучистаго грибка и начало образованія мицелія.—Увелич. 1000.

множаются конидіями, на которыя распадаются ихъ нити. Ихъ колоніи имѣютъ лучистое строеніе. Въ гноѣ больныхъ актиномикозомъ часто попадаются лучистыя друзы этого грибка.

### Д р о ж ж и.

Крупныя, эллипсоидныя, лишенныя подвижности клѣтки дрожжевыхъ грибовъ (*Saccharomycetes*—рис. 8) размножаются почкованіемъ и спорами. Процессъ почкованія состоитъ въ томъ, что въ какомъ-

либо мѣстѣ клѣтки появляется выступъ, постоянно увеличивающійся, при чемъ сужается перемычка, соединяющая его съ материнской клѣткой, до полного отдѣленія дочерней особи. Споры образуются

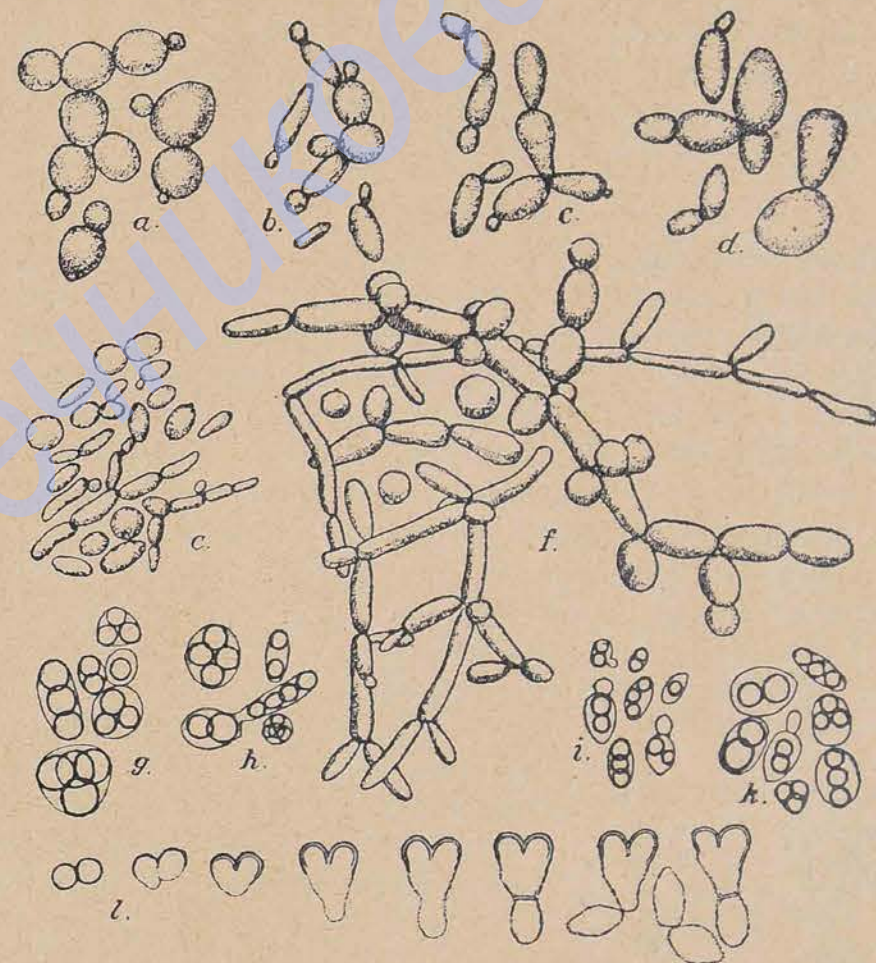


Рис. 8.— Дрожжи. а. *Saccharomyces cerevisiae* I; б. *S. Pasteurianus* III; в. *S. ellipsoideus* I; д. *S. ellipsoideus* II; е и ф. Пленка *S. ellipsoideus* I (е при 34—20° или при 6—7° и f—при 15—30°); г—к. Споровыя клѣтки; г. *S. cerevisiae* I; h. *S. Pasteurianus* I; и и к. *S. ellipsoideus* I и II; л. Прорастаніе двухъ свободныхъ споръ *S. Ludwigii*.—Увелич. 1000.

въ дрожжевой клѣткѣ эндогенно. Ихъ количество колеблется отъ 2 до 10.

Группа дѣлящихся дрожжей (*Schizosaccharomycetes*) является связующимъ звеномъ между почкующимися дрожжами и дѣлящимися бактеріями.

### Низшія водоросли.

Сюда принадлежатъ простѣйшія одноклѣточные водоросли, зеленныя и синезеленныя. Нѣкоторыя изъ послѣднихъ по своему внѣшнему виду чрезвычайно близки къ бактеріямъ.

## Простѣйшія.

Многія *Protozoa* являются возбудителями распространенныхъ заразныхъ болѣзней. Такъ, болотная лихорадка и египетская дизентерія вызываются амебами, а сонная болѣзнь и другія тринанозоміазы — *Flagellata* ми. Описание ихъ будетъ дано въ отдѣльной главѣ специальной части. Здѣсь же, въ дальнѣйшемъ изложеніи рѣчь будетъ идти по преимуществу о бактеріяхъ.

Размѣры большинства бактерій такъ ничтожны, что для изученія ихъ виѣшняго вида и организаціи приходится пользоваться самыми сильными увеличеніями (въ 1000 и болѣе разъ). Лишь какъ исключеніе, встрѣчаются бактеріи, видимыя простымъ глазомъ. Такова, напримѣръ, нитчатая сѣробактерія *Beggiatoa mirabilis* съ поперечнымъ діаметромъ въ 45  $\mu$  \*). Но есть и бактеріи, по своимъ ничтожнымъ размѣрамъ, не видимыя въ лучшіе изъ современныхъ микроскоповъ. Къ такимъ ультрамикроскопическимъ микробамъ принадлежатъ возбудители перипневмоніи рогатаго скота, ящура и др. Размѣры большинства бактерій колеблутся въ предѣлахъ отъ 0,1—0,2  $\mu$  до 3—4  $\mu$ . Такъ, поперечникъ *Vac. influenzae* = 0,2  $\mu$ , а *Spirillum colossus* — микроба, выдѣленнаго Еггега изъ морской воды — 3,5  $\mu$ .

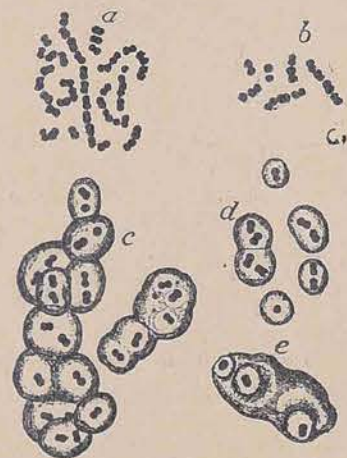
По простотѣ своей организаціи бактеріи принадлежатъ къ однимъ изъ наиболѣе элементарныхъ существъ. Тѣло ихъ состоитъ изъ оболочки и протоплазматическаго содержимаго, пронитаннаго клѣточнымъ сокомъ.

Оболочка бактерій тонка, безцвѣтна и покрыта снаружи гомогеннымъ слизистымъ слоемъ. Она менѣе проницаема для растворовъ, чѣмъ оболочка клѣтокъ высшихъ растений.

У нѣкоторыхъ видовъ наружные слои оболочки разбухаютъ въ объемистую, студенистую массу. Такъ, на свеклосахарныхъ заводахъ въ чанахъ съ сахарнымъ сиропомъ часто развивается особый стрептококкъ *Leuconostoc mesenterioides*, иначе называемый „кѣлковой бактеріей“, съ капсулами (рис. 9), разъ въ 20 превышающими размѣры самого тѣла. Скопленія

Рис. 9. — *Leuconostoc mesenterioides*: a—b клѣтки безъ капсулъ (изъ картофельной культуры); c—e клѣтки со студенистой капсулой. — Увелич. 1000.

\*) Микронъ ( $\mu$ ) =  $\frac{1}{1000}$  миллиметра — единица, принятая въ бактериологіи для измѣренія микробовъ.



этого вида напоминаютъ лягушечью икру. Большую капсулу образуютъ тоже *Pneumobacillus Friedländeri*, *Vac. rhinoscleromae*, *Azotobacter chroococcum* и др. Не столь значительныя, но все же явственныя капсулы замѣтны вокругъ тѣла *Diplococcus pneumoniae*, *Vac. anthracis*, *Micr. tetragenus* и др. По мнѣнію нѣкоторыхъ авторовъ (А. Fischer), капсулы этихъ послѣднихъ видовъ относятся къ группѣ такъ называемыхъ „ложныхъ капсулъ“, образующихся подъ вліяніемъ обработки препарата. Благодаря ослизненію наружныхъ слоевъ оболочки, отдѣльныя клѣтки бактерій могутъ слипаться, съ образованіемъ зооглей.

У желѣзобактерій путемъ постепеннаго затвердѣванія наружныхъ слоевъ оболочки получаютъ своеобразныя влагаллица, въ которыя, какъ въ чехлы, заключены нити самой бактеріи. Благодаря отложенію въ этихъ влагаллицахъ гидрата окиси желѣза, они обладаютъ значительной прочностью и долгое время сохраняются послѣ отмирания и полного разрушенія тѣлъ микробовъ, образуя на днѣ озеръ мощныя отложенія озерной или болотной руды.

Протоплазма бактерій имѣетъ видъ полужидкой, прозрачной, слизистой массы, пропитанной клѣточнымъ сокомъ, въ которомъ растворены различныя минеральныя и органическія вещества. Въ протоплазмѣ содержатся нерѣдко разнообразныя включенія — сѣра, жиръ, гранулеза, гликогенъ, зерна пигмента и др.

У взрослыхъ бактерій протоплазма плотно прилегаетъ къ оболочкѣ и содержитъ обыкновенно одну или нѣсколько вакуолей, наполненныхъ клѣточнымъ сокомъ. У нѣкоторыхъ видовъ протоплазма расположена биполярно (рис. 10) (*Vac. pestis*, *Vac. influenzae*).

До послѣдняго времени много разногласій возбуждаетъ вопросъ о существованіи у бактерій ядра. Одни авторы (А. Fischer, Migula, Massart) отрицаютъ его совершенно, другіе, напротивъ, находятъ ихъ нѣсколько (Schottelius, Art. Meyer). Наибольше сторонниковъ встрѣчаетъ взглядъ Bütschli о существованіи у бактерій большого диффузнаго ядра, смѣшаннаго съ протоплазмой („центральное тѣло“).

При разсматриваніи бактерій въ неокрашенномъ состояніи, въ ихъ тѣлѣ нерѣдко видны сильнѣе преломляющія свѣтъ зернышки, особымъ образомъ относящіяся къ окраскѣ. Bütschli назвалъ ихъ „красными зернами“, а Babes — „метахроматиновыми тѣльцами“. Ernst, предполагая, что зернышки эти характеризуютъ начальную

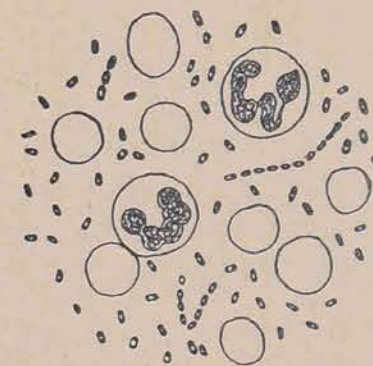


Рис. 10. — Мокрота чумнаго пневмоника. Клѣтки *Vac. pestis* съ полярнымъ окрашиваніемъ протоплазмы. — Увелич. 1000.



фазу спорообразования, назвали ихъ „спорогенными“. Нахождение ихъ является однимъ изъ диагностическихъ признаковъ. Такъ, у *Bac. diphtheriae* зернышки эти почти всегда имѣются, тогда какъ у псевдодифтерийнаго бацилла ихъ не бываетъ.

Наконецъ, нѣкоторыхъ бактерій характеризуетъ образование пигмента (группа цвѣтныхъ, или пигментныхъ бактерій). Назовемъ: *Bac. prodigiosus*, образующаго красный пигментъ, *Bac. violaceus* — фиолетовый, *Bac. pyocyaneus* — зеленовато-желтый и синий, *Staphylococcus pyogenes aureus* — золотисто-желтый и т. д. Пигменты, помимо своего цвѣта, отличаются неодинаковой растворимостью въ водѣ, спиртѣ, эфирѣ и проч.

Для многихъ бактерій является характернымъ образование внутри ихъ тѣла эндогенной споры, круглой или продолговатой. Споруляціи въ иныхъ случаяхъ способствуютъ: истощеніе питательной среды, накопленіе въ ней вредныхъ продуктовъ обмена, неподходящая температура и т. п. Весь процессъ спорообразования протекаетъ приблизительно въ течение сутокъ, причемъ, по мѣрѣ созрѣванія споры, производная ее клѣтка постепенно отмираетъ. Нерѣдко вся протоплазма или значительная часть ея идетъ на образование сравнительно небольшой споры, бѣлковое содержимое которой болѣе концентрировано. Снаружи спора окружена оболочкой, почти непроницаемой для воды и, повидимому, пропитанной жировыми и смолистыми веществами. Споры сильнѣе преломляютъ свѣтъ, чѣмъ тѣла микробовъ, и ихъ легко замѣтить въ неокрашенномъ состояніи, при слегка суженной діафрагмѣ микроскопа. Для окрашивания споръ прибѣгаютъ къ дѣйствию нагрѣтыхъ растворовъ сильно красящихъ веществъ (напр., карболъ-фуксина), такъ какъ обычной окраски анилиновыми красками споры не воспринимаютъ.

Спорообразованію сопутствуетъ обыкновенно измѣненіе внѣшняго вида клѣтки. Она при этомъ или веретенообразно раздувается въ срединѣ (форма *Clostridium*—рис. 11), или булавообразно на концѣ,

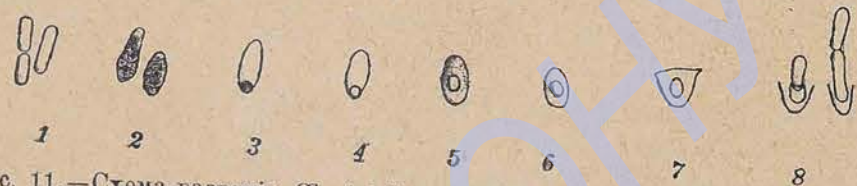


Рис. 11.—Схема развитія *Clostridium Pasteurianum*. 1. Палочки, 2. Веретенообразная форма, 3—6. Образование споры, 7. Зрѣлая спора съ характернымъ чехломъ (остатокъ клѣтки), 8. Прорастаніе споры.

какъ у *Bac. tetani* (форма *Plectridium*—рис. 12). У *Bac. anthracis* и *Bac. subtilis* при споруляціи внѣшній видъ клѣтки не измѣняется (рис. 13). Въ каждой клѣткѣ образуется по одной спорѣ, и спорообразованіе, поэтому, не служитъ для размноженія бактерій. На этотъ

процессъ мы должны смотрѣть скорѣе, какъ на защитительное приспособленіе бактерій противъ неблагоприятныхъ внѣшнихъ условий. Споры — самыя устойчивыя образованія среди всего организованнаго міра.

Далеко не у всѣхъ бактерій извѣстно спорообразованіе, быть можетъ, потому, что не найдены необходимыя условия для этого. Наибольшее спорообразующихъ видовъ среди бациллъ; у кокковъ и извитыхъ формъ ихъ почти не извѣстно. Подбирая спеціальныя условия, можно получить аспорогенныя расы заведомо споровыхъ видовъ. Такъ, *Bac. anthracis* не образуетъ споръ въ отсутствіи свободного кислорода, въ крови животныхъ, выше 42° и ниже 16°, на средахъ съ двухромовокалиевой солью или съ карболовой кислотой и т. д.

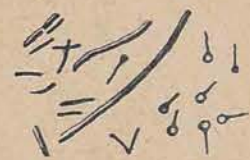


Рис. 12.—*Bacillus tetani*. Молодые клѣтки и барабанныя палочки.—Увелич. 1000.

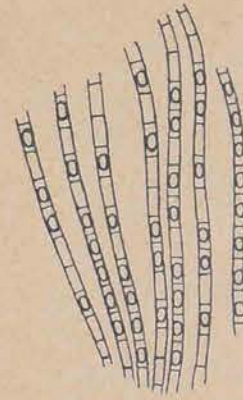


Рис. 13.—Спорообразованіе у *Bac. subtilis*.—Увелич. 1000.

Въ благоприятныхъ условияхъ спора прорастаетъ. Она набухаетъ, становится богаче водой и слабѣе преломляетъ свѣтъ. Ея контуры дѣлаются менѣе рѣзкими, и къ ней возвращается способность окрашиваться обычными анилиновыми красками. Затѣмъ въ какомъ-либо мѣстѣ оболочки образуется, обыкновенно, микропиллярное отверстіе, черезъ которое и выходитъ проростокъ (молодая вегетативная клѣтка). Продолговатыя споры чаще всего прорастаютъ полярно (*Bac. anthracis*), рѣже — экваторіально, т. е. перпендикулярно длинной оси (*Bac. subtilis*). Весь процессъ прорастанія заканчивается въ нѣсколько часовъ; у *Bac. subtilis* — въ 4—5 час.

Дрожжевые грибы образуютъ до 10 споръ внутри клѣтки (обыкновенно меньше) и, слѣдовательно, на актъ спорообразованія у нихъ мы должны смотрѣть не только какъ на приспособленіе для сохраненія вида, но и какъ на процессъ размноженія. Споруляціи у дрожжей способствуетъ широкій притокъ воздуха, температура около 25° и скудный доступъ питательныхъ веществъ.

Органами движенія бактерій служатъ жгутики—образованія, аналогичныя жгутикамъ инфузорій и одноклѣточныхъ водорослей, а также мерцательнымъ волоскамъ рѣсничатаго эпителия животныхъ. Это — длинныя нити, въ различныхъ мѣстахъ и въ различномъ числѣ отходящія отъ клѣтки. Ихъ діаметръ не превышаетъ 1/20 части поперечника тѣла бактерія (около 0,05  $\mu$  въ окрашенномъ состояніи!).

Однимъ изъ наиболѣе длинныхъ жгутиковъ (30  $\mu$ ) обладаетъ нитрифицирующій микробъ съ острова Явы (рис. 14).

По предложенію Messea, бактеріи раздѣляютъ на неподвижныхъ (лишенныхъ жгутиковъ) — *Gymnotricha* и подвижныхъ — *Trichobacteria*. Последнія распадаются на слѣдующія группы:



Рис. 14. *Nitrosomonas javanensis*. Жгутики. Увелич. 1000.

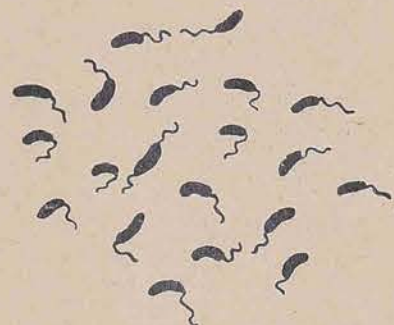


Рис. 15. — *Vibrio cholerae asiaticae*. Палочка съ двумя рѣсничками (въ срединѣ рисунка) находится въ стадіи дѣленія. — Увелич. 1000.

1. *Monotricha* — съ однимъ полярнымъ жгутикомъ (*Vibrio cholerae* — рис. 15, *Bac. pyocyaneus* и др.).

2. *Lophotricha* — съ пучкомъ жгутиковъ на одномъ изъ полюсовъ (бац. синяго молока (рис. 16), нѣкоторыя гнилостныя бактеріи и др.).

и 3. *Peritricha* — съ жгутиками, покрывающими всю поверхность тѣла бактеріи (*Bac. typhi* — рис. 17, *Bact. coli*, *Proteus vulgaris*, *Bac. subtilis* и др.).

Для характеристики вида служатъ также длина жгутиковъ, особенности ихъ завитковъ и другіе мелкіе признаки.

Въ неокрашенномъ видѣ жгутики видны подъ микроскопомъ лишь у очень крупныхъ видовъ, напр., у нѣкоторыхъ сѣробактерій. Обыкновенно же для обнаруженія жгутиковъ приходится особымъ образомъ обрабатывать препараты — сначала програвой, потомъ краской (способъ Löffler'a и др.).

Подвижностью обладаютъ почти все извитыя формы и многіе бациллы. Напротивъ, кокки лишь въ рѣдкихъ случаяхъ снабжены жгутиками. Последніе представляютъ очень нѣжныя образования и часто обрываются при неосторожномъ приготовленіи препарата. Нерѣдко жгутики появляются у бактерій лишь въ извѣстной стадіи развитія или въ опредѣленныхъ условіяхъ существованія. Съ измѣненіемъ условій они могутъ теряться и затѣмъ вновь возникать.

Произвольное передвиженіе бактерій своимъ активнымъ характеромъ рѣзко отличается отъ Броуновскаго молекулярнаго движенія, а

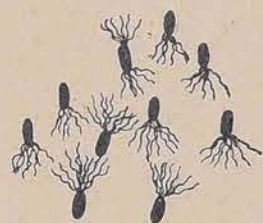


Рис. 16. — *Bac. syncaeneus* (cyanogenus). Палочка синяго молока. — Увелич. 1000.

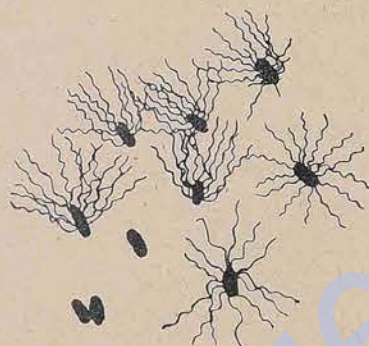


Рис. 17. *Bac. typhi*. — Увелич. 1000.

тѣмъ болѣе — отъ пассивнаго движенія взвѣшенныхъ частицъ подъ влияніемъ токовъ жидкости (*Strömungsbewegung*).

Моно- и лофотрихи движутся жгутикомъ впередъ, буравя имъ воду; движеніе перитриховъ носитъ беспорядочный характеръ. Что касается быстроты движенія, то она измѣняется въ зависимости отъ вида бактерій, температуры, состава питательной среды и ряда другихъ причинъ. Тифозная палочка и холерный вибрионъ передвигаются со скоростью около 1  $\mu$ . въ секунду.

Размноженіе бактерій происходитъ путемъ дѣленія. Оттого-то ихъ и называютъ дробянками (*Schizomyces*, *Spaltpilze*).

Схема дѣленія кокковъ представлена на рис. 18. Цилиндрическія формы дѣлятся перпендикулярно длинной оси, т. е. поперечными перегородками. При слишкомъ форсированномъ дѣленіи размѣры клѣтокъ становятся все меньше и меньше. Такъ, на питательной желатинѣ размноженіе *Bac. typhi* происходитъ гораздо медленнѣе, чѣмъ на агарѣ, и клѣтки, поэтому, значительно длиннѣе (рис. 19 и 20). У

извитыхъ формъ дѣленіе можетъ совершаться или перпендикулярно длинной оси, какъ у холернаго вибриона, или, въ рѣдкихъ случаяхъ, повидимому, и параллельно ей.



Рис. 18. — Схема дѣленія круглыхъ формъ: *a* — въ одномъ направленіи, *b* — въ двухъ направленіяхъ пространства.



Рис. 19. — *Bac. typhi*. Препараты-отпечатокъ изъ колоній на желатинѣ. — Увелич. 1000.

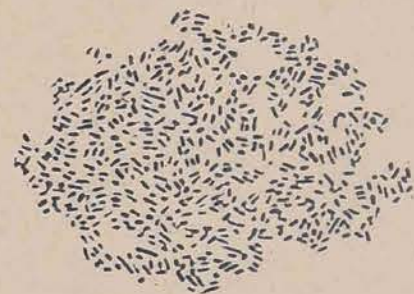


Рис. 20. — *Bac. typhi*. Препараты-отпечатокъ изъ одной разводки на агарѣ. Короткія палочки съ закругленными концами. Лишь изрѣдка встрѣчаются болѣе длинныя палочки. — Увелич. 1000.

Количество бактерій удваивается приблизительно каждыя полъ часа, если ничто не препятствуетъ ихъ размноженію. Если бы дѣленіе непрерывно шло въ указанной прогрессіи, то живая масса бактерій быстро подавила бы всю остальную органическую жизнь. Любители вычисленій опредѣлили, что изъ одной единственной клѣтки холернаго вибриона, при условіи безпрепятственнаго размноженія въ теченіе сутокъ, развилось бы такое количество бактерійныхъ тѣлъ, что

этотъ живой грузъ едва-едва удалось бы вмѣстить въ 10 товарныхъ вагоновъ! Но въ природѣ множество причинъ задерживаетъ чрезмѣрное размноженіе бактерий: недостатокъ пищи, вредное вліяніе продуктовъ обмена, конкуренція въ борьбѣ за обладаніе пищей, пожирание бактерій другими низшими организмами и т. п. И тѣмъ не менѣе, все же размноженіе микробовъ происходитъ съ необычайной быстротой. На дрожжевыхъ заводахъ, заразивъ заторъ ничтожнымъ количествомъ дрожжей, черезъ нѣсколько дней получаютъ свыше 70 килограммовъ (слишкомъ 4 пуда) прессованныхъ дрожжей.

Вырождаясь, бактерии принимаютъ уродливыя инволюціонныя формы, глубоко отличныя отъ нормальныхъ (рис. 21). Такъ, повторное нагрѣваніе при 50° превращаетъ *Bac. prodigiosus* изъ короткой палочки въ довольно длиннаго бацилла. Подъ вліяніемъ большой концентрации уксусной кислоты уксуснокислыя бактерии вытягиваются въ нити съ колбовидными вздутіями. Очень легко подъ вліяніемъ всевозможныхъ неблагоприятныхъ условий принимаетъ дегенеративныя

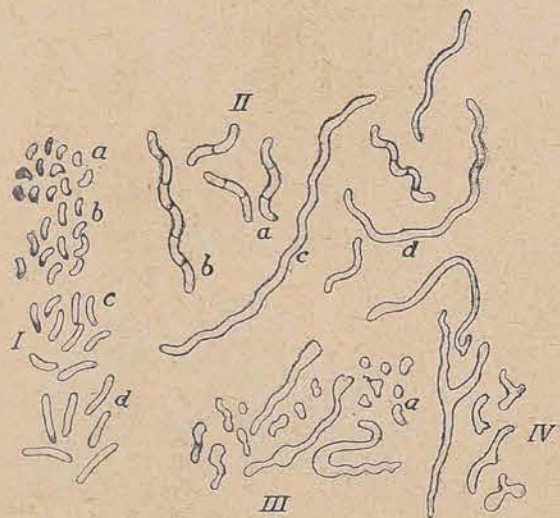


Рис. 21.—*Vibrio cholerae asiaticae*. I—отдѣльныя кѣтки различной формы; II—спиральныя соединенія кѣтокъ; III—неразвѣтвленныя и IV—вѣтвистыя инволюціонныя формы. —Увелич. 1000.

Патологическія условія отражаются и на физиологическихъ свойствахъ микробовъ: у патогенныхъ бактерий ослабляется ядовитость, а у бродильныхъ организмовъ — способность вызывать специфическія броженія.

Вопросъ о положеніи бактерий въ системѣ организмовъ стоитъ весьма неопредѣленно. Одни относятъ бактерий къ грибамъ, другіе — къ водорослямъ, третьи — къ инфузоріямъ. Съ грибами бактерий сближаетъ характеръ питанія, отсутствіе хлорофилла и другіе болѣе мелкіе признаки, съ водорослями — тождественность формъ и

формы холерный вибрионъ, превращаясь изъ короткой запятой въ длиннаго извитого спираля.

Нѣкоторые авторы, придавая случайнымъ инволюціоннымъ формамъ значеніе постоянныхъ видовыхъ признаковъ, относятъ, напримѣръ, туберкулезныхъ и дифтерійныхъ бациллъ къ „микобактеріямъ“ на томъ основаніи, что, вырождаясь, они образуютъ вѣтвящіяся формы, напоминающія мицеліи грибовъ.

типовъ роста (напр., въ группѣ синезеленыхъ водорослей), съ инфузоріями — присутствіе жгутиковъ и эндоспоръ. Но у бактерий никогда не наблюдается раздѣленія на вегетативное и плодовое тѣло, какъ у грибовъ, бактерии не содержатъ хлорофилла, какъ водоросли, и не несутъ въ своемъ тѣлѣ гистологически обособленнаго ядра и пульсирующихъ вакуоль, какъ инфузоріи. Все это чрезвычайно затрудняетъ рѣшеніе вопроса о принадлежности бактерий къ тому или другому классу организмовъ. Естественноѣе всего обособлять ихъ въ самостоятельную группу простѣйшихъ существъ, расположенную на рубежѣ растительнаго и животнаго царства.

Съ огромными трудностями связана морфологическая систематика внутри самого класса бактерий, ибо переходы между отдѣльными группами и видами почти незамѣтны. Нерѣдко одинъ и тотъ же видъ причислялся сначала къ коккамъ, а затѣмъ къ бацилламъ, или наоборотъ. Такъ, *Bac. prodigiosus* относили сначала къ коккамъ, и дѣйствительно, на плотныхъ средахъ онъ образуетъ почти круглыя кѣтки. Но въ жидкихъ средахъ этотъ „коккъ“ вытягивается въ типичнаго бацилла.

Затруднительность чисто морфологической классификаціи бактерий заставила искать другихъ признаковъ для разграниченія видовъ, не исключая и физиологическихъ особенностей бактерий. Какъ ни характеренъ *Bac. anthracis* по своему внѣшнему виду, соединенію въ цѣпочки, спорообразованію, неподвижности и пр., но, основываясь только на этихъ признакахъ, мы должны были бы слить этотъ видъ съ весьма близкими къ нему, но не патогенными видами — *Bac. anthracoides* и *Bac. pseudanthracis*.

Въ виду указанной недостаточности одной морфологической характеристики бактерий, для установленія видовъ среди нихъ пользуются: 1) культурными признаками, т. е. типами роста на различныхъ питательныхъ средахъ; 2) особенностями питанія и дыханія бактерий и характеромъ ихъ обмена; 3) отношеніемъ къ организму животныхъ, т. е. способностью къ паразитной жизни \*) и 4) такъ называемыми биологическими реакціями агглютинаціи, преципитаци, гемолиза и т. п.

Различаютъ слѣдующіе типы роста бактерий на бульонѣ.

Ростъ безъ помутненія бульона наблюдается у *Bac. anthracis*, *Bac. pestis*, *Streptococcus* и др. Бактеріи собираются въ хлопья и падаютъ на дно или прилипаютъ къ стѣнкамъ сосуда.

\*) Паразитными, или патогенными (понятія эти почти совпадаютъ) называютъ бактерий, растущихъ и размножающихся только въ живыхъ тканяхъ Сапрофиты живутъ исключительно на мертвомъ органическомъ субстратѣ. Факультативными, или условными паразитами называютъ бактерий, которымъ свойственъ двойной образъ жизни — паразитный и сапрофитный.

Помутнѣніе бульона обычно вызывается подвижными видами, равномерно разсѣивающимися въ жидкости, напр., *Bac. typhi*. Однако, и нѣкоторыя неподвижныя бактерии даютъ равномерную муть (*Staphylococcus*).

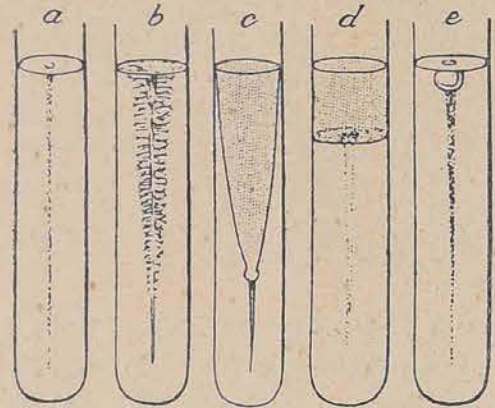


Рис. 22.—Культуры уколомъ въ желатину: *a*—*Streptococcus pyogenes*, *b*—*Bac. anthracis*, *c*—*Staphylococcus pyogenes aureus*, *d*—*Proteus vulgaris* и *e*—*Vibrio cholerae asiatica*. Части рисунка, обозначенныя пунктиромъ, указываютъ на разжиженіе желатины.

жижающимъ видамъ относятся: *Bac. typhi*, *Bac. coli*, *Bac. pestis*, *Streptococcus* и др. (рис. 22).

На поверхности агара бактерии образуютъ сухой или слизистый, иногда водянистый налетъ, морщинистую плѣнку и т. п. При зараженіи агара уколомъ внутрь различаютъ аэробный ростъ въ видѣ гвоздя и анаэробный—съ развитіемъ бактерий въ нижней

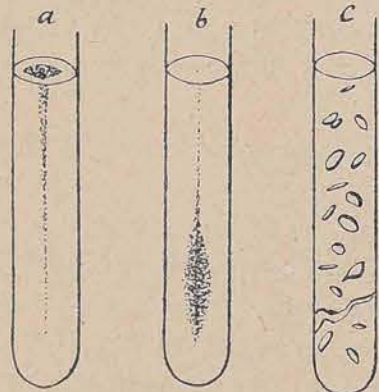


Рис. 23. Культуры уколомъ на агарѣ: *a*) аэробный ростъ въ видѣ гвоздя, *b*) анаэробный ростъ въ нижней части пробирки, *c*) образованіе газа; внизу столбъ агара разорванъ газами.

части пробирки. Во второмъ случаѣ агаръ нерѣдко разрывается на части выделяющимися газами (рис. 23).

Характеренъ также видъ колоній на плотныхъ средахъ. Онѣ отличаются величиной, внѣшней формой, окаймленіемъ, прозрачностью, цвѣтомъ, внутренней структурой, блестящимъ или тусклымъ видомъ и т. п. признаками. Такъ, колонія *Bac. anthracis* на желатинѣ имѣетъ видъ спутаннаго клубка нитокъ (рис. 24), колонія *Vibrio cholerae* ха-

плѣнку на поверхности бульона образуютъ *Bac. tuberculosis*, *Bac. diphtheriae*, *Vibrio cholerae* и др.

Среди бактерий имѣются разжижающіе и не разжижающіе желатину виды. Къ первымъ принадлежатъ: *Bac. anthracis*, *Bac. tetani*, *Vibrio cholerae*, *Bac. pyocyaneus*, *Staphylococcus* и др., причемъ для отдѣльныхъ видовъ характерна картина постепеннаго разжиженія желатины. Къ не раз-



Рис. 24. Колонія *Bac. anthracis* на поверхности желатины.

актеризуется зоной разжиженія вокругъ (рис. 25), колонія *Bac. typhi* имѣетъ своеобразную фигуру окаймленія, напоминающую форму листа (рис. 26). На рис. 27 изображена однодневная колонія *Bac. diphtheriae* на агарѣ съ сывороткой. На рис. 28—колонія *Bac. tuberculosis* на картофелѣ, напоминающія головки цвѣтной капусты.



Рис. 25. Колонія *Vibrio cholerae asiatica* на желатинѣ. Колонія слѣва—въ начальной стадіи разжиженія, справа—въ сильно подвинувшейся, съ ясно видимой зоной разжиженія.

Рис. 26. Колонія *Bac. typhi* на поверхности желатины.

Въ большомъ употребленіи въ бактериологіи цвѣтныя среды (съ лакмусомъ, нейтраль-ротомъ, феноль-фталеиномъ, фуксиномъ и т. д.), измѣняющія свой цвѣтъ отъ кислотъ и щелочей, или же подъ вліяніемъ реакцій возстановленія. Отношеніе микробовъ къ подобнымъ цвѣтнымъ средамъ служитъ нерѣдко важнымъ подспорьемъ для установленія вида.

Въ основу классификаціи бактерий, т. е. раздѣленія ихъ на порядки, семейства и роды, кладутся обыкновенно слѣду-



Рис. 27. Колонія *Bac. diphtheriae* на агарѣ съ сывороткой.

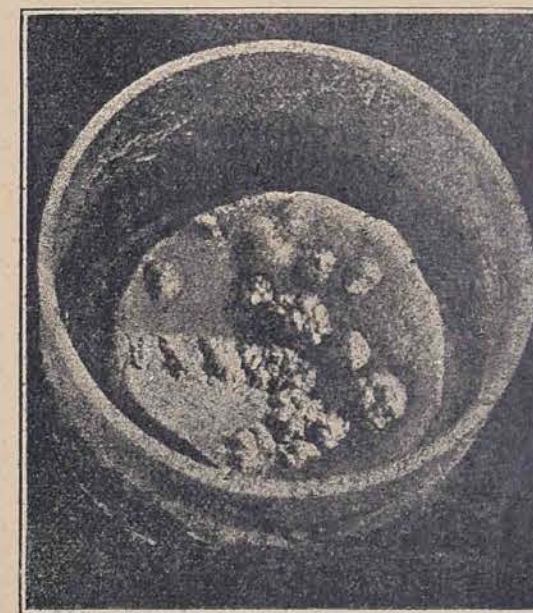


Рис. 28. Крупныя колонія *Bac. tuberculosis* на картофелѣ.

ющіе признаки: 1) внѣшній видъ бактерий, 2) число и расположеніе рѣсничекъ, 3) порядокъ дѣленія (въ сем. *Coccaceae*) и 4) видъ спороспособныхъ клітокъ. Нѣкоторые избѣгаютъ пользоваться этимъ послѣднимъ признакомъ въ виду его измѣнчивости.

Въ настоящее время имѣется нѣсколько системъ бактерий: А. Fischer'a, Migula, Lehmann'a и Neumann'a и др. Одновремен-

ное существованіе столькихъ системъ вносить въ бактериологическую номенклатуру, вмѣсто порядка и ясности, еще большую путаницу. Такъ, роды *Vacillus* и *Bacterium* во всѣхъ трехъ системахъ характеризуются различными признаками. Въ настоящей книгѣ мы будемъ пользоваться исторически установившейся номенклатурой, (см. стр. 7—9) несмотря на всѣ ея очевидные недостатки.

### Литература:

- Duclaux. „Traité de Microbiologie“. tt. 1—4, 1898—1901 (изданіе не закончено).  
 Fischer. „Vorlesungen über Bakterien“, 2 Aufl., 1903.  
 Flügge. „Die Microorganismen“, 3 Aufl., 1896.  
 „Handbuch der technischen Mycologie“, herausg. v. Lafar (изданіе пока не закончено).  
 „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“, herausg. v. Kolle u. Wassermann.  
 Heim. „Lehrbuch der Bakteriologie“, 4 Aufl., 1911.  
 Kruse. „Allgemeine Microbiologie“, 1910.  
 Lehmann u. Neumann. „Atlas u. Grundriss der Bakteriologie“, 4 Aufl. 1907.  
 Matzschita. „Bakteriologische Diagnostic“, 1902.  
 Migula. „System der Bakterien“, Bd. I u. II, 1897—1900.  
 Омелянскій. „Основы микробиологіи“, 1909.

### ГЛАВА III.

#### Общая физиологія микробовъ.

В. Л. Омелянскій.

Основные элементы, изъ которыхъ построено тѣло бактерий,— тѣ же, что и у высшихъ животныхъ и растений. Это главнымъ образомъ — органогены: С, N, O и H, съ примѣсью ничтожныхъ количествъ зольныхъ составныхъ частей бѣлка: S, P, K, Ca, Mg, Fe, Na, Cl, Mn и нѣкоторыхъ другихъ.

Какъ водные организмы, бактерии содержатъ около 85% воды. Содержаніе бѣлковъ въ ихъ тѣлѣ колеблется въ предѣлахъ 8—14%, а углеводовъ и жировъ имѣются обыкновенно лишь незначительныя количества. Химическій составъ тѣла микробовъ претерпѣваетъ измѣненія отъ одного вида къ другому. И у одного и того же вида онъ можетъ измѣняться въ зависимости отъ условій питанія, возраста, воспитанія, посѣва и т. п. причинъ. Такъ, *Pneumobacillus Friedländeri* на 5%-омъ пептонѣ содержитъ 11,3% жировыхъ веществъ, а на 5%-ой глюкозѣ — 22,7% (при расчетѣ на сухое вещество).

Оболочка бактерий, въ отличіе отъ целлюлезной оболочки растительныхъ клѣтокъ, состоитъ изъ азотистыхъ веществъ. У иныхъ микробовъ въ составъ ея входятъ углеводы, близкіе къ клѣтчаткѣ, у другихъ — къ гранулезѣ. Ослизненіе оболочки и образованіе капсулы сопровождается измѣненіемъ ея химическаго состава — у нѣкоторыхъ микробовъ появляется реакція на муцинъ, у *Leuconostoc mesenterioides* — на декстринъ.

Бѣлковыя вещества тѣла бактерий отличаются весьма малою стойкостью. Они легко теряютъ свою однородность и выпадаютъ въ осадокъ подъ вліяніемъ высокой температуры, концентрированныхъ растворовъ солей, спирта и пр. Значеніе бѣлковыхъ веществъ, какъ основного жизненнаго субстрата, опредѣляется ихъ высокой реактивностью и большимъ запасомъ заключенной въ нихъ скрытой энергіи. Относительно природы бѣлковыхъ соединений тѣла бактерий существуютъ разнорѣчивыя мнѣнія. Нуклеопротеиды, которымъ принадлежитъ такая важная роль въ жизненныхъ процессахъ высшихъ животныхъ, повидимому, входятъ въ составъ тѣла бактерий и принимаютъ столь же дѣятельное участіе и въ ихъ жизни.

Изъ углеводовъ въ тѣлѣ бактерій были находимы гранулеза, гликогенъ и др.

Въ клѣточномъ сокѣ, на ряду съ минеральными солями, растворены также дѣятельныя вещества клѣтки — энзимы (у патогенныхъ бактерій — токсины).

Не имѣя специальныхъ органовъ пищеваренія, бактеріи питаются путемъ осмоса: пищевыя вещества поступаютъ изъ окружающей среды внутрь клѣтки, а отработанные продукты обмена выдѣляются наружу. Внутри клѣтки образуются бѣлки, и они, какъ коллоиды, не будучи въ состояніи выйти изъ клѣтки, накаплиются въ ней въ качествѣ пластическаго матеріала. Такъ какъ концентрація клѣточного сока значительно выше концентраціи слабыхъ водныхъ растворовъ, въ которыхъ живутъ микробы, то устанавливается постоянный эндосмотическій токъ воды внутрь клѣтки и, какъ слѣдствіе этого, постоянное напряженіе клѣточного содержимаго — такъ называемый тургоръ клѣтки, составляющій необходимѣйшее условіе роста.

Увеличивая концентрацію питательнаго раствора до тѣхъ поръ, пока она не превыситъ концентраціи клѣточного сока, мы можемъ вызвать явленіе плазмолиза. Клѣтка изъ состояніи напряженія, въ которомъ находилась раньше, переходитъ въ состояніе расслабленія и вялости. Ея протоплазма съеживается и отходитъ отъ оболочки, причемъ степень плазмолиза зависитъ отъ различной проницаемости тѣла отдѣльныхъ бактерій для растворовъ. У стафилококковъ, напримеръ, плазмолиза не наблюдается вовсе, такъ какъ соли легко диффундируютъ черезъ ихъ оболочку, и осмотическое давленіе внутри и внѣ клѣтки тотчасъ выравнивается. Напротивъ, холерный вибрионъ, тифозная палочка и др. бактеріи плазмолизируютъ чрезвычайно легко, но и у нихъ, спустя нѣкоторое время, плазмолизъ постепенно уменьшается и восстанавливается первоначальный тургоръ клѣтки. Интересно, что нѣкоторыя вещества, какъ мочевины, глицеринъ и др., свободно проходятъ внутрь клѣтки, не вызывая плазмолиза. Отмершія клѣтки бактерій не плазмолизируютъ вовсе, становясь легко проходимыми для всевозможныхъ растворовъ.

Поступая обратно, т. е. постепенно уменьшая концентрацію питательнаго раствора, можно вызвать явленіе плазмоптика, т. е. раздуванія части тѣла микроба въ видѣ шара. У холернаго вибриона это раздуваніе всегда происходитъ на концѣ, несущемъ рѣсничку. Нѣкоторыми авторами, однако, совершенно отрицается существованіе плазмоптика у бактерій.

Осмотическое давленіе внутри тѣла бактерій раза въ два слабѣе, чѣмъ въ клѣткахъ высшихъ растений, достигая 3—6 атмосферъ. Не у всѣхъ, однако, бактерій оно одинаково. Нѣкоторыя изъ нихъ замѣчательнымъ образомъ приспособились къ жизни въ концентрированныхъ растворахъ. Такъ, Dante'омъ описана бактерія, живущая въ

1888

насыщенномъ растворѣ поваренной соли! Осмотическое давленіе морскихъ бактерій приблизительно изотонично концентраціи солей въ морской водѣ (3—4‰).

Процессъ питанія протекаетъ у микробовъ гораздо элементарнѣе и, несомнѣнно, можетъ быть легче изученъ, чѣмъ у высшихъ организмовъ. О потребности микробовъ въ тѣхъ или иныхъ питательныхъ веществахъ, конечно, нельзя судить по химическому составу ихъ тѣла, ибо одинъ и тотъ же бѣлокъ микробы могутъ строить изъ самыхъ разнообразныхъ матеріаловъ.

По типамъ питанія А. Fischer раздѣляетъ всѣхъ бактерій на 3 группы:

1) Сравнительно небольшая группа прототрофныхъ бактерій съ примитивнымъ обменомъ. Сюда принадлежатъ нитрифицирующія и азотъ-усвояющія бактеріи, желѣзо- и сѣро-бактеріи и др.

Гораздо богаче представителями двѣ слѣдующія группы:

2) Метатрофныя бактеріи, нуждающіяся для своего питанія въ готовомъ органическомъ веществѣ. Сюда принадлежитъ громадное большинство сапрофитовъ.

3) Паратрофныя бактеріи, ведущія паразитный образъ жизни и питающіяся живымъ бѣлкомъ. Сюда относятся патогенныя бактеріи.

Что касается минеральнаго питанія, то бактеріи нуждаются въ минимальныхъ количествахъ солей, какія почти всегда имѣются въ тѣхъ естественныхъ субстратахъ, гдѣ встрѣчаются въ природѣ бактеріи. При культурѣ бактерій къ дистиллированной водѣ помимо питательныхъ веществъ прибавляютъ обыкновенно различныя соли въ количествѣ 0,1—0,2% и меньше. Для развитія огромнаго большинства бактерій благоприятна слегка щелочная реакція.

Жизнь микробовъ, какъ и всѣхъ живыхъ существъ, связана съ непрерывнымъ расходоуваніемъ энергіи и, слѣдовательно, для поддержанія физиологическаго равновѣсія необходимо постоянное возобновленіе ея запасовъ. Бактеріи добываютъ энергію химическими реакціями, идущими съ выдѣленіемъ тепла. Скрытая энергія химическихъ соединений превращается при этомъ въ производительную силу живыхъ клѣтокъ. Это и составляетъ сущность акта дыханія.

У большинства аэробныхъ бактерій, живущихъ при доступѣ воздуха, дыханіе, какъ и у животныхъ, внѣшнимъ образомъ выражается поглощеніемъ кислорода и выдѣленіемъ углекислоты. Выдѣленіе послѣдней, по мѣткому выраженію Schönbein'a, является лишь „послѣднимъ актомъ сложной химической драмы дыханія“. По изслѣдованіямъ Regé, промежуточнымъ продуктомъ окисленія углеводовъ въ тѣлѣ бактерій являются альдегиды.

Перемикробовано № 9887 1953 г.

Нѣкоторыя аэробныя бактеріи не доводятъ реакцій окисленія до конца и углекислоты не выдѣляютъ. Таковы уксуснокислыя бактеріи, окисляющія этиловый спиртъ въ уксусную кислоту.

Бактеріи нитрификаціи, желѣзо — и сѣро-бактеріи добываютъ энергію путемъ окисленія минеральныхъ соединений.

Для жизни анаэробныхъ бактерій свободный кислородъ не только не нуженъ, но прямо губителенъ. Pasteur, открывшій въ 1861 г. перваго анаэробнаго организма (*vibrio butyrique*), показалъ, что, въ противоположность аэробамъ, анаэробныя бактеріи добываютъ энергію не реакціями окисленія, а реакціями расщепленія въ отсутствіи свободнаго кислорода. Нужный имъ кислородъ онѣ отщепляютъ отъ органическихъ веществъ. Изъ патогенныхъ бактерій къ анаэробнымъ видамъ принадлежатъ *B. tetani*, *B. oedematis maligni* и др.

Промежуточное положеніе между строгими, или такъ называемыми облигатными аэробами и облигатными анаэробами занимаетъ группа факультативныхъ (условныхъ) анаэробовъ, могущихъ жить какъ при доступѣ воздуха такъ и безъ него. Сюда относятся *стафилококки*, *стрептококки* и др.

Но и строгіе анаэробы безъ особаго ущерба для себя переносятъ ничтожныя концентрации кислорода. Вообще, можно принять за правило, что каждому микроорганизму, аэробному и анаэробному, свойственны характерныя для него верхній и нижній предѣлы содержанія кислорода, при которыхъ возможна его жизнь и между которыми находится оптимальное содержаніе даннаго газа. Для аэробовъ верхній предѣлъ очень высокъ, для анаэробовъ — ничтожно малъ. Первыхъ Weijerink предлагаетъ называть аэрофилами, а вторыхъ — микроаэрофилами.

Методы, применяемые для культивированія анаэробовъ, весьма разнообразны.

Не слишкомъ чувствительныхъ къ свободному кислороду анаэробовъ можно выращивать, наливъ слой масла поверхъ высокаго слоя бульона въ пробиркѣ или закрывъ поверхность питательной желатины слюдяной пластинкой. Ростъ анаэробовъ облегчается, если къ питательной средѣ прибавлены вещества, обладающія восстановительными свойствами (муравьино-натріевая соль, глюкоза, индигокарминъ и т. п.)<sup>\*</sup>.

Pasteur впервые предложилъ культивировать анаэробовъ въ сосудахъ съ выкачаннымъ воздухомъ. На рис. 29 дано изображеніе трубки Gruber'a; послѣ зараженія

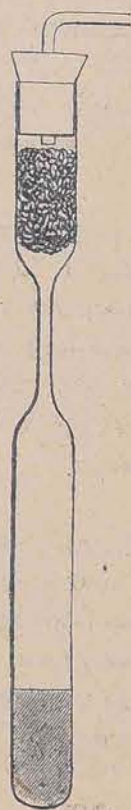


Рис. 29. Трубка Gruber'a для культуры анаэробовъ (до выкачив. воздуха).

<sup>\*</sup>) Технические детали см. въ отдѣлѣ „Общая техника и методика“.

желатины, изъ трубки выкачиваютъ воздухъ, и она запаивается въ узкомъ мѣстѣ; желатина затѣмъ распределяется по стѣнкамъ трубки и въ такомъ видѣ затвердѣваетъ (рис. 30). Анаэробныя культуры нерѣдко помѣщаютъ также въ обыкновенный химическій эксикаторъ, изъ котораго затѣмъ выкачивается воздухъ. Трубка Roux съ выкачаннымъ воздухомъ для культуры анаэробовъ на ломтяхъ картофеля изображена на рис. 31.



Рис. 30. Трубка Gruber'a послѣ выкачивания воздуха и запаиванія. Питательная среда распределена по стѣнкамъ, и на ней видны выросшія колоніи.

Обычный приемъ для культивированія анаэробовъ состоитъ въ поглощеніи кислорода въ замкнутомъ пространствѣ щелочнымъ растворомъ пирогаллола. Для этой цѣли служатъ трубки



Рис. 32. Трубка Buchner'a для анаэробныхъ культуръ, закрытая каучуковой пробкой. Внутри трубки на подставкѣ помѣщена пробирка съ анаэробной культурой. Внизу (р) — щелочной растворъ пирогаллола.

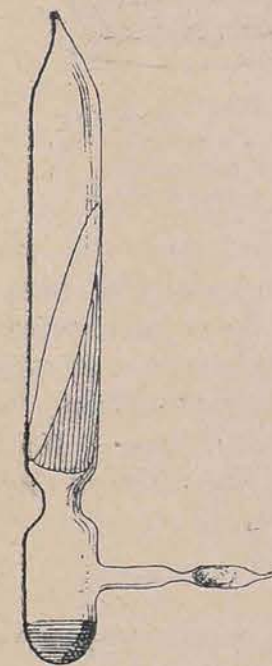


Рис. 31. Пробирка Roux для культуры анаэробовъ на картофелѣ.

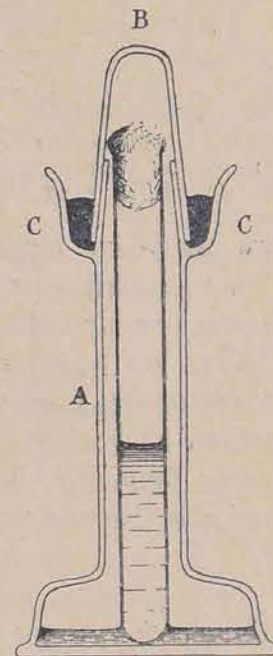


Рис. 33. Аппаратъ Омелянскаго для культуры анаэробовъ. Аппаратъ А закрывается шлемомъ В, который прилифованъ къ слегка суживающемуся горлышку аппарата. Для устранения диффузии воздуха черезъ шлифъ, въ воротникъ С наливается ртуть. Въ расширенный нижній конецъ аппарата А наливается щелочной растворъ пирогаллола.

Buchner'a и Омелянскаго, пользование которыми легко понятно изъ прилагаемыхъ рисунковъ (рис. 32 и 33).

Можно также замѣнить воздухъ какимъ-либо индифферентнымъ газомъ, напр., углекислотой, водородомъ или, лучше всего, азотомъ. Съ удобствомъ могутъ служить для этого пробирки Фгаенкей'я (рис. 34) съ двумя проходящими черезъ каучуковую пробку стеклянными трубками — одной доходящей до дна пробирки, а другой, оканчивающейся подъ пробкой. Когда воздухъ вытѣсненъ индифферентнымъ газомъ, обѣ трубки, какъ показано на рисункѣ, запаиваются, и желатина распредѣляется тонкимъ слоемъ по стѣнкамъ пробирки.

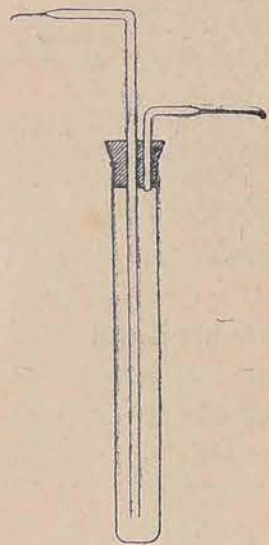


Рис. 34. Приспособленіе Фгаенкей'я для культуры анаэробн. бактерій въ токѣ индиффер. газа.

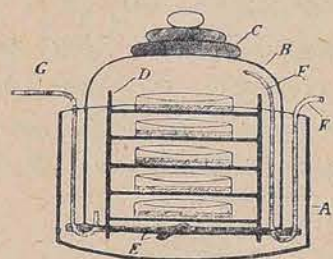


Рис. 35. Аппаратъ Боткина для культуры анаэробовъ въ чашкахъ Petri.

Для культуры анаэробовъ въ чашкахъ Petri часто пользуются приспособленіемъ Боткина (рис. 35). На особой этажеркѣ *D* чашки помещаются внутри колокола *B*, черезъ который пропускаютъ индифферентный газъ по трубкамъ *F* и *G*. Снизу колоколъ закрывается

слоемъ жидкаго парафина, налитаго въ чашку *A*.

Въ природѣ анаэробные микробы живутъ въ присутствіи воздуха благодаря одновременному развитію аэробовъ, поглощающихъ кислородъ. Тотъ же принципъ смѣшанной культуры можно примѣнить и въ экспериментальныхъ условіяхъ. Такъ, *Bac. tetani* успѣшно культивируются въ смѣси съ *Bac. subtilis*. Послѣдній образуетъ на поверхности бульона пленку, препятствуя кислороду диффундировать въ глубокіе слои жидкости.

Большой интересъ, не только теоретическій, но и практическій, представляетъ вопросъ объ отношеніи микробовъ къ окружающему ихъ внѣшнему міру — къ той физической средѣ, въ которой протекаетъ ихъ жизнь и которая является необходимымъ ея условіемъ.

Отношеніе микробовъ къ температурѣ опредѣляется тремя кардинальными точками: *maximum*'омъ (около 45°), *minimum*'омъ (около 3—4°) и *optimum*'омъ (30—37°), т. е. высшей, низшей и наиболѣе благоприятной для развитія температурой. При переходѣ отъ *optimum*'а къ верхнему и низшему предѣлу сначала замедляются или замѣтно нарушаются жизненныя функціи микробовъ, а затѣмъ наступаетъ явно патологическое состояніе — жизненные процессы или приостанавливаются, переходя въ "скрытую" форму, или же наступаетъ смерть. Вліяніе этихъ отклоненій температуры на различныя функціи ми-

кробовъ неодинаково, но надо отмѣтить при этомъ, что и самое понятіе *optimum*'а температуры довольно неопредѣленно. Такъ, лучшая температура для развитія *B. anthracis* — около 37°, а для спорообразованія — около 31°. Вообще же, лучшей температурой для развитія микробовъ является та, къ которой они приспособились въ естественныхъ условіяхъ своего существованія. Для патогенныхъ бактерій она соответствуетъ температурѣ человеческого тѣла — около 37° — а для возбудителя туберкулеза — болѣзни, сопровождающейся хронической лихорадкой — даже 38°. Напротивъ, для большинства сапрофитовъ она лежитъ между 20° и 30°. При этомъ надо замѣтить, что *optimum* температуры заключенъ обыкновенно въ предѣлахъ нѣсколькихъ градусовъ; для патогенныхъ видовъ чаще всего въ предѣлахъ 1°, а для *Bac. tuberculosis* — даже 0,5°.

Низкія температуры гораздо слабѣе вліяютъ на микробовъ, чѣмъ высокія, вызывая лишь временное оцѣпененіе ихъ. Даже такіе крайніе предѣлы охлажденія, какъ температура жидкаго воздуха (—180°—200°) и жидкаго водорода (—252°—253°), многіе часы безнаказанно переносятся бактеріями. В е s q u e t о l охладилъ споры плѣневыхъ грибовъ въ теченіе 3 недѣль при —180°, а затѣмъ въ теченіе 3 сутокъ при —253°, и все же не убилъ въ нихъ способности къ проростанію. Холерный вибрионъ не погибаетъ отъ дѣйствія зимнихъ холодовъ въ теченіе мѣсяца, а дифтерійный бациллъ — 3 мѣсяцевъ. Сказанное объясняетъ находки жизнеспособныхъ бактерій въ снѣгѣ, градѣ и даже во льдѣ глетчеровъ!

Губительнѣе дѣйствуетъ на бактеріи чередующееся замораживаніе и оттаиваніе. Восемь такихъ повторныхъ замораживаній въ теченіе 3 сутокъ убиваетъ богатую культуру тифа, а между тѣмъ та же разводка въ замерзшемъ состояніи можетъ сохраняться невредимой цѣлыми мѣсяцами. При низкихъ температурахъ совершенно приостанавливаются гнилостные процессы. Лучшимъ свидѣтельствомъ этого служить сохраненіе труповъ мамонтовъ въ вѣчной мерзлотѣ далекаго сѣвера Сибири въ теченіе десятковъ тысячъ лѣтъ. Консервирующимъ дѣйствіемъ низкихъ температуръ часто пользуются въ домашнемъ обиходѣ и въ торговомъ дѣлѣ для предохраненія пищевыхъ веществъ отъ порчи. Благодаря устройству особыхъ кораблей-холодильниковъ Лондонъ ежедневно снабжается свѣжимъ мясомъ изъ Австраліи!

Подъ вліяніемъ высокихъ температуръ микробы быстро гибнутъ, такъ какъ ихъ протоплазма свертывается. Нагрѣваніе при 50°—60° въ теченіе 10 минутъ или при 70° въ теченіе 5 минутъ убиваетъ вегетативныя клѣтки микробовъ, сохраняя невредимыми споры. На этомъ основанъ принципъ пастеризаціи, или частичной стерилизаціи при невысокихъ температурахъ. Нѣкоторыя беспоровыя бактеріи отличаются большой выносливостью къ температурѣ и выдерживаютъ нагрѣваніе при 70° даже въ теченіе 1 часа (стрептококки), дру-



гія, наоборотъ, весьма мало устойчивы. Холерный вибрионъ принадлежитъ къ числу наименѣе устойчивыхъ видовъ.

Большой стойкостью къ температурѣ отличаются споры, благодаря малому содержанию въ нихъ воды и плохой проницаемости оболочки. Чтобы ихъ убить, дѣйствуютъ насыщеннымъ водянымъ паромъ при  $120^{\circ}$  въ теченіе 20—30 минутъ.

Въ иныхъ случаяхъ сами микробы служатъ причиной значительнаго повышенія температуры. Общеизвѣстны случаи самонагрѣванія и даже самовоспламенѣнія кучъ хлопковыхъ оческовъ, сѣна, навоза и т. п. матеріаловъ подъ влияніемъ развитія въ нихъ выносливыхъ къ высокимъ температурамъ термогенныхъ бактерій. Описанъ случай своеобразнаго бактеріальнаго „отопленія“ цѣлой оранжереи кучами хлопковыхъ оческовъ, разставленными въ разныхъ мѣстахъ ея и поливавшимися водой.

Еще интереснѣе группа такъ называемыхъ термофильныхъ бактерій, нормально развивающихся только при сравнительно высокихъ температурахъ въ  $50^{\circ}$ — $60^{\circ}$  и даже  $70^{\circ}$ ! Ихъ можно встрѣтить въ термальныхъ водахъ съ ихъ равномерно-высокой температурой (горячіе источники близъ Неаполя, Карлсбадскій Шпрудель и др.). Встрѣчаются онѣ и въ верхнихъ слояхъ почвы, особенно въ жаркихъ странахъ. Къ термофильнымъ бактеріямъ со слабо выраженной термофилией можетъ быть отнесенъ и *Bac. tuberculosis* съ optimum'омъ, лежащимъ около  $38^{\circ}$  и съ нижнимъ предѣломъ около  $29^{\circ}$ — $30^{\circ}$ . Разводку этой бактеріи, растущую при комнатной температурѣ, удалось получить проведеніемъ черезъ тѣло мѣдianки.

Почти все термофильныя бактеріи образуютъ споры, но онѣ у нихъ служатъ, повидимому, защитой не столько отъ высокихъ, сколько отъ низкихъ температуръ.

Однимъ явленіемъ термобіоза объясняется особыми свойствами протоплазмы термофильныхъ бактерій (на подобіе споръ); по мнѣнію другихъ, температура тѣла термофильныхъ бактерій регулируется реакціями, идущими съ сильнымъ поглощеніемъ тепла.

Такое же исключительное положеніе занимаетъ группа психрофильныхъ, или криофильныхъ бактерій. Это обитатели полярныхъ странъ и холодныхъ морей, нормально живущіе при температурахъ, близкихъ къ  $0^{\circ}$ .

Разсѣянный свѣтъ почти не оказываетъ дѣйствія на бактеріи; напротивъ, прямые солнечные лучи вліяютъ на нихъ губительно, въ особенности химическая часть спектра (голубые, фіолетовые и ультрафіолетовые лучи). Этимъ объясняется, что такія легко портящаяся жидкости, какъ моча и др., на свѣту могутъ сохраняться довольно долго.

Дѣйствіе свѣта на бактеріи обнаруживается весьма простымъ опытомъ Buchner'a, который легко продѣлать каждому. Питатель-

ный агаръ, налитый тонкимъ слоемъ въ чашку Petri, обильно заражается разводкой *Bac. typhi*. Затѣмъ на дно чашки наклеивается какой-либо узоръ или буквы, сдѣланныя изъ непроницаемаго для свѣта матеріала, и въ такомъ видѣ чашка, обращенная нижней стороной къ свѣту, подвергается въ теченіе 1—2 часовъ дѣйствію прямыхъ солнечныхъ лучей, послѣ чего оставляется на сутки въ термостатѣ. Бактеріи размножаются лишь въ затѣненныхъ мѣстахъ пластинки, которая и становится мутными, тогда какъ открытыя дѣйствію свѣта части агарной пластинки остаются прозрачными, благодаря чему ясно выступаетъ узоръ или подпись (Рис. 36).

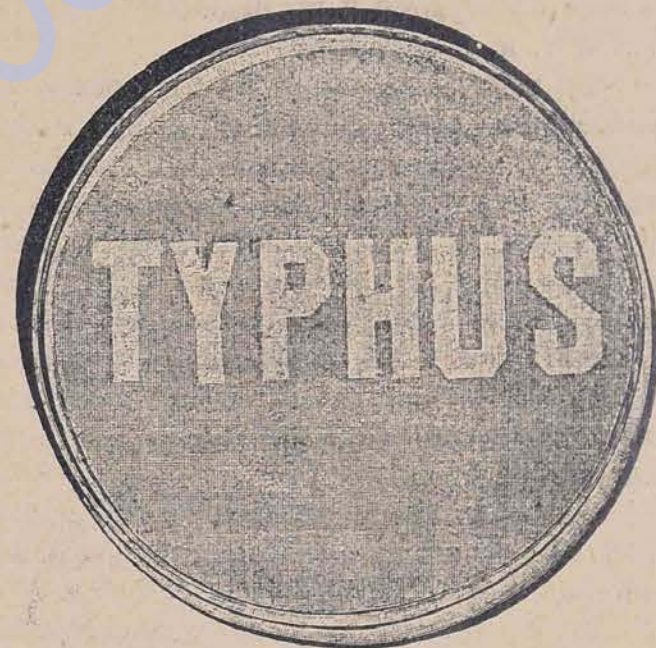


Рис. 36. Опытъ Buchner'a.

Патогенные микробы чувствительнѣе къ дѣйствію свѣта, чѣмъ сапрофиты, вѣроятно, вслѣдствіе того, что ихъ паразитная жизнь въ тканяхъ живого организма протекаетъ въ отсутствіи свѣта. Нѣкоторыя бактеріи обладаютъ особой чувствительностью къ свѣту. Такъ, *Bac. tuberculosis* гибнетъ въ нѣсколько часовъ подъ влияніемъ прямыхъ солнечныхъ лучей.

Arloing утверждаетъ, что споры *Bac. anthracis* чувствительнѣе къ дѣйствію свѣта, чѣмъ вегетативныя клѣтки. Фактъ этотъ противорѣчитъ нашимъ привычнымъ представленіямъ о спорахъ, какъ о болѣе выносливыхъ образованіяхъ, и нуждается въ подтвержденіи.

Цѣлительное дѣйствіе солнечныхъ лучей не ускользнуло отъ наблюденія древнихъ. Недаромъ греческая мѣоологія бога медицины Эскулапа производитъ отъ бога солнца Аполлона. И современная гигиена придаетъ огромное значеніе свѣту; какъ естественному фактору оздоровленія. При устройствѣ жилищъ одно изъ важныхъ гигиеническихъ требованій состоитъ въ достаточномъ обслуживаніи ихъ свѣтомъ, ибо давно замѣчено, что во время эпидемій главное число жертвъ падаетъ на обитателей сырыхъ и темныхъ подваловъ. Замѣчено также, что въ годы, отличающіеся сильной облачностью, съ особенной силой развиваются эпидеміи, передающіяся черезъ воздухъ (инфлуэнца, цереброспинальный менингитъ). Такъ, въ 1904—5 г. съ малымъ числомъ солнечныхъ дней въ осенніе и зимніе мѣсяцы, въ Европѣ свирѣпствовала опустошительная эпидемія менингита.

Свѣтъ является однимъ изъ важныхъ факторовъ самоочищенія рѣкъ. Дѣйствуя въ теченіе 1 часа свѣтомъ на рѣчную воду, къ которой было прибавлено 100,000 зародышей *Bact. coli* (на 1 к. с.), Buchner'у удалось убить всѣхъ бактерій.

Дѣйствіемъ химическихъ лучей спектра, по мысли Finzen'a, широко пользуются и въ медицинѣ для леченія волчанки, кожного рака и т. п. заболѣваній.

Въ виду указаннаго дѣйствія свѣта на бактерій представляется интереснымъ существованіе довольно многочисленной (до 30 видовъ) группы бактерій, издающихъ свѣтъ подѣ влияніемъ медленнаго сгорания въ ихъ тѣлѣ особыхъ фотогенныхъ веществъ. Почти всѣ фотобактеріи принадлежатъ къ морскимъ видамъ и не патогенны для человѣка. Поэтому, свѣченіе мясныхъ и рыбныхъ продуктовъ (кстати сказать — довольно распространенное явленіе въ съѣстныхъ лавкахъ) съ санитарной точки зрѣнія представляется совершенно безопаснымъ. Свѣченіе мяса или рыбы можетъ даже служить гарантіей ихъ свѣжести, такъ какъ бактеріи гніенія быстро подавляютъ развитіе свѣтящихся бактерій.

Довольно неопредѣленно стоитъ вопросъ о дѣйствіи на бактерій Röntgen'овскихъ X-лучей. Одни приписываютъ имъ губительное дѣйствіе, другіе это отрицаютъ.

Лучи радія сначала задерживаютъ развитіе бактерій, а при продолжительномъ дѣйствіи ихъ убиваютъ.

Вліяніе на бактерій электрическихъ и магнитныхъ силъ пока мало изучено.

Измѣненіе давленія слабо вліяетъ на бактерій. Даже давленіе въ 3000 атмосферъ не дѣйствуетъ на нихъ замѣтнымъ образомъ, а жизнь дрожжей сохраняется при 8000 атмосферъ. Неблагоприятное вліяніе оказываютъ лишь рѣзкіе переходы отъ одного давленія къ другому.

Столь же слабо дѣйствуетъ на бактерій движеніе. Лишь нѣкоторые виды обладаютъ особой чувствительностью къ этого рода воздѣйствію (*Bac. megatherium*).

Какъ водные организмы, бактеріи плохо переносятъ высушиваніе. Его выдерживаютъ:

<i>Vibrio cholerae</i> . . . . .	до 2 дней
<i>Bac. pestis</i> . . . . .	8 "
<i>Bac. diphtheriae</i> . . . . .	30 "
<i>Bac. typhi</i> . . . . .	70 "
<i>Bac. tuberculosis</i> . . . . .	90 "

Въ присохшей мокротѣ туберкулезныя палочки сохраняются до 10 мѣсяцевъ!

Большую стойкость обнаруживаютъ споры. Споры *Bac. anthracis* прорастаютъ послѣ 10 лѣтъ сохраненія въ сухомъ видѣ, а споры нѣкоторыхъ плѣсневыхъ грибовъ — черезъ 20 лѣтъ и болѣе!

Однимъ изъ признаковъ неодинаковаго отношенія бактерій къ химическимъ раздражителямъ является ихъ движеніе въ сторону ихъ или отъ нихъ. Движеніе это истолковывалось прежде, какъ проявленіе своего рода инстинкта къ пищѣ, и называлось трофотропизмомъ. Однако, тотъ фактъ, что можно вызвать движеніе бактерій въ сторону веществъ, безусловно для нихъ губительныхъ, указываетъ на неправильность подобнаго толкованія, не говоря уже о рискованности допущенія участія психическихъ факторовъ въ жизни этихъ элементарныхъ существъ. Поэтому-то Pfeffer былъ правъ, отбросивъ условное понятіе о пищѣ и замѣнивъ его болѣе общимъ представленіемъ о химическомъ раздражителѣ. Для изученія явленія хемотаксиса, или химиотаксиса Pfeffer бралъ капилляръ, длиной около 1 сант., запаянный съ одного конца (рис. 37) и, наполовину наполнивъ его изслѣдуемой жидкостью, вносилъ открытымъ концемъ въ каплю воды, содержащую подвижныхъ бактерій. Наблюдаемое подѣ микроскопомъ движеніе бактерій навстрѣчу диффузионному току раствора, къ тому мѣсту, гдѣ имѣется привлекающее его вещество, Pfeffer назвалъ положительнымъ хемотаксисомъ, движеніе въ обратную сторону — отрицательнымъ хемотаксисомъ. Большинство бактерій привлекаются пептономъ, аспарагиномъ, калиевыми солями и др., а отталкиваются щелочами, кислотами, продуктами своего обмѣна и пр. Какъ велика чувствительность хемотаксического раздраженія, видно изъ данныхъ Pfeffer'a, по которымъ

$\frac{1}{200}$  миллионная часть миллиграмма пептона уже вызываетъ ясный хемотаксическій эффектъ (положительный) у гнилостныхъ бактерій.

Реакція хемотаксиса зависитъ не только отъ состава вещества, но и отъ его концентраціи, такъ что одно и то же вещество при одной концентраціи можетъ привлекать микробовъ, а при другой отталкивать.

Само собой разумѣется, что и свойства самихъ микробовъ играютъ въ этой реакціи существенную роль. Такъ, свободный кислородъ, привлекая аэробовъ, отталкиваетъ анаэробовъ. Это явленіе, которому дано названіе аэротаксиса, Beijerinck наблюдалъ въ каплѣ воды, помѣщенной между предметнымъ и слегка приподнятымъ съ одного края покровнымъ стеклышкомъ: аэробы располагаются по краямъ капли, анаэробы — въ центрѣ, а бактеріи, нуждающіяся въ понижен-

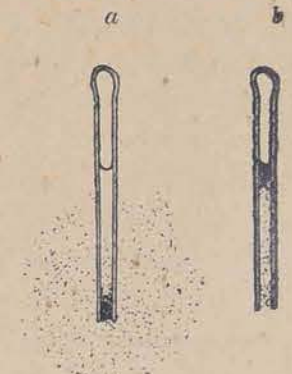


Рис. 37. Хемотаксисъ *a* — часть капли воды съ *Bac. fluorescens liquefaciens* и запаянный съ одного конца капилляръ, наполовину наполненный слегка щелочнымъ 5%-мъ растворомъ пептона; у отверстия капилляра видно скопленіе микробовъ (черезъ 4 мин.); *b* —  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  часа позже: скопленіе бактерій въ верхней части капилляра у пузырька воздуха. — Увелич. 50.

номъ парціальномъ давленіи кислорода — между ними („дыхательныя“ фигуры Beijerinck'a).

Еще нагляднѣе явленіе аэротаксиса выступаетъ въ опытѣ Engelmann'a. Онъ устанавливалъ подъ микроскопомъ въ каплѣ воды нить зеленой водоросли и освѣщалъ ее микроспектромъ. Въ частяхъ спектра между фраунгоферовыми линиями В и С, а отчасти вблизи линии F, гдѣ водорослью больше всего выдѣляется кислородъ, наблюдалось и наибольшее скопленіе аэробнаго вида (*Bact. photometricum*).

Выясненіе реакціи бактерій на физическія и химическія воздѣйствія дало возможность выработать современные приемы бактериологической методики, а также указать рациональные пути для борьбы съ заразными болѣзнями (методы дезинфекціи, способы предохраненія противъ распространенія болѣзней и т. д.).

Химизмъ микробовъ, какъ и всѣхъ живыхъ существъ, прежде считали чѣмъ-то, неразрывно связаннымъ съ ихъ жизнью. Предполагалось, что внѣ живой клѣтки немислимы тѣ характерные химическіе процессы, которые свойственны живому организму и опредѣляютъ его ростъ, размноженіе и пр. Взглядъ этотъ теперь совершенно оставленъ. Мы знаемъ, что возбудителями химическихъ превращеній въ клѣткѣ являются особыя коллоидныя вещества, расположенныя на рубежѣ живой и мертвой субстанции — такъ называемые энзимы, химизмъ которыхъ можетъ быть обнаруженъ не только въ живой клѣткѣ, но и внѣ ея. Ученіе объ этихъ дѣятельныхъ веществахъ клѣтки быстро разрослось въ отдѣльную науку — энзимологию —, обнимающую совершенно самостоятельный кругъ фактовъ. Было обнаружено, что въ то время, какъ одни энзимы легко выдѣляются изъ вырабатывающей ихъ клѣтки (эктоэнзимы), другіе прочно связаны съ ея протоплазмой (эндоэнзимы). Также и среди токсиновъ — веществъ, весьма близкихъ къ энзимамъ — извѣстны экто- и эндо-токсины. Химическая природа энзимовъ весьма загадочна. Искусственно получить ихъ до сихъ поръ не удалось — ихъ добываютъ исключительно изъ организма животныхъ и растений. Мы не знаемъ даже способовъ отдѣленія этихъ дѣятельныхъ веществъ отъ другихъ бѣлковъ и абсолютно чистаго препарата энзима, сохраняющаго свое специфическое дѣйствіе, до сихъ поръ не удалось получить. По характеру производимаго ими дѣйствія энзимы ближе всего подходятъ къ катализаторамъ, т. е. они ускоряютъ химическія реакціи, сами не расходуясь и не теряя первоначальныхъ свойствъ. Поэтому-то реакціи эти характеризуются глубокимъ несоотвѣтствіемъ между количествомъ дѣйствующаго вещества и вызываемымъ имъ химическимъ эффектомъ. Такъ, одна часть сычужнаго фермента можетъ свернуть до 400,000 частей молока, а 1 гр. токсина столбняка убить свыше 4,000 людей.

Энзимами вызываются самыя разнообразныя реакціи: 1) гидратации и дегидратации, 2) окисленія и восстановленія и 3) разложенія.

Гидратирующие энзимы, дѣйствуя на бѣлки, углеводы и жиры, переводятъ ихъ въ легче усвояемыя растворимыя соединенія, и имъ, поэтому, принадлежитъ весьма важная роль въ процессахъ питанія. Подъ влияніемъ энзимовъ дегидратирующихъ наблюдается противоположный процессъ — превращенія, путемъ отнятія воды, растворимыхъ соединеній въ болѣе сложныя, нерастворимыя. Энзимы эти играютъ существенную роль въ пластической работѣ клѣтки. Наконецъ, энзимамъ окислительнымъ принадлежитъ видная роль въ актѣ дыханія аэробныхъ бактерій, а энзимамъ, вызывающимъ распадъ вещества, — въ актѣ дыханія анаэробныхъ бактерій.

Входить въ подробное разсмотрѣніе всѣхъ этихъ процессовъ мы здѣсь не имѣемъ возможности.

Лишь въ исключительныхъ случаяхъ дѣятельность микробовъ въ природѣ протекаетъ въ условіяхъ скопленія одного опредѣленнаго вида, обыкновенно же она происходитъ при совмѣстной жизни смѣси микробовъ. Типы этого сожителства могутъ быть весьма разнообразны. Совмѣстная жизнь двухъ или нѣсколькихъ бактерій, связанная съ ихъ обоюдной пользой, носитъ названіе симбіоза. Иногда комбинированное дѣйствіе двухъ микробовъ приводитъ къ усиленію какой-либо функціи одного изъ нихъ. Такъ, ядовитое дѣйствіе дифтерійнаго бацилла усиливается отъ примѣси стрептококковъ. Весьма распространено въ природѣ явленіе метабіоза, когда одинъ микробъ продуктами своего обмѣна доставляетъ матеріалъ для питанія и послѣдующаго развитія другого вида. Но чаще всего дѣятельность микробовъ протекаетъ въ условіяхъ соревнованія различныхъ видовъ, причемъ выживаютъ наиболѣе стойкія и наиболѣе приспособленныя къ даннымъ условіямъ особи. Весьма распространены случаи спеціальнаго антагонизма (антибіоза) микробовъ. Такъ, *Bac. anthracis* плохо растетъ въ смѣси съ *Bac. pyocyaneus*, а *Vibrio cholerae* — въ смѣси съ *Bac. pyogenes foetidus*. Упомянемъ еще о случаяхъ паразитизма микробовъ, обыкновенно въ тканяхъ высшихъ животныхъ, когда послѣднія являются жертвой, а микробы — эксплуататорами.

По своимъ реактивнымъ свойствамъ бактеріи не только не уступаютъ обычнымъ химическимъ реагентамъ, но во многихъ отношеніяхъ ихъ превосходятъ, легко разлагая самыя прочныя химическія соединенія. Какъ реагентамъ, бактеріямъ присущъ цѣлый рядъ признаковъ. Такъ, онѣ обыкновенно распределяютъ свою работу на рядъ этаповъ, переходя отъ сложныхъ къ все болѣе и болѣе простымъ тѣламъ, причемъ работа эта выполняется отдѣльными видами. Далѣе, весьма характерна удивительная специфичность бактерій. Функціи отдѣльныхъ видовъ среди нихъ строго приурочены

къ осуществленію опредѣленныхъ химическихъ реакцій, не распространяясь на другія. Съ особенной рѣзкостью эта специфичность выступаетъ въ группѣ патогенныхъ бактерій: каждая инфекціонная облѣзнь вызывается опредѣленнымъ микробомъ. Наконецъ, слѣдуетъ отмѣтить еще паразитическую чувствительность микробовъ, какъ реактивовъ. Ею даже стали пользоваться въ судебно-медицинскихъ экспертизахъ. Укажемъ на необычайно чувствительный способъ Gosio открытія ничтожнѣйшихъ примѣсей мышьяка, основанный на томъ, что въ присутствіи мышьяковыхъ соединений разводка плѣсени *Penicillium brevicaulis* (на хлѣбной мезгѣ и др. субстратахъ) на другой же день начинаетъ издавать рѣзкій чесночный запахъ вслѣдствіе образованія діэтилларсина —  $AsH(C_2H_5)_2$ .

Микробамъ принадлежитъ въ природѣ огромная аналитическая роль. Они очищаютъ поверхность земли отъ труповъ животныхъ и растений, являясь настоящими могильщиками органическаго міра. Минерализуя органическіе остатки, они дѣлаютъ входящіе въ нихъ элементы вновь доступными для питанія растений и, слѣдовательно, вовлекаютъ въ новый круговоротъ. „Если бы микробы вдругъ исчезли на земной поверхности“, — говоритъ Pasteur, „то она быстро загромодилась бы мертвыми органическими остатками и трупами всякаго рода (растений и животныхъ). Микробы какъ бы сообщаютъ кислороду его сжигающія свойства. Безъ нихъ непрерывное развитіе жизни на землѣ стало бы невозможнымъ, такъ какъ работа смерти оставалась бы недовершенной до конца“. На эту, если можно такъ выразиться, космическую роль микробовъ, впервые указалъ Pasteur. Гдѣ это звено въ общей цѣпи превращеній органическаго вещества выпадаетъ, гдѣ дѣятельность бактерій ослаблена или парализована вовсе, тамъ развитіе органической жизни идетъ односторонне и мы встрѣчаемся съ чрезмѣрнымъ накопленіемъ органическаго вещества (укажемъ хотя бы на образованіе торфяниковъ и т. п.).

Чтобы легче разобраться въ значеніи микробовъ, какъ химическихъ реагентовъ, мы расположимъ ихъ въ группы по участию въ круговоротѣ наиболѣе важныхъ для жизни элементовъ — азота, углерода, сѣры и др.

Всѣмъ хорошо извѣстно, что одной изъ обычнѣйшихъ причинъ неурожайности земли является недостаточное содержаніе въ ней азота, а между тѣмъ въ элементѣ этомъ, казалось-бы, не должно быть недостатка, ибо  $\frac{4}{5}$  (по объему) атмосфернаго воздуха состоитъ изъ азота. Но, къ сожалѣнію, азотъ въ свободномъ состояніи совершенно непригоденъ для питанія растений: имъ нужны соединенія азота. Исключеніе изъ этого правила представляютъ бактеріи-фиксаторы азота, могущія прекрасно произрастать въ средахъ, лишенныхъ связаннаго азота.

Первой была открыта группа фиксаторовъ азота, поселяющихся на корняхъ бобовыхъ растений. Это такъ называемыя клубеньковыя бактеріи. Проникая въ ткани корня растенія, онѣ образуютъ на нихъ бородавчатые выросты — клубеньки (рис. 38а), состоящіе главнымъ образомъ изъ паренхимной ткани, кѣтки которой

набиты тѣлами бактерій (*Bac. radialis*). Молодыя бактеріи имѣютъ видъ мелкихъ подвижныхъ палочекъ, но затѣмъ онѣ увеличиваются и



Рис. 38. а — Корневые клубеньки люпина; б — ихъ продольный разрѣзъ; в — кѣтка клубенька, набитая бактеріями; д — клуб. бактеріи; е и ф — ихъ инволюціонныя формы (бактероиды).



Рис. 39. Стадіи превращенія клубеньковыхъ бактерій въ бактероиды (изъ меристемы корневого клубенька *Vicia sativa*). — Увелич. 500.

среди нихъ появляются уродливыя вѣтвистыя формы — такъ называемыя бактероиды (рис. 39). Для своего развитія клубеньковыя бактеріи нуждаются въ кислородѣ и, поэтому, наиболѣе дѣятельныя расы ихъ встрѣчаются въ верхнихъ частяхъ корня, болѣе доступныхъ воздуху. Благодаря сожительству съ клубеньковыми бактеріями, бобовое растеніе можетъ прекрасно произрастать на почвахъ, бѣдныхъ азотомъ и даже вовсе не содержащихъ его, такъ какъ бактеріи доставляютъ растенію-хозяину необходимыя азотныя соединенія. Образованіе клубеньковыми бактеріями растворимое въ водѣ слизистое вещество, по видимому, и является продуктомъ, непосредственно усвояемымъ растеніемъ. Существуетъ нѣсколько расъ клубеньковыхъ бактерій, каждая изъ которыхъ обильно образуетъ клубеньки и фиксируетъ азотъ только на корняхъ своего растенія-хозяина. Клубеньковыя бактеріи, привлекаемыя соками бобоваго, проникаютъ въ ткани корня и быстро здѣсь размножаются, питаются готовыми соками растенія въ качествѣ паразитовъ. Когда растеніе окрѣпнетъ, роли мѣняются. Оно убиваетъ бактеріи и отнимаетъ у нихъ собранный запасъ связаннаго азота, т. е. уже растеніе выступаетъ въ роли паразита бактерій. Такимъ образомъ, въ сожительствѣ этомъ мы имѣемъ интересный примѣръ какъ бы взаимнаго паразитизма.

Дѣятельность другой группы фиксаторовъ азота — бактерий, свободно живущихъ въ почвѣ, въ симбіоза съ высшими растениями — приурочена не только къ мѣстамъ произрастанія бобовыхъ, но распространена всюду въ природѣ. Первымъ сюда относящимся микробомъ былъ открытъ Виноградскимъ анаэробный бацилла *Clostridium Pasteurianum*. Нѣсколько лѣтъ спустя Веіегінек нашелъ аэробнаго микроорганизма — *Azotobacter chroococcum*, фиксирующаго азотъ не менѣе энергично. Необходимымъ условіемъ фиксаціи азота тѣмъ и другимъ видомъ является присутствіе большихъ количествъ безазотистыхъ органическихъ веществъ, главнымъ образомъ, углеводовъ. Фиксація азота есть эндотермическій процессъ, и разложеніе углеводовъ доставляетъ необходимую для этого энергію. На каждый граммъ разложеннаго углерода фиксируются до 8—10 мгр. азота, а въ исключительныхъ случаяхъ даже до 20 мгр.

*Clostridium Pasteurianum* имѣетъ видъ крупной палочки, принимающей форму веретена въ періодъ споруляціи. Споры окружены остаткомъ тѣла микроба въ видѣ треугольнаго студенистаго чехла (Рис. 11). *Clostridium Pasteurianum* относится къ маслянокислымъ бактеріямъ и разлагаетъ углеводы съ образованіемъ масляной кислоты и выдѣленіемъ водорода и углекислоты.



Рис. 40. *Azotobacter chroococcum*.—Увелич. 1000.

*Azotobacter chroococcum* представляется въ видѣ крупныхъ эллипсоидныхъ, беспоровыхъ клѣтокъ, слабо подвижныхъ въ молодомъ состояніи. Клѣтки окружены большой слизистой капсулой и содержатъ зернистую протоплазму (рис. 40). Въ старыхъ разводкахъ образуется бурый пигментъ.

Попытки воспользоваться разводками азотъ-усвояющихъ бактерій для удобренія полей дали до сихъ поръ положительный результатъ лишь съ клубеньковыми бактеріями. Опыты съ *Azotobacter chroococcum* и *Clostridium Pasteurianum* пока не увѣнчались замѣтнымъ успѣхомъ.

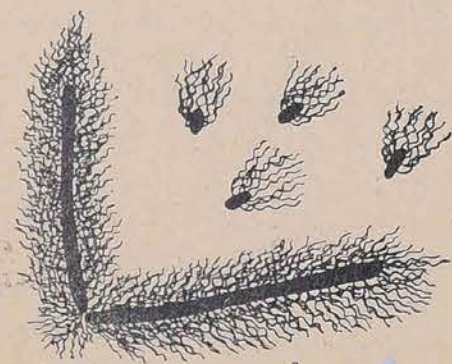


Рис. 41. *Proteus vulgaris*.—Увелич. 1000.

Бѣлковыя вещества, попадая въ почву вмѣстѣ съ остатками животныхъ и растений, быстро становятся добычей гнилостныхъ бактерій — *Proteus vulgaris* (рис. 41), *Bac. putrificus* (рис. 42) и др., въ изобиліи разсѣянныхъ всюду въ почвенномъ слоѣ. Среди нихъ встрѣчаются и патогенные виды (*Bac. oedematis maligni*). Гніеніе можетъ происходить или при затрудненномъ доступѣ воздуха съ образованіемъ вонючихъ (газообразныхъ и жидкихъ) продуктовъ, или же при широкомъ притока

кислорода безъ значительнаго развитія этихъ веществъ. Подъ вліяніемъ гнилостныхъ бактерій бѣлокъ сначала гидролизуется съ образованіемъ растворимыхъ въ водѣ полипептидовъ (альбумозъ и пептоновъ, по прежней терминологіи), затѣмъ получаютъ аминокислоты (лейцинъ, тирозинъ и пр.) и, наконецъ, — конечные продукты разложенія — амміакъ, свободный азотъ, углекислота, водородъ, метанъ и пр. Въ неблагоприятныхъ условіяхъ гніеніе замедляется или парализуется совершенно. На это указываютъ находки труповъ мамонтовъ на крайнемъ сѣверѣ Сибири, труповъ людей и животныхъ въ торфяныхъ болотахъ и въ глубинахъ морей (свыше 4000 метровъ). Въ тѣлѣ челоука гнилостные процессы разыгрываются съ большой интенсивностью, главнымъ образомъ, въ толстыхъ кишкахъ. Получающіеся при этомъ продукты, всасываясь черезъ кишечникъ, систематически отравляютъ организмъ. Мечниковъ, поэтому, считаетъ цѣлесообразнымъ, по возможности, умѣрять гнилостные процессы въ кишкахъ и предлагаетъ для этого пользоваться дѣятельными культурами молочнокислыхъ бактерій, въ особенности болгарской палочки, развивающей большое количество молочной кислоты. Горячо пропагандируемая Мечниковымъ идея замѣны дикой микрофлоры кишечника культурной, поскольку это достижимо въ условіяхъ живого организма, заслуживаютъ полнѣйшаго вниманія.

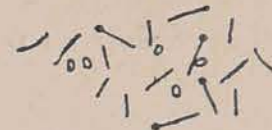
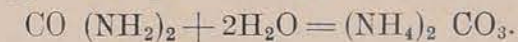


Рис. 42. *Bacillus putrificus*. Беспоровыя и спороборазующія палочки; зрѣлыя споры.—Увелич. 1000.

Гніеніе труповъ начинается всегда со стороны пищеварительнаго канала и идетъ, слѣдовательно, изнутри наружу. Обыкновенно уже въ ближайшіе часы послѣ смерти трупъ подвергается воздѣйствію цѣлага ряда гнилостныхъ микробовъ — *Bac. putrificus*, *Bac. cadaveris sporogenes*, *Proteus vulgaris* и др. Если смерть послѣдовала отъ инфекціонной болѣзни, то патогенные микробы быстро гибнутъ, не выдерживая конкуренціи съ гнилостными видами. Исключеніе составляютъ споровые патогенные микробы, какъ *Bac. anthracis*, сохраняющіеся въ землѣ десятки лѣтъ.

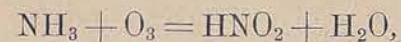
Значительная часть азота бѣлковаго вещества при гніеніи переходитъ въ аммонійныя соли. Эти же соли образуются при разложеніи мочевины уро-бактеріями по уравненію:



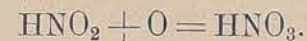
Получающаяся угле-аммонійная соль отчасти разлагается затѣмъ съ образованіемъ амміака, запахъ котораго всегда слышенъ въ стойлахъ, конюшняхъ, отхожихъ мѣстахъ и т. п.

Хотя аммонійныя соли и сами по себѣ могутъ служить для питанія высшихъ растений, но болѣе пригодны для этого соли азотной кислоты. Совершающійся въ почвѣ процессъ окисленія аммонійныхъ солей въ азотнокислыя носитъ названіе нитрификаціи и проте-

каеть въ двѣ фазы подѣ влияніемъ специфическихъ микробовъ. Одинъ изъ нихъ окисляетъ аммонійныя соли въ соли азотистой кислоты по уравненію:



а другой окисляетъ послѣднія въ соли азотной кислоты:



Образующіяся кислоты нейтрализуются въ почвѣ угле-магнезической и угле-кальціевой солями.

Возбудитель первой фазы нитрификации имѣетъ видъ круглой или эллипсовидной клѣтки (*Nitrosococcus* и *Nitrosomonas*). На рис. 43

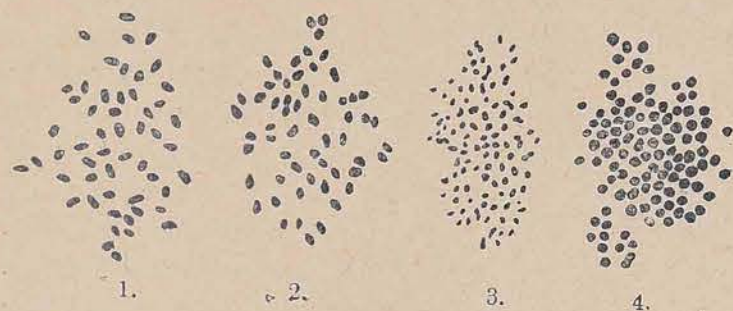


Рис. 43. Нитрозные микробы, выдѣленные изъ земель: 1) Цюриха, 2) Женевы (близъ париж), 3) Казани и 4) Петербурга.—Увелич. 1000.

изображены нитрозные микробы, выдѣленные Виноградскимъ изъ различныхъ почвъ.

Одной изъ замѣчательнѣйшихъ особенностей нитрозныхъ микробовъ является ихъ свойство ассимилировать уг-

леродъ изъ углекислоты на подобіе зеленыхъ растений. Необходимую для этого энергію зеленыя растенія добываютъ отъ солнечныхъ лучей при помощи хлорофилла. Нитрозные микробы черпаютъ ее, производя экзотермическую реакцію окисленія аммонійныхъ солей. Органическое вещество, присутствіе котораго составляетъ необходимое условіе питанія почти всѣхъ бактерий, для этой группы микробовъ совершенно ненужно и даже губительно. По роду своего питанія они принадлежатъ къ типичнѣйшимъ прототрофамъ (стр. 25).

Вторая фаза нитрификации совершается подѣ влияніемъ очень мелкой, неподвижной, беспоровой палочки, которую Виноградскій назвалъ *Nitrobacter* (рис. 44). По свойствамъ своимъ видъ этотъ очень близокъ къ нитрозному, отличаясь отъ него большей выносливостью къ органическимъ веществамъ. Необходимую энергію *Nitrobacter* добываетъ окисленіемъ солей азотистой кислоты—реакція, которой строго ограничена функция этой бактеріи.

Нитрифицирующіе микробы распространены всюду въ почвенномъ слоѣ. Особенно много ихъ въ хорошо удобряемыхъ земляхъ или въ тучной черноземной почвѣ. Въ природѣ имѣются мѣста, гдѣ нитрификация идетъ такъ энергично, что въ сухое время года поверхность земли покрывается бѣлымъ кристаллическимъ налетомъ селит-

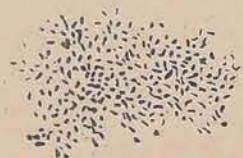


Рис. 44. *Nitrobacter*. Увелич. 1000.

ры. Такое явленіе наблюдается въ Испаніи—въ окрестностяхъ Сарагоссы, въ Индіи—въ долинѣ Ганга, въ нѣкоторыхъ мѣстахъ Южной Америки и т. д. Происхожденіе громадныхъ залежей селитры въ Чили, въ пустынѣ Атакама, и въ Перу (плато Рампа Negra), несомнѣнно, должно быть приписано дѣятельности нитрифицирующихъ бактерій въ геологическія времена. Матеріаломъ для образованія аммонійныхъ солей въ этихъ мѣстахъ послужило огромное количество изверженій морскихъ птицъ (гуано), а также остатковъ морскихъ водорослей, выброшенныхъ океаномъ на берегъ. Процессъ нитрификации въ этихъ широтахъ шель очень энергично, и образовавшаяся селитра вымывалась со склоновъ Кордильеровъ, скопляясь въ прибрежной полосѣ, отличающейся бездождіемъ. Залежами Чилийской селитры пользуется теперь весь міръ для надобностей сельскаго хозяйства и для техническихъ цѣлей.

Микробы нитрификации служатъ однимъ изъ могущественныхъ факторовъ вывѣтриванія горныхъ породъ, благодаря образуемой ими азотной кислотѣ. Müntz находилъ ихъ на голой поверхности известковыхъ скалъ Pic du midi, на гнейсахъ Сень-Готарда и на гранитахъ Вогезовъ. Возможно, что эти элементарныя существа съ примитивнымъ обмѣномъ были пионерами органической жизни на нашей планетѣ.

Дѣятельность микробовъ нитрификации имѣетъ громадное значеніе въ земледѣліи, повышая урожайность почвы. Не меньшій интересъ они представляютъ и для гигиениста, такъ какъ ихъ работа является важнымъ этапомъ въ минерализаціи органическаго вещества.

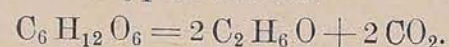
Образующіяся въ почвѣ соли азотной кислоты могутъ быть разложены бактеріями съ выдѣленіемъ свободнаго азота. Процессъ этотъ носитъ названіе денитрификации, а вызывающіе его микробы—денитрифицирующими бактеріями. Такъ какъ при этомъ азотъ изъ формы, наиболѣе благопріятной для питанія растеній (селитра), переходитъ въ свободное состояніе, въ которомъ онъ совершенно не пригоденъ для питанія растеній, то процессомъ денитрификации наносится явный ущербъ органической жизни, а въ частности—сельскому хозяйству. Для возникновенія процесса денитрификации необходимы слѣдующія условія: 1) прежде всего, конечно, присутствіе селитры, съ одной стороны, и возбудителей денитрификации—съ другой; 2) затрудненный притокъ кислорода и 3) нахожденіе значительныхъ количествъ безазотистаго органическаго вещества, которое разлагается денитрифицирующими бактеріями и такимъ образомъ служитъ для нихъ источникомъ необходимой энергіи.

При наличности всѣхъ этихъ условій процессъ денитрификации протекаетъ энергично съ образованіемъ пѣны на поверхности жидкости отъ выдѣляющихся газовъ ( $\text{N}_2$  и  $\text{CO}_2$ ). Въ большей или меньшей степени денитрификацію вызываютъ многіе микробы. Изъ болѣе дѣятельныхъ

агентовъ этого процесса назовемъ: *Bac. denitrificans*, *Bac. pyocyaneus*, *Bac. fluorescens liquefaciens* и др.

На основаніи всего вышесказаннаго мы можемъ себѣ представить схему превращеній азота на землѣ въ слѣдующемъ видѣ. Бѣлковыя вещества и ихъ ближайшія производныя, попадая въ почву, сначала разлагаются гнилостными бактеріями съ образованіемъ аммонійныхъ солей, а эти послѣднія затѣмъ нитрифицируются. Селитра усваивается растеніями и вновь переходитъ въ азотъ бѣлковыхъ соединений. Компенсацией процессовъ, идущихъ съ выдѣленіемъ азота, главнымъ образомъ денитрификаціи, служатъ обратныя реакціи фиксаціи азота при участіи клубеньковыхъ бактерій и бактерій, свободно вегетирующихъ въ почвѣ.

Цикль превращеній углерода гораздо сложнѣе и разнообразнѣе. На первомъ мѣстѣ по своему значенію должно быть поставлено спиртовое броженіе сахара, идущее съ образованіемъ этилового спирта, углекислоты и небольшихъ количествъ побочныхъ продуктовъ: глицерина, янтарной кислоты, „сивушнаго масла“ (смѣсь пропилового, изобутилового и амилового спирта) и пр. Основная реакція этого броженія выражается уравненіемъ:



Его возбудителями служатъ дрожжевые грибы (*Saccharomyces* — см. рис. 8). Различаютъ дрожжи верхняго и нижняго броженія—такъ называемыя, верховыя и низовыя дрожжи. Верхнее броженіе идетъ съ обильнымъ выдѣленіемъ газа и образованіемъ пѣны на поверхности броющей жидкости. Нижнее броженіе протекаетъ гораздо спокойнѣе, при болѣе низкой температурѣ, причеиъ дрожжи не выносятся токомъ газа на поверхность, какъ при верхнемъ броженіи, а скопляются на днѣ. По Hansen'у, верховыя и низовыя дрожжи связаны взаимными переходами. Въ продажныхъ пивныхъ дрожжахъ содержится обыкновенно смѣсь такъ называемыхъ культурныхъ и дикихъ дрожжей. Первыя вызываютъ нормальный ходъ броженія, а вторыя служатъ причиною „болѣзней“ пива и вина. Чтобы при изготовленіи спиртныхъ напитковъ обезпечить производство отъ неприятныхъ неожиданностей и получать всегда напитокъ опредѣленныхъ качествъ, необходимо работать съ чистыми культурами извѣстныхъ расъ дрожжей, что и введено уже въ заграничныхъ пивоваренныхъ заводахъ и въ винодѣліи.

Содержаніе сахара свыше 30% и этилового спирта свыше 15% прекращаетъ спиртовое броженіе. Всѣ вина, содержація свыше 15% спирта, представляютъ собой не естественный продуктъ броженія, а искусственно сдобренъ спиртомъ.

Дрожжи относятся къ факультативнымъ анаэробамъ. Въ техническихъ условіяхъ спиртовое броженіе начинается всегда въ аэробныхъ условіяхъ—въ открытыхъ сосудахъ съ большой поверхностью.

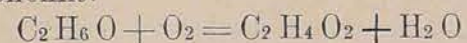
Но выдѣляющаяся углекислота вскорѣ покрываетъ сплошнымъ слоемъ поверхность жидкости, и тогда броженіе продолжается уже въ анаэробныхъ условіяхъ.

Долгое время предполагали, что спиртовое броженіе—процессъ, неразрывно связанный съ жизнью клѣтки, такъ сказать, неотдѣлимый отъ живой протоплазмы дрожжей. Но въ 1897 г. Виепнеръ показалъ, что броженіе это можно вызвать убитыми дрожжами или добытымъ изъ нихъ растворимымъ энзимомъ—зимазой. Для ея приготовленія отжатая дрожжи растираются съ кварцевымъ пескомъ и инфузорной землей, пока не получится густая однородная масса, не содержащая цѣльныхъ дрожжевыхъ клѣтокъ. Ее нѣсколько разъ отжимаютъ гидравлическимъ прессомъ, доводя давленіе до 500 атмосферъ и всякій разъ прибавляя къ массѣ немного воды. Такимъ образомъ получается отжатый дрожжевой сокъ (Pressaft) въ видѣ желтовато-бурой, слегка опалесцирующей жидкости съ приятнымъ дрожжевымъ запахомъ. Въ этой жидкости, совершенно лишенной цѣльныхъ клѣточныхъ элементовъ, содержатся, кромѣ зимазы, и другіе энзимы: инвертаза, мальтаза и др. Въ ней нѣтъ, однако, энзима (амилазы), сахарофицирующаго крахмалъ. Для превращенія крахмалъ въ сахаръ на винокуренныхъ заводахъ примѣняется солодъ, т. е. проросшія зерна ячменя, высушенныя и растертые въ муку.

Въ Восточной Азіи для возбужденія спиртоваго броженія издавна пользуются плѣсневыми грибами, образующими спиртъ изъ риса.

Если спиртовую жидкость съ содержаніемъ этилового спирта не свыше 14% оставить въ теплѣ въ открытомъ сосудѣ, то уже черезъ нѣсколько дней она скисаетъ съ образованіемъ уксусной кислоты, и на поверхности появляется пленка, состоящая изъ уксуснокислыхъ бактерій. Бактеріи эти всюду распространены въ природѣ, встрѣчаясь особенно часто на зрѣлыхъ ягодахъ винограда. Онѣ имѣютъ видъ короткихъ палочекъ, соединенныхъ въ цѣпочки (рис. 45).

Окисленіе этилового спирта протекаетъ по уравненію:



причемъ промежуточнымъ продуктомъ является уксусный альдегидъ. Процессъ носитъ окислительный характеръ и требуетъ широкаго притока воздуха. Въ тѣлѣ уксуснокислыхъ бактерій найденъ окислительный энзимъ—ацетаза.

Техника уксуснаго производства въ различныхъ странахъ работала своеобразные приемы. Орлеанскій уксусъ готовится изъ легкаго вина, которое разливается въ плоскіе сосуды и окисляется при 18°—22°. Высокаго качества уксусъ получается подъ вліяніемъ *Bact. orleanense*. Въ нѣмецкомъ способѣ для окисленія служитъ разбавлен-

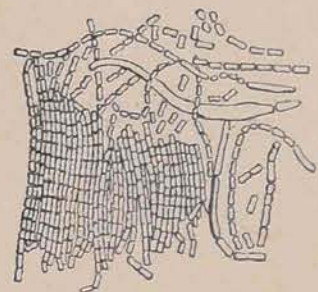
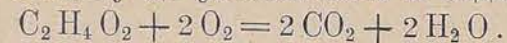


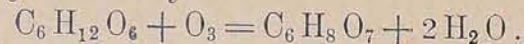
Рис. 45. *Bacterium aceti*. Молодая пленка на пивѣ. —Увелич. 1000.

ный спиртъ, нѣсколько разъ пропускаемый черезъ бочки, наполненныя древесными стружками. Благодаря энергичному окисленію, температура въ бочкахъ повышается, и процессъ протекаетъ очень быстро (Schnellessigfabrikation), но по качеству получаемый продуктъ значительно уступаетъ ароматическому орлеанскому уксусу.

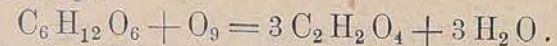
Въ отсутствіи спирта уксуснокислыя бактеріи сжигаютъ образовавшую уксусную кислоту до углекислоты и воды:



Сходный характеръ носятъ окислительныя броженія, вызываемыя нѣкоторыми плѣсневыми грибами. Такъ, родъ *Citromyces* окисляетъ сахаръ въ лимонную кислоту:

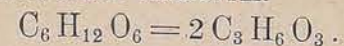


*Sterigmatocystis nigra*, *Aspergillus glaucus* и др. окисляютъ сахаръ въ щавелевую кислоту:



Въ обоихъ броженіяхъ, при отсутствіи сахара, образующіяся кислоты могутъ быть сожжены тѣми же грибами дальше до углекислоты и воды.

Молочнокислое броженіе состоитъ въ расщепленіи сахара на двѣ частицы молочной кислоты:



Обычнымъ субстратомъ, въ которомъ возникаетъ это броженіе, является молоко. Молочный сахаръ окисляется при этомъ въ молочную кислоту (обыкновенно, оптически недѣятельную), и выпадаетъ сгустокъ казеина. Возбудитель скисанія молока былъ первымъ микробомъ, специфическая природа котораго, какъ возбудителя броженія, была установлена Pasteur'омъ въ 1857 г. Всѣ вообще, молочнокислыя бактеріи принадлежатъ къ факультативнымъ анаэробамъ, но для однихъ болѣе благоприятны аэробныя условія, для другихъ же, напротивъ, анаэробныя.

Самопроизвольное скисаніе молока вызывается [короткой беспорочной палочкой (*Bact. lactis acidii*—*Streptococcus Güntheri*—(рис. 46), обыкновенно соединяющейся въ группы по 2 или по нѣсколько члениковъ. Окисленіе молока этимъ видомъ идетъ до содержанія молочной кислоты въ 0,6—0,7%, послѣ чего броженіе прекращается. Если образующуюся кислоту нейтрализовать мѣломъ, то можно

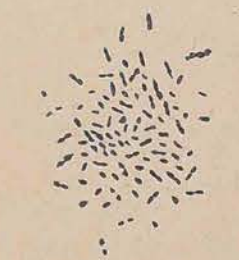


Рис. 46. *Bact. lactis acidii* (*Streptococcus Güntheri*)—Увелич. 1000.



Рис. 47. „Болгарская палочка“, выдѣленная изъ агурга.—Увелич. 1000.

окислить весь молочный сахаръ молока.

Болѣе энергичнымъ возбудителемъ молочнокислого броженія является бацилла, выдѣленная изъ болгарской простокваши. *Bac. bulgaricus* (рис. 47) имѣетъ видъ длинной беспорочной палочки, лучше ра-

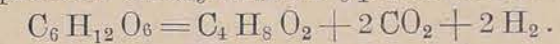
стущей въ анаэробныхъ условіяхъ и образующей до 3—3,5% молочной кислоты, т. е. въ 5 разъ больше, чѣмъ *Str. Güntheri*. Бацилла этотъ прекрасно приживается въ кишечникѣ, задерживая развитіе гнилостныхъ бактерій, чѣмъ и объясняется значеніе лактобациллина, какъ прекраснаго діететическаго средства.

При пастеризаціи молока огромное большинство молочнокислыхъ бактерій погибаетъ, такъ какъ они принадлежатъ къ беспорочнымъ видамъ. Въ пастеризованномъ молокѣ, долго сохраняемомъ, развиваются обыкновенно маслянокислыя бактеріи, обрабатывающія сахаръ съ образованіемъ масляной кислоты, водорода и углекислоты, такъ что сгустокъ казеина бываетъ пронизанъ пузырьками газа.

Дѣятельностью молочнокислыхъ бактерій вызывается также цѣлый рядъ бродильныхъ процессовъ, обычныхъ въ домашнемъ обиходѣ. Кромѣ приготовленія простокваши, назовемъ еще: полученіе кислаго тѣста, кислыхъ огурцовъ и капусты, созрѣваніе сыра и пр.

Подъ вліяніемъ одновременнаго дѣйствія молочнокислыхъ бактерій и дрожжей получаютъ разнообразныя пѣнистыя кисло-спиртовые напитки — квасъ, кефиръ, кумысъ, армянскій мазунъ и др. Квасъ готовится изъ высушеннаго хлѣба, муки и солода, кефиръ—изъ коровьяго, а кумысъ—изъ кобыльяго молока.

Обычнымъ продуктомъ дѣятельности анаэробныхъ бактерій является масляная кислота. Она образуется при разложеніи углеводовъ, высшихъ спиртовъ и солей нѣкоторыхъ органическихъ кислотъ, особенно молочной. Маслянокислое броженіе сопровождается выдѣленіемъ газовъ—водорода и углекислоты. Схема броженія сахара можетъ быть выражена слѣдующимъ уравненіемъ:



Кромѣ уже упоминавшихся нами *Bac. putrificus* и *Clostridium Pasteurianum*, къ маслянистымъ бактеріямъ принадлежатъ возбудители мацерации растительныхъ тканей, т. е. распада ихъ на отдѣльныя клѣтки, и бактеріи броженія клѣтчатки. Первый процессъ имѣетъ большое значеніе и для техники—имъ пользуются при обработкѣ прядильныхъ растений (мочка льна, конопля). Анаэробное броженіе клѣтчатки, подробно изученное Омелянскимъ, совершается по двумъ типамъ—съ выдѣленіемъ водорода и метана. Возбудители обоихъ броженій клѣтчатки морфологически весьма близки другъ къ другу. Это очень тонкія палочки съ круглой головчатой спорой (рис. 48). Бациллы водороднаго броженія лишь нѣсколько крупнѣе метановаго.

Упомянутыя броженія играютъ важную роль въ пищевареніи травоядныхъ, такъ какъ до 75% принятой съ пищей клѣтчатки разлагается въ ихъ кишечникѣ бактеріями и усваивается. Въ соотвѣтствіи съ этимъ, въ газахъ кишечника травоядныхъ постоянно содержатся метанъ и водоросль.



Разложение клетчатки, происходит въ довольно значительныхъ размѣрахъ въ такъ называемыхъ гнилостныхъ бассейнахъ (septic-tank) при биологической очисткѣ сточныхъ водъ.

Близкій къ броженію клетчатки, но не вполне тождественный съ нимъ процессъ, несомнѣнно, происходилъ въ геологическія времена при карбонизации органическихъ остатковъ, т. е. при обогащеніи ихъ углеродомъ и постепенномъ превращеніи въ ископаемый уголь. Быть можетъ, клетчатка разлагалась по уравненію:



т. е. съ образованіемъ метана, который, какъ извѣстно, постоянно выдѣляется изъ скважинъ каменноугольныхъ пластовъ, являясь причиной взрывовъ въ шахтахъ (каменноугольный газъ).



Рис. 48. Возбудитель метановаго броженія целлюлозы въ трехъ послѣдовательныхъ фазахъ развитія: вверху—молодыя клетки, справа—барабанные палочки, внизу—зрѣлыя споры. —Увелич. 1000.

Сравнительно съ клетчаткой, гораздо легче разлагается бактеріями другой столь же обычно встрѣчающійся въ растеніяхъ углеводъ — крахмалъ. Многія бактеріи и плѣсени гидролизуютъ его съ образованіемъ сахара, а послѣдній уже разлагается всевозможными микробами по типу спиртоваго, молочнокислаго, маслянокислаго и др. броженій. При броженіи прѣснаго бѣлаго хлѣба крахмалъ сахарофицируется содержащейся въ мукѣ амилазой, и сахаръ затѣмъ сбраживается дрожжами. При броженіи кислаго тѣста, наряду съ дрожжами, видную роль играютъ молочнокислыя бактеріи.

Нами уже упоминался въ другомъ мѣстѣ видъ *Leuconostoc mesenteroides*, вызывающій ослизненіе сиропа на сахарныхъ заводахъ съ превращеніемъ сахара въ углеводъ декстринъ, близкій къ клетчаткѣ. Подъ влияніемъ развитія этой бактеріи, въ 10—12 часовъ сахарный сиропъ превращается въ сплошную слизистую массу, напоминающую лягушечью икру.

Ослизненіе вина, молока, хлѣба и другихъ продуктовъ вызывается особыми бактеріями.

Сравнительно съ бѣлками и углеводами, жиры разлагаются въ почвѣ гораздо труднѣе. Сначала они гидролизуются, распадаясь на глицеринъ и кислоту, которые затѣмъ дальше разлагаются другими бактеріями. Гидролизъ жировъ вызывается многими бактеріями и

почти всеми плѣсенями. Ихъ распадъ облегчается мелко-раздробленнымъ состояніемъ, въ которомъ жиры часто встрѣчаются, напр., въ тѣлѣ животныхъ.

Однимъ изъ послѣднихъ этаповъ въ постепенномъ разрушеніи органическаго вещества въ почвѣ является распадъ спиртовъ и органическихъ кислотъ. Въ слегка щелочныхъ и нейтральныхъ растворахъ разложение это происходитъ подъ влияніемъ бактерій, а въ кислыхъ — подъ влияніемъ плѣсней. Продуктами разложения спиртовъ и кислотъ являются такія простыя соединенія, какъ вода, углекислота, водородъ, метанъ и пр. Нѣкоторыя изъ нихъ, однако, еще могутъ служить для питанія и дыханія бактерій. Такъ, найдены виды, добывающіе энергію путемъ окисленія водорода и метана.

Подобно органогенамъ, сѣра входитъ въ составъ бѣлка и потому необходима для жизни. „Органическая“ сѣра при гніеніи бѣлка выдѣляется въ видѣ сѣроводорода или меркаптановъ. Одни полагаютъ, что группа  $H_2S$  прецедуетъ въ бѣлкѣ, и бактеріи лишь облегчаютъ ея отщепленіе; другіе считаютъ сѣроводородъ вторичнымъ продуктомъ возстановленія.

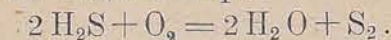
Сѣроводородъ образуется въ природѣ также путемъ возстановленія неорганическихъ кислородныхъ соединеній сѣры — солей сѣрной, сѣрнистой и сѣрноватистой кислоты. Beijerinck выдѣлилъ изъ сточной воды подвижнаго спириллы — *Spirillum desulfuricans* — возстановляющаго сѣрнокислыя соли въ сѣроводородъ въ присутствіи органическихъ веществъ. Близкій микробъ былъ найденъ и въ морской водѣ.

Большое содержаніе сѣроводорода обнаружено въ Черномъ морѣ. На всемъ протяженіи его, начиная съ глубины въ 200—400 метровъ, вода содержитъ сѣроводородъ. Причина этого явленія заключается въ быстромъ возрастаніи съ глубиной концентраціи солей и ограниченіи вслѣдствіе этого вертикальной циркуляціи водъ. Это затрудняетъ диффузію кислорода въ глубины моря и окисленіе сѣроводорода. Въ другихъ моряхъ и океанахъ подобнаго явленія не наблюдается.

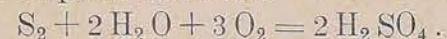
Биохимическіе процессы, идущіе съ выдѣленіемъ сѣроводорода, играютъ важную роль въ образованіи цѣлебной грязи лимановъ. Такъ называются небольшія соленыя озера на побережьѣ Чернаго и Азовскаго морей, отгороженныя отъ моря узкой полосой земли (знаменитыя лиманы близъ Одессы и Евпаторіи). Лиманная грязь издаетъ довольно рѣзкій сѣроводородный запахъ и состоитъ изъ частицъ глины, мелкаго песка и раковинъ, пропитанныхъ осадками солей и окрашенныхъ въ черный цвѣтъ сѣрнистымъ желѣзомъ. На воздухѣ цѣлебная грязь окисляется и дѣлается сѣрой. Но стоитъ залить ее лиманнымъ рассоломъ, чтобы черезъ короткое время она вновь почернѣла. Если же окисленную грязь и лиманный рассоль стерилизовать, то почернѣнія не происходитъ. Этотъ процессъ вызы-

вается дѣятельностью возстановительныхъ бактерій, вѣроятно, гнилостныхъ видовъ, приспособившихся къ жизни въ концентрированныхъ растворахъ.

Сѣроводородъ на воздухѣ окисляется въ сѣрную кислоту, но въ присутствіи сѣробактерій реакція эта значительно ускоряется. Физиологія этой интересной группы бактерій подробно изучена Виноградскимъ. Сѣробактеріи сначала окисляютъ сѣроводородъ съ образованіемъ воды и сѣры:



Послѣдняя отлагается въ видѣ полужидкихъ капель въ протоплазмѣ сѣробактерій, какъ запасное вещество. Капли эти легко узнаются подъ микроскопомъ по сильной лучепреломляемости и растворимости въ сѣроуглеродѣ, ксилолѣ и щелочахъ. При недостаткѣ сѣроводорода въ окружающей средѣ, отложенная сѣра окисляется дальше съ образованіемъ сѣрной кислоты:



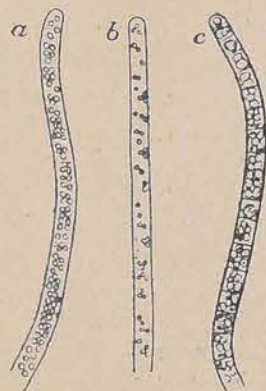
Окисленіе сѣроводорода въ сѣрную кислоту служитъ для сѣробактерій источникомъ энергіи и должно быть разсматриваемо, какъ актъ дыханія.

Сѣробактеріи весьма распространены въ природѣ. Онѣ встрѣчаются въ стоячихъ водахъ, въ сѣроводородныхъ источникахъ, въ моряхъ и т. д.

Извѣстны безцвѣтныя и окрашенныя въ пурпурный цвѣтъ сѣробактеріи. Къ безцвѣтнымъ видамъ принадлежатъ главнымъ образомъ нитчатая формы (виды *Beggiatoa*, *Thiothrix* и др. — рис. 49). Гораздо разнообразнѣе группа пурпурныхъ сѣробактерій, среди которыхъ встрѣчаются кокки, бациллы и извитыя формы. Интересно, что свѣтъ дѣйствуетъ благоприятно на эти бактеріи, облегчая усвоеніе ими органическихъ веществъ. Въ прибрежной полосѣ морей эти бактеріи подчасъ скопляются въ громадныхъ количествахъ, напр., на побережьѣ Даніи, въ такъ называемыхъ „красныхъ моряхъ“, вода которыхъ окрашена въ ярко-красный цвѣтъ отъ массъ пурпурныхъ сѣробактерій.

Рис. 49. Видъ нити *Beggiatoa alba*: *a*—въ жидкости, богатой сѣроводородомъ (нить набита каплями сѣры); *b*—послѣ пребыванія въ теченіе сутокъ въ жидкости, не содержащей  $\text{H}_2\text{S}$  (нить заключаетъ лишь отдѣльныя капли сѣры); *c*—случай еще двое сутокъ въ той же жидкости (капель сѣры нѣтъ, видны перегородки и оставшее отъ стѣнокъ протоплазматическое содержимое). Увелич. 900.

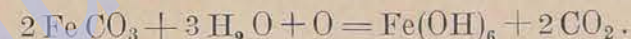
Этимъ объясняется, что сѣробактеріи растутъ въ видѣ пластинки въ тѣхъ слояхъ жидкости, гдѣ встрѣчаются диф-



Для развитія сѣробактерій одинаково необходимы сѣроводородъ и кислородъ — газы, взаимно исключаютъ другъ друга, такъ какъ сѣроводородъ окисляется кислородомъ. Этимъ объясняется, что сѣробактеріи растутъ

фундирующей сверху кислородъ и поднимающейся снизу сѣроводородъ. Въ Черномъ морѣ, какъ можно думать, такая пластинка сѣробактерій расположена на глубинѣ около 200 метровъ.

Желѣзо — столь же необходимый для жизни элементъ, какъ и сѣра. Оно входитъ въ составъ хлорофилла и гемоглобина, безъ которыхъ жизнь зеленыхъ растений и высшихъ животныхъ была бы невозможна. Въ круговоротѣ этого элемента въ природѣ крупная роль принадлежитъ желѣзобактеріямъ, окисляющимъ соли закиси желѣза въ окисныя. Эта реакція служитъ для нихъ актомъ дыханія (Виноградскій). Результатомъ ея является гидратъ окиси желѣза:



Желѣзобактеріи часто встрѣчаются въ болотахъ, озерахъ, прудахъ и желѣзистыхъ источникахъ—всюду, гдѣ въ водѣ растворена двууглекислая закись желѣза. Онѣ имѣютъ видъ нитей, окруженныхъ бурнымъ влагалищемъ. Въ массовыхъ скопленіяхъ онѣ представляются слизистыми образованиями охряного цвѣта, вследствие отложенія въ ихъ влагалищахъ гидрата окиси желѣза.

Въ желѣзистыхъ водахъ часто встрѣчаются невѣтвящіяся нити *Leptothrix ochracea* (рис. 50), желтовато-бурая влагалища которыхъ отличаются большой стойкостью, такъ что, послѣ гибели бактерій, они образуютъ на днѣ желѣзистыхъ водъ отложенія такъ называемой „озерной“ или „болотной руды“.

Другой видъ желѣзобактерій — *Crenothrix polyspora* — нерѣдко развивается въ громадныхъ количествахъ въ водопроводной сѣти, засоряя отстойные колодцы и сужая просвѣтъ водопроводныхъ трубъ, иногда до полного ихъ закупориванія. Описанъ случай, когда труба въ 10 см. діаметромъ черезъ 30 лѣтъ имѣла просвѣтъ лишь въ 4 см., такъ какъ внутреннія стѣнки ея покрылись бурными отложеніями желѣзобактерій, толщиной въ 3 см. Засореніе водопроводныхъ трубъ часто причиняется также желѣзобактеріей *Gallionella ferruginea*, имѣющей характерный видъ шпильки съ переплетенными концами.

Нарисованная въ этой главѣ картина дѣятельности микробовъ, какъ химическихъ агентовъ, безъ сомнѣнія, страдаетъ многими недочетами и неполнотой, но и она уже ясно показываетъ, насколько велика и разносторонняя дѣятельность микробовъ въ природѣ и какая существенная роль принадлежитъ этимъ микроскопическимъ существамъ

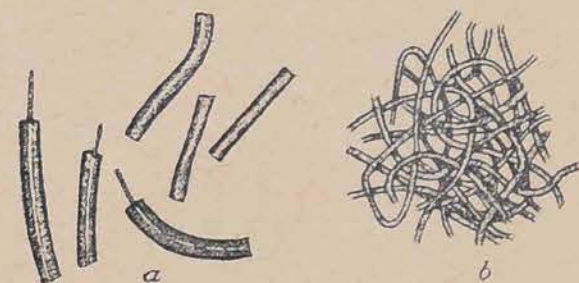


Рис. 50. *Leptothrix ochracea*. *a*—Желѣзобактеріи съ объемистыми влагалищами, изъ которыхъ выходятъ содержащаяся внутри клетки, оставляя ихъ пустыми (три пустыхъ влагалища изображено вверху); *b*—клубокъ неразвѣтвленныхъ нитей желѣзобактерій — Увелич.: *a*—370; *b*—70.

въ процессахъ, регулирующихъ гармоническое развитіе жизни на поверхности земли. Цѣлый рядъ химическихъ превращеній, лишь съ величайшимъ трудомъ вызываемыхъ въ экспериментальныхъ условіяхъ, въ природѣ, подъ вліяніемъ этихъ микроскопическихъ агентовъ, совершается чрезвычайно легко и быстро. Безъ участія микробовъ круговоротъ веществъ въ природѣ былъ бы немислимъ, и мы съ полнымъ основаніемъ должны признать, вмѣстѣ съ Pasteur'омъ, что этимъ безконечно малымъ существамъ принадлежитъ, поистинѣ, безконечно большая роль.

### Литература:

Руководства и справочники, указанные въ предыдущей главѣ.

## Отдѣлъ II.

Общее ученіе объ инфекціи и иммунитетѣ.

## ГЛАВА IV.

### И н ф е к ц і я.

*Л. А. Тарасевичъ.*

Играя огромную и, въ общемъ, благодѣтельную роль въ экономіи природы, являясь въ круговоротѣ вещества и энергии своего рода посредниками между животными и растеніями съ одной стороны и между растеніями и неорганическимъ міромъ съ другой, микробы интересуютъ представителей самыхъ различныхъ специальностей теоретическихъ и практическихъ, интересуютъ и врача, какъ біолога и гигиениста; но преимущественный интересъ для врача представляютъ микробы — производители болѣзней, т. н. патогенные, изученію которыхъ и посвящена настоящая книга.

Среди всѣхъ болѣзней, съ которыми приходится встрѣчаться человѣку, наиболѣе распространенными и губительными, а слѣдовательно, и наиболѣе важными практически являются именно т. н. инфекціонныя или заразныя.

Статистическія данныя показываютъ, что на долю инфекціонныхъ болѣзней падаетъ въ различныхъ мѣстахъ и въ разное время отъ 30% до 60% всѣхъ заболѣваній, но эти цифры необходимо еще увеличить, если принять въ соображеніе, что большое количество болѣзней, относимыхъ къ внутреннимъ, дѣтскимъ, женскимъ, нервнымъ и даже психическимъ, являются по существу инфекціонными или представляютъ собою послѣдствія таковыхъ. Такъ, напр., болѣзнь почекъ можетъ быть послѣдствіемъ скарлатины, болѣзнь сердца — слѣдовать за острымъ сочленовнымъ ревматизмомъ, желчная колика — обуславливаться брюшнымъ тифомъ, болѣзнь придатковъ матки — гонорреей или послѣродовыми инфекціями, спинная сухотка и прогрессивный параличъ суть позднія проявленія сифилиса и т. д. и т. д. Чѣмъ дальше идетъ прогрессъ медицины, тѣмъ больше расширяется область инфекціи, и можно съ полной увѣренностью утверждать, что значеніе микробовъ какъ этиологическаго момента превышаетъ значеніе всѣхъ прочихъ болѣзнетворныхъ дѣятелей вмѣстѣ взятыхъ. Ясно поэтому, что и значеніе съ ученіемъ объ инфекціи является необходимымъ и обязательнымъ для каждаго врача, какова-бы ни была его специальность.

Заразныя болѣзни издавна привлекали къ себѣ всеобщее вниманіе, и надъ ихъ причинами и сущностью задумывались съ тѣхъ поръ, какъ существуетъ медицина. Къ экспериментально-обоснованнымъ воззрѣніямъ на ихъ этиологію наука пришла лишь около полустолѣтія тому назадъ, но ихъ клиническая, симптоматическая характеристика была уже давно установлена и разработана въ своихъ существенныхъ чертахъ, что и позволило задолго до бактериологической эры

обособить инфекціонныя заболѣванія отъ всякаго рода другихъ. Наиболѣе существенными признаками ихъ являются: 1) заразительность, способность передаваться при непосредственномъ соприкосновеніи здоровыхъ съ больными или посредственно черезъ зараженные послѣдними предметы; 2) способность къ распространенію и умноженію: отъ одного первоначальнаго случая могутъ возникнуть сотни и тысячи подобныхъ; 3) наличность т. н. скрытаго, или инкубаціоннаго періода, выражающагося въ томъ, что припадки болѣзни никогда не развиваются непосредственно вслѣдъ за зараженіемъ, что между проникновеніемъ въ организмъ заразы и началомъ болѣзни обязательно протекаетъ нѣкоторый промежутокъ времени, обычно опредѣляемый нѣсколькими днями, изрѣдка сокращающійся до немногихъ часовъ, а иногда затягивающійся на недѣли, мѣсяцы и даже годы; все теченіе болѣзни нерѣдко характеризуется опредѣленной правильной смѣной различныхъ періодовъ, является циклическимъ; и 4) наконецъ, неповторяемость цѣлаго ряда заразныхъ болѣзней у одного и того же лица.

Болѣзни эти иногда встрѣчаются въ видѣ отдѣльныхъ, разсѣянныхъ заболѣваній—спорадически, иногда же принимаютъ массовой характеръ, поражая многихъ лицъ въ данной мѣстности, и тогда имъ даютъ названіе эпидемій, а если онѣ распространяются на цѣлыя государства и страны, то пандемій. Постоянныя для данной мѣстности формы носятъ названіе эндемическихъ. Массовыя заболѣванія у животныхъ называются эпизоотіями; отдѣльныя формы ихъ—зоонозами.

#### Историческій очеркъ.

Истинную природу заразныхъ болѣзней правильно оцѣнивали уже въ глубокой древности отдѣльные врачи, философы и поэты, высказывавшіе мысль о томъ, что причиной ихъ являются мельчайшія, и въ силу этого невидимыя, животныя, которыя, проникая въ организмъ, вызываютъ тяжелыя заболѣванія. За отсутствіемъ возможности подтвердить это мнѣніе фактическими доказательствами, оно не могло утвердиться и встрѣтить общее признаніе, но тѣмъ не менѣе въ теченіе всего т. н. Гипократоваго или чисто клиническаго періода исторіи медицины, оно вновь и вновь выдвигается, пока съ открытіями Pasteur'a и Koch'a не получаетъ окончательной побѣды.

Оставляя въ сторонѣ всякаго рода ненаучныя воззрѣнія и гипотезы, согласно которымъ причина эпидемій и заразныхъ болѣзней вообще сводится къ гнѣву Божию, къ навожденію діавола, къ отравленію источниковъ и т. п., можно выдѣлить во взглядахъ на этиологию два теченія—ученіе о миазмѣ и о контагіи. Подъ миазмой понималось нѣкоторое болѣзнетворное начало, отличающееся летучестью, заключающееся въ воздухѣ и съ нимъ проникающее въ организмъ, причемъ относительно происхожденія и природы этого начала мнѣнія были весьма различны. Въ связи съ этимъ ученіемъ находятся и представленія о *constitutio epidemica* (*Genius epidemicus*), т. е. о связи эпидемій съ различными климатическими условіями и вліяніями. Наряду съ этимъ также уже въ глубокой древности (Библия, Законы Моисея) оцѣнено было и значеніе контагія, т. е. передачи заразы

путемъ соприкосновенія отъ больного къ здоровому. Наиболѣе полное и совершенное выраженіе ученіе о контагіи нашло въ сочиненіяхъ Fracastor'a (XVI в.), который распредѣлилъ даже всѣ возможные способы зараженія на 3 категоріи: *per contactum*, т. е. чрезъ непосредственное соприкосновеніе; *per fomitem*, т. е. черезъ предметъ, бывшій въ соприкосновеніи съ больнымъ, и *per distans*,—на разстояніи, т. е. когда зараза передается черезъ воздухъ. Эта работа, однако, не уничтожила ученія о миазмахъ, такъ что и послѣ Fracastor'a заразные болѣзни подраздѣлялись на контагіозныя, примѣромъ которыхъ могутъ служить сифилисъ, гоноррея и др., и миазматическія, какъ малярія, при которыхъ зараженіе не передается отъ человѣка къ человѣку, а вносится изъ внѣшняго міра, гдѣ оно или беретъ свое начало или же, если и попадаетъ туда изъ больного организма, то претерпѣваетъ въ этомъ внѣшнемъ мірѣ извѣстный процессъ созрѣванія, безъ котораго оно не дѣйствительно (Pettenkofer). Нѣкоторые выдѣляли еще группу болѣзней контагіозно-миазматическихъ, гдѣ возможны оба вышеуказанныхъ способа зараженія (холера, брюшной тифъ). Подраздѣленіе это сохраняется отчасти, по традиціи, и въ настоящее время, но оно уже утратило свое значеніе и замѣнилось широко и въ многихъ случаяхъ точно разработаннымъ ученіемъ о путяхъ распространенія различныхъ заразныхъ началъ въ связи съ ихъ биологическими свойствами.

И въ томъ и въ другомъ случаѣ—и при миазмѣ, и при контагіи—дѣло могло идти о различныхъ производящихъ началахъ, которыя мыслимы въ двухъ видахъ—разнаго рода не живыя тѣла, газы, яды, ферменты, или же живыя существа. Правильнымъ оказалось именно послѣднее ученіе, т. н. *pathologia animata*, но и представленія о роли ядовъ и ферментовъ заключали въ себѣ зерно истины—достаточно обратить вниманіе на выясненное теперь значеніе этого рода веществъ въ инфекціонныхъ процессахъ.

Въ историческомъ очеркѣ микробиологіи указаны главнѣйшіе фазисы развитія этой отрасли науки, съ которой непосредственно связано и ученіе о *contagium vivum*. Надо къ этому прибавить, что торжество послѣдняго подготовлялось съ разныхъ сторонъ и что помимо отдѣльныхъ гениальныхъ предшественниковъ, встрѣчавшихся и раньше, какъ напр. Fracastor (XVI в.), съ начала XIX ст. цѣлый рядъ ученыхъ, какъ французскій сельскій врачъ Jean Hamon, знаменитый анатомъ Henle, такой клиницистъ, какъ Trousseau и др. выдвигали и развивали ученіе о живой, специфической причинѣ заразныхъ заболѣваній съ поражающей проникательностью, ясностью и точностью. Окончательное утвержденіе современнаго ученія объ инфекціи принадлежитъ Pasteur'у и Koch'у. Перваго по справедливости слѣдуетъ считать не только отцомъ бактериологіи, но и преобразователемъ всей медицины, введшимъ въ нее этиологическое направленіе и

превратившимъ ее изъ науки наблюдательной въ опытную. Рѣшивши вопросъ о микробной природѣ броженій, молочнаго, маслянаго, уксуснаго, и о специфическомъ ихъ характерѣ (онъ показалъ, что для каждой формы броженія есть свой опредѣленный микробъ); доказавши отсутствіе самопроизвольнаго зарожденія и утвердивши окончательно положеніе *omne vivum ex vivo*, онъ нашелъ затѣмъ живыхъ возбудителей болѣзней пива и вина и способы леченія ихъ, установилъ причину и весь ходъ развитія особой формы заболѣванія шелковичныхъ червей, т. н. пембрины, которая и является первой заразной болѣзью точно и всесторонне изученной; описалъ нѣсколькихъ микробовъ, возбудителей болѣзней у человѣка, и, наконецъ, ввелъ новые специфическіе способы предупрежденія и леченія болѣзней, вакцинацію и прививки противъ сибирской язвы, куриной холеры, леченіе бѣшенства и т. д. Вслѣдъ за нимъ Robert Koch завершилъ циклъ работъ о сибирской язвѣ, началъ Davain'омъ, ввелъ твердые питательныя среды для культуръ, усовершенствовалъ микроскопическую технику, примѣнивши оптическія усовершенствованія Abbé и микрофотографію, открылъ возбудителей туберкулеза, холеры, добылъ туберкулинъ и установилъ схему требованій, которыя должны быть выполнены, чтобы признать съ несомнѣнностью того или иного микроба специфическимъ возбудителемъ данной болѣзни.—Т. н. Коховская триада, положенія которой были ранѣе логически установлены Henle, гласитъ, что специфическій микробъ долженъ быть обнаруженъ во всѣхъ случаяхъ данной болѣзни и не встрѣчаться при другихъ болѣзняхъ и у здоровыхъ; что онъ долженъ быть выращенъ внѣ организма на питательныхъ средахъ, полученъ и изученъ въ чистой культурѣ, т. е. безъ примѣси другихъ микробовъ; что чистая разводка у здороваго животнаго должна вызвать при соответственномъ способѣ введенія заболѣваніе одинаковое или во всякомъ случаѣ близкое съ тѣмъ, какое наблюдалось у животнаго или человѣка, отъ которыхъ эта культура выдѣлена. Для цѣлаго ряда болѣзней, какъ напр. для туберкулеза, сибирской язвы, дифтеріи и др., эта триада удовлетворена полностью. Въ другихъ случаяхъ несовершенство нашихъ методовъ изслѣдованія, отсутствіе соответственныхъ реактивовъ или нѣкоторыя особенности микроба, какъ, напримѣръ, неспособность развиваться въ организмѣ животныхъ или на питательныхъ средахъ, создаютъ пробѣлы относительно второго или третьяго требованія; тѣмъ съ большею строгостью необходимо выполнить остающіяся и тѣмъ осторожнѣе надо быть въ своихъ заключеніяхъ. Работы Koch'a и Sohn'a повели также къ утвержденію закона специфичности, согласно которому каждый микробъ представляетъ собой строго опредѣленный видъ, и переходъ одного вида въ другой невозможенъ (см. стр. 3). Каждая болѣзнь вызывается только однимъ опредѣленнымъ микробомъ, и, наоборотъ, данный микробъ вызываетъ только одну опредѣленную болѣзнь несмотря

на разнообразіи клиническихъ картинъ. Изъ другихъ ученыхъ, наиболѣе способствовали успѣхамъ медицинской микробиологіи: И. И. Мечниковъ, который ввелъ въ патологию сравнительный методъ, давшій столь блестящіе результаты въ областяхъ анатоміи и эмбриологіи, въ частности въ рукахъ его и А. О. Ковалевскаго, открылъ фагоцитозъ и создалъ фагоцитарную теорію иммунитета; Ehrlich, разработавшій въ своей теоріи боковыхъ цѣпей химическую сторону ученія о невосприимчивости и новую отрасль терапіи—химиотерапію; Behring, нашедшій антитоксины и положившій начало серотерапіи; Roux, главный сотрудникъ Pasteur'a, открывшій затѣмъ вмѣстѣ съ Yersin'омъ дифтерійный токсинъ и способствовавшій практическому примѣненію противодифтерійной сыворотки; Laveran, открывшій возбудителя малярии, Löffler и Weigert, усовершенствовавшіе бактериологическую технику, и рядъ другихъ. Несмотря на огромное количество изслѣдователей и изслѣдованій, для цѣлага ряда несомнѣнно заразныхъ заболѣваній до сихъ поръ не удалось еще найти возбудителей; таковы оспа, скарлатина, корь, бѣшенство, сыпной тифъ и др. Въ этомъ надо винить прежде всего несовершенство нашихъ способовъ изслѣдованія; въ самомъ дѣлѣ, съ ихъ улучшеніемъ, съ введеніемъ новыхъ методовъ окраски, болѣе сильныхъ микроскоповъ и т. п., число неизвѣстныхъ микробовъ уменьшается; только недавно, напримѣръ, открытъ возбудитель сифилиса Schaudinn'ымъ, труды котораго много способствовали развитію протозоологіи, развившейся теперь въ большую самостоятельную дисциплину. Затѣмъ, нѣкоторые микробы отличаются слишкомъ малою величиной и не могутъ быть видимы ни при какихъ увеличеніяхъ; такіе мельчайшіе или невидимые микробы доказаны для воспаленія легкихъ (peripneumonia) у рогатаго скота (Roux и Borrel), для ящура (Löffler) и др. Открытіе другихъ пока неизвѣстныхъ еще микробовъ, конечно, только вопросъ времени.

Параллельно съ открытіями въ области чистой науки шли и практическія приложенія. Напомнимъ между прочимъ, что примѣненіе открытій Pasteur'a въ областяхъ винодѣлія, шелководства и т. д. съ избыткомъ возвратило Франціи ущербъ, нанесенный 5 миллиардной контрибуціей. Выше уже были упомянуты серо- и химиотерапія, специфическія прививки и т. д. Къ нимъ необходимо добавить введенную Lister'омъ непосредственно вслѣдъ за работами Pasteur'a о броженіяхъ и ранѣе окончательнаго утвержденія микробной теоріи заразныхъ болѣзней—антисептику съ ея огромнымъ вліяніемъ на все отрасли хирургіи и акушерства, асептику, цѣлесообразную постановку дѣла дезинфекціи и изоляціи, разработку рациональныхъ приѣмовъ предупрежденія заразныхъ заболѣваній, оздоровленія жилыхъ мѣстъ и т. д., и т. д. Едва ли можно указать другую какую либо область знанія, въ которой практическіе результаты столь быстро и столь широко вознаграждали бы научную работу.

### Патогенезъ инфекціонныхъ заболѣваній. Микробные яды.

До Pasteur'a и Koch'a ученіе о причинахъ болѣзней, несмотря на большое количество вполне основательныхъ наблюденій и выводовъ, стояло на шаткой почвѣ и отодвигалось на второй планъ. Открытіе болѣзнетворныхъ микробовъ дало въ руки изслѣдователямъ вполне осязаемаго, опредѣленнаго дѣятеля и открыло широкую возможность опытнаго изслѣдованія. Вліяніе произведеннаго этимъ переворота въ воззрѣніяхъ и пріемахъ изслѣдованія было огромно, и первое время привело даже большинство, не считая нѣкоторыхъ наиболѣе прозорливыхъ ученыхъ, къ переоцѣнкѣ роли микробовъ и къ несправедливому пренебреженію всѣми прочими факторами, играющими роль въ патологическихъ процессахъ. Теорія инфекціи въ этотъ первый періодъ бактериологіи могла быть сведена къ простому уравненію: микробъ + организмъ = заболѣванію, такъ какъ проникновеніе микроба, т. е. зараженіе считалось не только необходимой, но и достаточной причиной для развитія болѣзни. Объясняется такой взглядъ отчасти тѣмъ, что въ условіяхъ опыта на животныхъ, когда микробы вносятся въ организмъ сразу въ значительныхъ количествахъ и при посредствѣ такихъ грубо повреждающихъ пріемовъ, какъ впрыскиваніе подъ кожу, въ кровь, въ брюшину и т. п., зараженіе, дѣйствительно, почти обязательно вызываетъ заболѣваніе. Переносъ результаты подобныхъ опытовъ непосредственно къ толкованію происхожденія заразныхъ заболѣваній человѣка и животныхъ, дѣлали, конечно, грубую ошибку, которую одинъ изъ противниковъ увлеченій перваго періода бактериологіи Rosenbach мѣтко подчеркнул, сказавши, что бактериологи занимаются „nicht mit Infectiouskrankheiten, sondern mit Injectionskrankheiten“.

Мало по малу, однако, накопленіе новыхъ фактовъ, среди которыхъ особенное значеніе имѣло нахожденіе болѣзнетворныхъ микробовъ у здоровыхъ людей, убѣдило, что одного присутствія названныхъ микробовъ еще недостаточно, чтобы вызвать заболѣваніе, и привело къ тому, что первоначальные упрощенные взгляды были оставлены и замѣнены другими болѣе соответствующими дѣйствительнымъ отношеніямъ. Періодъ „чисто микробной“ патологіи смѣняется періодомъ патологіи „кѣльно-микробной“ (Carnot), когда въ расчетъ принимаются не только микроорганизмъ съ его свойствами, но и макроорганизмъ, и въ настоящее время мы знаемъ, что наступленіе, ходъ и исходъ заболѣванія въ каждомъ отдѣльномъ случаѣ опредѣляются извѣстнымъ взаимоотношеніемъ или, правильнѣе, ходомъ борьбы между организмомъ и заражающими его микробами въ связи съ совокупностью условій, при которыхъ они приходятъ въ соприкосновеніе; прежняя слишкомъ сокращенная формула принимаетъ новый видъ:

$$\frac{O \text{ (организмъ)}}{M \text{ (микробъ)}} + S \text{ (сумма внѣшнихъ условій)} = J \text{ (соответствующій инфекціонный процессъ)}. \text{ Иначе говоря, каждое инфекціонное заболѣ-}$$

ваніе представляетъ собою функцію 3-хъ переменныхъ (Müller), изъ коихъ одна—внѣшнія условія—независима, а обѣ другія—микробъ и организмъ—измѣняются въ зависимости отъ колебаній первой.

Отдѣлить совершенно при оцѣнкѣ какого-либо процесса свойства и роль микроба отъ свойствъ и роли организма невозможно, тѣмъ болѣе, что они въ значительной степени опредѣляютъ другъ друга и являются соотносительными, а не абсолютными. Каждая болѣзнь представляетъ собою результатъ синтеза цѣлаго огромнаго ряда условій, но изучать и изслѣдовать ихъ сразу во всей сложности—невозможно; необходимо идти аналитическимъ путемъ, разсматривая и изслѣдуя каждый факторъ въ отдѣльности, вслѣдствіе чего и здѣсь дѣятельность микробовъ и реакціи организмовъ будутъ точно также излагаемы отдѣльно.

Какъ уже было указано выше, представленіе о заразныхъ заболѣваніяхъ установилось задолго до бактериологической эры, да и въ настоящее время существуетъ большое количество заболѣваній, которыя мы, не колеблясь, причисляемъ къ инфекціоннымъ, хотя возбудители ихъ намъ и неизвѣстны,—таковы напр. оспа, скарлатина, корь и цѣлый рядъ другихъ. Мало того, и по отношенію ко всѣмъ тѣмъ болѣзнямъ, возбудители которыхъ уже открыты, мы обращаемся къ поискамъ за микробомъ, т. е. за невидимой причиной, лишь послѣ того, какъ инфекціонный характеръ заболѣванія установленъ на основаніи нѣкоторыхъ внѣшнихъ, видимыхъ или уловимыхъ признаковъ; въ каждомъ отдѣльномъ случаѣ порядокъ изслѣдованія въ извѣстной мѣрѣ отвѣчаетъ порядку историческаго развитія науки и вмѣстѣ съ тѣмъ логическому порядку отправленія отъ видимаго, извѣстнаго—къ неизвѣстному. Каковы же главнѣйшіе клиническіе признаки заразныхъ заболѣваній, какова ихъ общая клиническая и анатомическая характеристика? И возможна ли, вообще, таковая при огромномъ разнообразіи заразныхъ формъ?

Патологія отвѣчаетъ на этотъ вопросъ утвердительно и помимо уже перечисленныхъ вначалѣ признаковъ (заразительность, наличность инкубации и т. д.), даетъ намъ указаніе на лихорадку и на воспаленіе, которыя порознь или въ совокупности и характеризуютъ активный инфекціонный процессъ заставляютъ насъ заподозрить инфекцію и искать производящаго ее микроба. Первая является выраженіемъ общей, второе—мѣстной реакціи организма на проникновеніе заразнаго начала. Если лихорадка и воспаленіе возможны и помимо инфекціи, то лишь въ сравнительно рѣдкихъ случаяхъ, причѣмъ производящая причина, особенно по отношенію къ воспаленіямъ, болѣею частью является очевидной (ожогъ, отмороженіе etc.) или легко можетъ быть установлена, а затѣмъ самый характеръ и теченіе не инфекціонныхъ, т. н. асептическихъ лихорадокъ и воспаленій представляютъ рядъ особенностей, позволяющихъ установить распознаваніе. Поэтому то, еще со временъ Гиппократова заразные болѣзни нерѣдко такъ и называются лихорадками. Отождествлять эти два понятія, однако, нельзя, такъ какъ, помимо упомянутыхъ уже асептическихъ лихорадокъ, этому противорѣчило-бы то обстоятельство, что весьма нерѣдко инфекціи, особенно хроническія, какъ напр. туберкулёзъ, сифилисъ и др., могутъ протекать безлихорадочно въ теченіе долгихъ періодовъ.

Характеръ лихорадки, ея типъ (постоянная, перемежающаяся) обуславливается біологическими особенностями микроба, какъ это удалось показать напр. для малярии (см. соотв. главу), и во всякомъ случаѣ позволяетъ нерѣдко

дѣлать цѣнныя діагностическія заключенія. Если, однако, связь между лихорадкой и присутствіемъ микробовъ въ организмѣ является несомнѣнной, то въ вопросахъ о механизмѣ (патогенезѣ) лихорадки, о ея значеніи для организма и т. д., далеко не все еще выяснено. Нельзя, напр., съ увѣренностью сказать, поскольку и въ какой мѣрѣ въ нарушеніи терморегуляціи играютъ роль продукты секреціи микробовъ, продукты распада ихъ тѣлъ, или продукты распада клѣтокъ организма. Одно время думали, что существуетъ одно лишь вызывающее лихорадку (пирогенное) вещество, но мнѣніе это не выдерживаетъ критики уже въ силу огромнаго разнообразія лихорадокъ. Что касается значенія лихорадочнаго повышенія  $T^{\circ}$ , то долгое время его рассматривали, какъ вредное для организма, затѣмъ съ не меньшей рѣшительностью стали приписывать ему защитительную роль, основываясь на опытахъ съ теченіемъ инфекцій у перегрѣтыхъ животныхъ (Вальтеръ, Rovighi). Это послѣднее мнѣніе, несомнѣнно, ближе къ истинѣ, и лихорадку можно рассматривать, если не какъ защитительную реакцію, то какъ показатель совершающихся въ организмѣ защитительныхъ процессовъ — воспаленій, производства т. н. противотѣль и т. д. Въ этомъ смыслѣ говоритъ и тяжелое теченіе инфекцій, протекающихъ при пониженной температурѣ, съ т. н. гипотерміей.

Въ лихорадкѣ, особенно инфекціонной, дѣло не ограничивается нарушеніемъ терморегуляціи, и почти все органы и системы въ той или иной мѣрѣ вовлекаются въ страданіе: нервная система, железы, аппаратъ дыханія, кровообращенія, пищеваренія, выдѣлительный и т. д. Среди различныхъ симптомовъ необходимо особенно упомянуть со стороны крови и кровеносныхъ органовъ т. н. лейкоцитозъ, увеличеніе количества бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ, по преимуществу многоядерныхъ (уменьшеніе ихъ — гиполькоцитозъ, подобно гипотерміи имѣетъ плохое прогностическое значеніе), большую или меньшую степень анеміи, и припуханіе селезенки.

Патолого-гистологическія измѣненія при инфекціяхъ сводятся ко всякаго рода перерожденіямъ, особенно въ паренхиматозныхъ органахъ, и къ реактивному воспалительному процессу во всехъ его видахъ и формахъ \*).

Чѣмъ-же вызываются клиническіе припадки и анатомическія измѣненія, наблюдаемые при инфекціяхъ? Въ чемъ заключается вредность микроба? Одно время думали, что микробы дѣйствуютъ механически, развиваясь въ большихъ количествахъ и производя давленіе на клѣтки и сосуды, или закупоривая послѣдніе. Оказалось, однако, что такого рода механическое воздѣйствіе или вовсе не имѣетъ мѣста, какъ напр. при дифтеріи, когда микробы, оставаясь лишь на пораженныхъ мѣстахъ слизистой оболочки, никакого давленія на клѣтки или сосуды оказать не могутъ, — или же лишь въ ничтожныхъ размѣрахъ. Только въ исключительныхъ случаяхъ, какъ при злокачественныхъ формахъ тропической маляріи, когда капилляры мозга биткомъ набиты паразитами, и при нѣкоторыхъ формахъ сибирской язвы извѣстная роль можетъ быть приписана и механическому моменту. Думали также, что бактеріи, нуждаясь въ пищѣ и

\*) За подробностями надо обратиться къ руководствамъ общей патологіи, патологической анатоміи и инфекціонныхъ заболѣваній. Отдѣльные, имѣющіе особенно важное теоретическое или практическое значеніе, вопросы изложены ниже въ соответственныхъ главахъ настоящей книги.

въ кислородѣ (аэробы), отнимаютъ ихъ у тканей и тѣмъ вызываютъ заболѣванія — но и это предположеніе при ближайшемъ разсмотрѣніи оказалось неправильнымъ и несоответствующимъ фактамъ. И въ настоящее время все, особенно общія, явленія инфекціи приписываются вредному, ядовитому дѣйствію химическихъ веществъ, выдѣляемыхъ микробами въ окружающую среду, или попадающихъ въ нее послѣ смерти и распада микробовъ.

Всякая инфекція въ конечномъ счетѣ сводится къ интоксикаціи (Behring) съ той разницей, что при интоксикаціи для того, чтобы вызвать болѣзненные припадки и смерть, надо все потребное количество яда ввести въ тѣло извнѣ, а при инфекціи въ него попадаетъ обычно лишь ничтожное количество микробовъ, которые сами по себѣ не способны отравить его, но которые въ немъ размножаются, что, конечно, ведетъ и къ увеличенію количества образуемыхъ ими ядовъ. При отсутствіи способности къ жизни и размноженію въ организмѣ, случайно попадающіе въ него микробы гибнутъ, не вызывая болѣзненныхъ припадковъ.

Впервые существованіе микробныхъ ядовъ, обладающихъ способностью вызывать явленія, сходныя съ тѣми, которыя наблюдаются при инфекціи живыми микробами, было на опытѣ показано Pasteur'омъ (1880 г.), который послѣ выпрыскиванія фильтрата культуръ куриной холеры наблюдалъ ту же картину, что и при этой болѣзни. Но прежде, чѣмъ вопросъ объ этихъ ядахъ, токсинахъ, былъ поставленъ на твердую почву Roux и Yersin'омъ, прошло около 10 лѣтъ, въ теченіе которыхъ было описано очень большое количество ядовитыхъ веществъ, полученныхъ изъ культуръ микробовъ и изъ ихъ тѣлъ различными способами; все они, какъ оказалось при ближайшемъ изслѣдованіи, не представляютъ собой тѣхъ веществъ, которымъ должна быть приписана существенная роль въ инфекціонномъ процессѣ. Таковы, напр., токсины Brieger'a, вещества съ характеромъ алкалоидовъ, аналогичныя птомаинамъ и лейкомаинамъ, бактериопротеины Buchner'a и т. д. Послѣдніе представляютъ, впрочемъ, интересъ по своему гноеродному дѣйствію. Buchner показалъ, что выпрыскиваніе убитыхъ культуръ ведетъ къ образованію гноиниковъ, а затѣмъ путемъ специальной обработки извлекъ изъ микробныхъ тѣлъ гноеродныя (гногенныя) вещества, которыя и назвалъ бактериопротеинами. Отличаются они, между прочимъ, большою устойчивостью къ нагреванію, такъ что не разрушаются даже отъ  $120^{\circ}$  въ теченіе часа. Гноеродный эффектъ ихъ зависитъ отъ положительнаго химіотактического дѣйствія на лейкоциты. Такіе бактериопротеины присущи всемъ микробамъ, какъ патогеннымъ, такъ и не патогеннымъ, такъ что выпрыскиваніе убитыхъ культуръ сапрофитовъ точно также можетъ вызвать гноеніе. Отсюда, между прочимъ, Buchner сдѣлалъ заключеніе, что гноенія вызываются не присутствіемъ живыхъ микробовъ, а именно тѣмъ, что большая или меньшая часть ихъ



погибаетъ въ организмѣ, и освобождаются бактериопротеины. Слѣдуетъ замѣтить, что всякій вообще мертвый бѣлокъ чужого вида обладаетъ положительно химіотактическими свойствами, т. е. извѣстнымъ погеннымъ дѣйствіемъ\*).

Въ 1889 году Roux и Yersin показали, что свободные отъ бактерійныхъ тѣлъ фильтраты бульонныхъ культур *дифтерійнаго бацилла* вызываютъ у животныхъ картину дифтерійнаго отравленія и въ частности дифтерійные параличи. Вскорѣ затѣмъ Knud Faber'омъ и Kitasato былъ открытъ токсинъ *столбнячной палочки*. Картина болѣзни при этихъ двухъ формахъ, причина тяжелыхъ симптомовъ и смерти, вызываемой небольшимъ количествомъ микробовъ, гнѣздящихся въ одномъ небольшомъ участкѣ организма, на миндалинахъ или въ какой либо небольшой ранѣ, стала теперь понятна. Вниманіе ученыхъ направилось въ сторону отысканія новыхъ токсиновъ, существованіе которыхъ было предположено у всѣхъ патогенныхъ микробовъ, и изученія ихъ свойствъ; произведено было огромное количество работъ, но результаты ихъ далеко не оправдали надеждъ. Токсины, подобные двумъ вышеназваннымъ, были найдены еще лишь у *палочки ботулизма*, а затѣмъ, въ меньшей мѣрѣ и не столь типичные, у *дизентерійнаго микроба* и нѣсколькихъ другихъ. Тѣмъ заболѣваніямъ, при которыхъ такіе токсины получены, дали названіе токсическихъ инфекцій, а микробамъ, ихъ производящимъ, токсическимъ микробовъ.

Неудачей окончились и попытки опредѣлить природу токсиновъ, которые и до сихъ поръ извѣстны намъ не какъ опредѣленные вещества, а какъ свойства. Ихъ главнѣйшая біологическая характеристика сводится къ слѣдующему: 1) они вызываютъ отравленіе и смерть животныхъ при явленіяхъ соответствующихъ данной инфекции, т. е. обладаютъ специфичностью дѣйствія; 2) они въ противоположность обыкновеннымъ химическимъ ядамъ, напр. HCN, ядовитой для всѣхъ живыхъ существъ, обнаруживаютъ чрезвычайно различное отношеніе къ разнымъ видамъ животныхъ—напр., столь сильно дѣйствующій на человѣка и теплокровныхъ тетанотоксинъ совершенно безвреденъ для крокодила или лягушки—специфичность отношеній; 3) обладаютъ чрезвычайной энергіей дѣйствія, убивая животныхъ въ дозахъ положительно гомеопатическаго характера; такъ, напр., 1 куб. сант. бульона, заключающаго столбнячный токсинъ, можно убить 100,000 мышей. Высушивши этотъ бульонъ, мы получимъ 0,04 сухого остатка, причемъ на долю органическаго вещества прійдется всего 0,025. Сдѣлавши допущеніе, что все это вещество представляетъ собою токсинъ, мы увидимъ, что

\*) Подробнѣе о нагноеніи см. въ главѣ о гноеродныхъ микробахъ (пр. В. А. Юревичъ).

смертельная доза для мыши = 0,000.000.25 гр., но принимая во вниманіе, что сухой остатокъ заключаетъ и вещества, входящія въ составъ бульона, можно думать, что на долю активного начала не прійдется больше  $\frac{1}{100}$ —доза, слѣдовательно становится еще меньше. 4) для нихъ обязательна наличность инкубационнаго періода: бактерійные токсины никогда не дѣйствуютъ молниеносно (относительно описаннаго въ послѣднее время Kraus'омъ холернаго токсина вопросъ еще не вполне выясненъ) подобно нѣкоторымъ ядамъ опредѣленнаго химическаго состава (алкалоиды, HCN и т. п.), между ихъ введеніемъ въ организмъ и наступленіемъ болѣзненныхъ припадковъ всегда проходитъ нѣкоторый промежутокъ времени—отъ нѣсколькихъ часовъ до нѣсколькихъ дней и даже недѣль (такъ назыв., поздніе дифтерійные параличи). Періодъ этотъ, различный для разныхъ токсиновъ, мѣняется зависимо отъ дозы, уменьшаясь съ ея увеличеніемъ, отъ пути введенія въ организмъ—онъ меньше при введеніи въ кровь и въ нервныя центры, отъ величины животнаго—онъ короче у мелкихъ животныхъ и т. п., но уничтожить его совершенно, превзойти извѣстный *минимумъ*, измѣряемый все-таки нѣсколькими часами, нельзя; 5) наконецъ, токсины обладаютъ способностью при извѣстныхъ условіяхъ вести къ образованію въ организмѣ антитоксиновъ, т. е. специфическихъ веществъ, обладающихъ способностью дѣйствовать на соответственный токсинъ, нейтрализуя его токсичность. Они относятся, слѣдовательно, по принятой теперь терминологіи къ антигенамъ, т. е. тѣламъ, способнымъ вызывать образованіе противотѣль\*).

Ихъ физико-химическая характеристика сводится: 1) къ легкой разрушаемости различными физическими и химическими дѣятелями—нагрѣваніемъ до 60°, кислотами, щелочами, свѣтомъ, электричествомъ и т. д.—къ т. н. лабильности; 2) къ растворимости въ водѣ и глицеринѣ; 3) къ осаждаемости спиртомъ, солями тяжелыхъ металловъ,  $(NH_4)_2S$ , и къ увлекаемости изъ растворовъ всякаго рода аморфными осадками. Они медленно диффундируютъ черезъ животныя перепонки, не чувствительны къ хлороформу и къ эфиру, но разрушаются пищеварительными ферментами. Въ чистомъ видѣ не получены. Составъ ихъ неизвѣстенъ. Надо думать, что они представляютъ собою бѣлковыя или близкія къ бѣлкамъ вещества, за что говорить между прочимъ и разрушаемость пищеварительными ферментами. Вышеуказанныя свойства указываютъ на существованіе большого сходства и близости между токсинами и ферментами, на что указали уже Roux и Yersin; пока, однако, доказать тождество ихъ не

\*) Наряду съ бактерійными токсинами извѣстны еще и другія тѣла растительнаго и животнаго происхожденія, обладающія такими-же свойствами, но такъ какъ вопросу о токсинахъ и антитоксинахъ посвящена далѣе особая глава, то мы здѣсь ограничиваемся лишь самой краткой характеристикой, необходимой для дальнѣйшаго изложенія.

удалось, такъ какъ не удалось найти при дѣйстви токсиновъ образованія такихъ продуктовъ, которые характеризуютъ ферменты, и рѣшеніе этого вопроса принадлежитъ будущему.

Токсины, обладающіе вышеописанными свойствами, и представляющіе собою продуктъ секреціи микробовъ въ окружающую среду, т. н. фильтратъ-токсины, секретъ-токсины или экто-токсины, были найдены, какъ уже было сказано, лишь у нѣсколькихъ микробовъ. То, что въ другихъ случаяхъ они не получены въ искусственныхъ средахъ внѣ организма, еще не доказываетъ, что они не образуются и внутри организма при инфекціи. Наоборотъ, то обстоятельство, что незначительныя измѣненія среды могутъ рѣзко вліять на токсинообразовательную способность, измѣняя ее въ сотни и тысячи разъ, заставляетъ скорѣе предполагать, что неполученіе токсиновъ, по крайней мѣрѣ въ нѣкоторыхъ случаяхъ, зависитъ отъ несовершенства техники. Тѣмъ не менѣе, неудачи на этомъ пути заставили искать другихъ ядовъ, и вслѣдъ за указаніями Straus'a, Mafucci, Гамалѣя и др., на ядовитость микробныхъ тѣлъ, Pfeiffer'омъ было разработано цѣлое ученіе объ эндотоксинахъ, или ядахъ, заключающихся въ самихъ тѣлахъ микробовъ, тѣсно связанныхъ съ ними и освобождающихся, т. е. выщелачивающихся во внѣшнюю среду, въ организмъ или въ пробирку, лишь по смерти микроба. Эндотоксины отличаются отъ эктотоксиновъ не только въ этомъ отношеніи, а и въ цѣломъ рядѣ другихъ: энергія дѣйствія ихъ не столь велика, и — что особенно важно — при ихъ посредствѣ не удается получить такихъ нейтрализующихъ ядовитое дѣйствіе противотѣлъ, какъ съ токсинами. Вопросъ объ антиэндотоксинахъ стоитъ далеко не такъ опредѣленно, какъ съ антитоксинами.

Эндотоксины найдены у холернаго вибриона, у тифозной палочки и у цѣлаго ряда другихъ — ихъ намъ извѣстно больше, нежели токсиновъ. Въ началѣ въ качествѣ эндотоксиновъ пользовались просто тѣлами микробовъ, убитыхъ нагрѣваніемъ до 60° въ теченіе часа, или же  $\text{HCl}$ , эфиромъ и т. п., освобожденными отъ среды, въ которой они находились (чтобы не осложнять опытовъ возможнымъ присутствіемъ различныхъ микробныхъ ферментовъ, продуктовъ жизнедѣятельности и т. д.), но затѣмъ были сдѣланы попытки полученія ихъ въ чистомъ видѣ, особенно послѣ открытія Е. Buchner'омъ зимазы (см. стр. 43). Такъ получены были съ помощью того-же Buchner'овскаго пресса различныя бактериоплазмы (эндотоксины), а затѣмъ другіе изслѣдователи предложили и новыя способы полученія свободныхъ эндотоксиновъ: замораживаніе бактериальныхъ тѣлъ жидкимъ воздухомъ въ особомъ приборѣ съ послѣдующимъ растираніемъ ихъ (Macfadyen), растираніе ихъ съ  $\text{NaCl}$  и послѣдующее раствореніе водою (Безрѣдка) и т. д. Кромѣ того, извѣстны еще отличающіеся нѣкоторыми особенностями яды туберкулезной и сальной палочекъ, туберкулинъ и

маллеинъ, которые близко стоятъ къ эндотоксинамъ, представляя смѣсь ихъ, протеиновъ, быть можетъ эктотоксиновъ и т. д., (см. соответствующія главы спец. части).

Послѣ открытія эндотоксиновъ, Pfeiffer и его школа (Радзиевскій), построили цѣлую теорію или законъ инфекціи, согласно которому вся суть дѣла заключается въ эндотоксинахъ, что опасно, главнымъ образомъ, гибель микробовъ (ихъ размноженіе имѣетъ значеніе лишь какъ подготовительный факторъ), которая обуславливается исключительно растворяющимъ дѣйствіемъ соковъ организма. Не говоря уже о томъ, что наряду съ эндотоксинами вполне возможно, и во многихъ случаяхъ вполне вѣроятно и участіе токсиновъ, на что въ послѣднее время появляется все больше указаній, теорія эта грѣшитъ тѣмъ, что она совершенно не считается съ клѣточной реакціей организма, съ фагоцитозомъ, а потому она не выдержала критики фактовъ, и, какъ исключительная и всеобщая теорія инфекціи, въ настоящее время оставлена.

Такимъ образомъ, помимо неспецифическихъ птомаиновъ и бактериопротеиновъ, въ настоящее время намъ извѣстны у микробовъ какъ внутри-, такъ и внѣклеточные яды специфическаго характера, т. е. дающіе картину соответственнаго заболѣванія, а слѣдовательно, и играющіе существенную роль при инфекціонныхъ процессахъ. Яды эти способны оказывать дѣйствіе на самые различныя органы и ткани человѣческаго тѣла, сообразно съ чѣмъ имъ и даютъ названіе невротоксиновъ (наиболѣе часты и наиболѣе важны въ болѣзненномъ процессѣ), нефротоксиновъ (яды дѣйствующіе на почки), гемотоксиновъ и т. д. Изъ послѣднихъ заслуживаютъ особаго вниманія открытый Van-de-Velde у стафилококка лейкоцидинъ, токсинъ, убивающій бѣлые кровяные шарики, и описанные въ послѣднее время у цѣлаго ряда микробовъ яды, растворяющіе красныя кровяныя тѣльца, — т. н. бактериальные гемолизины. Нѣкоторыя бактериальныя токсины заключаютъ въ себѣ различныя элементы; такъ, напр., въ тетанотоксинѣ есть и тетаноспазминъ — невротоксинъ, дѣйствующій на нервную систему и вызывающій судороги, и тетанолизинъ — ядъ, растворяющій красныя кровяныя тѣльца.

Слѣдовательно, поскольку дѣло касается микробовъ, ихъ способность вызывать заболѣваніе и смерть человѣка, животныхъ и растений зависитъ отъ двухъ моментовъ: 1) отъ способности жить и размножаться въ живомъ организмѣ и 2) отъ способности вырабатывать ядовитыя для него вещества. Совокупность этихъ двухъ свойствъ и составляетъ то, что называется патогенностью или вирулентностью микроба. И съ этой точки зрѣнія всѣхъ микробовъ можно раздѣлить на сапрофитовъ, совершенно неспособныхъ жить внутри живого организма, и паразитовъ или патогенныхъ, причемъ эти послѣдніе могутъ быть паразитами обязательными, т. е. совершенно неспособными жить внѣ живого организма, или же факультативными, т. е. приспособленными, помимо жизни въ организмѣ, также къ размноженію или, по крайней мѣрѣ, къ длительному сохраненію и въ окружающей природѣ.

### Источники и пути распространения заразныхъ началъ. Пути проникновенія ихъ въ организмъ.

Для того, чтобы развилось заболѣваніе, необходимо, чтобы болѣзнетворный микробъ въ соответственныхъ условіяхъ попалъ въ чувствительный организмъ. Предметомъ медицинской бактериологіи и является изученіе условій распространенія и проникновенія заразныхъ началъ, патогенныхъ свойствъ микроба и чувствительности или, наоборотъ, нечувствительности организма.

Все эти вопросы имѣютъ огромное значеніе, какъ теоретическое, съ точки зрѣнія общей біологіи и физиологіи, такъ и практическое, съ точки зрѣнія борьбы съ заразными болѣзнями, лѣченія и предупрежденія ихъ, профилактики личной и общественной.

Прежде всего, естественно, стоитъ вопросъ объ источникахъ и путяхъ распространенія инфекціи.

По мѣрѣ успѣховъ бактериологіи въ этомъ отношеніи выясняется все болѣе и болѣе, что огромное большинство болѣзнетворныхъ микробовъ не находятъ для себя благоприятныхъ условій въ окружающей насъ природѣ. Они тамъ не размножаются, и лишь наиболѣе стойкіе способны болѣе или менѣе длительно сохраняться, причемъ въ этомъ случаѣ они все-таки теряютъ постепенно свою жизнеспособность и болѣзнетворныя свойства подъ влияніемъ такихъ дѣятелей, какъ солнечный свѣтъ, кислородъ воздуха, высыханіе, конкуренція сапрофитовъ и т. д., и т. д.; исключеніе составляютъ только нѣкоторые спорообразующіе, какъ напр. *палочки сибирской язвы, столбняка* и др. которыя въ формѣ споръ могутъ сохраняться неопредѣленное время, а затѣмъ, при измѣненіи условій въ благоприятную для нихъ сторону, прорастаютъ со всеми своими старыми свойствами.

Главнымъ источникомъ и производителемъ болѣзнетворныхъ микробовъ является зараженный ими животный организмъ и притомъ не только больной, какъ думали въ началѣ, но и здоровый. Въ самомъ дѣлѣ, въ настоящее время мы хорошо знаемъ, что люди и животные могутъ длительно носить на себѣ и въ себѣ, на различныхъ слизистыхъ оболочкахъ, по преимуществу на слизистыхъ пищеварительнаго тракта, различныхъ болѣзнетворныхъ микробовъ, выдѣлять ихъ и распространять заразу, оставаясь сами постоянно или лишь въ теченіе нѣкотораго времени здоровыми. Значеніе этихъ носителей микробовъ, *Vasillenträger* овъ, въ эпидемиологіи очень велико (въ соответственныхъ главахъ о брюшномъ тифѣ, холерѣ, дифтеріи и т. д. вопросъ этотъ будетъ изложенъ подробно, почему мы здѣсь на немъ болѣе не останавливаемся). Находя себѣ подходящія условія существованія, микробы размножаются въ живыхъ организмахъ въ огром-

ныхъ количествахъ и оставляютъ ихъ различными путями, причемъ могутъ, конечно, попасть въ другой организмъ, вызвать новый случай зараженія и заболѣванія и т. д. Зараженіе болѣею частью вносится въ ранѣ здоровый организмъ извне—и во всехъ этихъ случаяхъ говорятъ о гетероинфекціи, которая можетъ, какъ уже было установлено *Fracastor* омъ (см. стр. 55), совершаться и непосредственно и посредствомъ самыхъ различныхъ предметовъ и средъ. Существуетъ, однако, и нерѣдко осуществляется и другая возможность: микробъ, живущій въ томъ или другомъ организмѣ въ качествѣ *quasi* безвреднаго сапрофита, вызываетъ затѣмъ, подъ влияніемъ какого-либо измѣненія условій, заболѣваніе его. Такимъ образомъ микробо-носитель какъ бы заражается самъ у себя—получается т. н. самозараженіе или аутоинфекція.

Пути, какими зараза покидаетъ организмъ, чрезвычайно разнообразны и зависятъ отъ того, гдѣ именно, въ какихъ полостяхъ или тканяхъ локализованы микробы и какой характеръ носить обусловленный ими болѣзнетворный процессъ. Такъ, при инфекціяхъ кишечнаго канала, какъ *холера, дизентерія*, микробы оставляютъ организмъ съ испражнениями, при инфекціяхъ дыхательныхъ путей, полости рта—съ мокротой, слюною, при инфекціяхъ мочевыхъ путей—съ мочей и т. д. Если микробы находятся въ глубинѣ тканей, то они попадаютъ наружу, когда между очагомъ инфекціи и какой-либо поверхностью тѣла установится сообщеніе, какъ напр., при естественномъ или искусственномъ вскрытіи гнойниковъ или полостей, наполненныхъ экссудатами; при инфекціяхъ крови, какъ *малларія, возвратный тифъ*, микробы могутъ оставить тѣло только съ кровью, что естественно происходитъ при укусахъ сосущихъ кровь насекомыхъ и т. д.

При разнообразіи путей, которыми микробы могутъ оставлять зараженный организмъ и переноситься въ окружающей средѣ, неодинаковы, конечно, и пути, которыми они проникаютъ въ здоровый организмъ, т. н. ворота инфекціи. Таковыми могутъ быть: 1) пищеварительный каналъ, куда бактерии вносятся съ пищей и питьемъ; примѣры: *брюшной тифъ, холера, дизентерія*; 2) дыхательный трактъ во всехъ его отдѣлахъ; примѣры: *туберкулезъ, инфлюэнца, пневмонія, легочная чума* и т. д. Здѣсь зараженіе происходитъ, по преимуществу, черезъ вдыхаемый воздухъ, приносящій микробовъ въ самое легкое. Но въ этомъ случаѣ, какъ и въ предыдущемъ, возможно и послѣдовательное проникновеніе болѣзнетворныхъ микробовъ въ глубокіе участки послѣ того, какъ они занесены въ ротовую полость или въ носъ загрязненными руками или какими-либо загрязненными предметами; 3) наружныя покровы при условіи нарушенія ихъ цѣлости; примѣры: нагноенія, болѣзни крови, общія инфекціи. Нарушеніе это можетъ быть обусловлено всеми случайными поврежденіями, болѣзненнымъ состояніемъ кожи, но особенно часто произ-

водится оно кусающими насекомыми; 4) половые органы при венерическихъ заболѣваніяхъ; примѣры: *сифилисъ, гоноррея*. По существу, здѣсь, само собою разумѣется, нѣтъ отличій отъ только что указаннаго пути черезъ наружные покровы; и 5), наконецъ, путь черезъ плаценту—внутриутробное зараженіе.

Необходимо имѣть въ виду, что пути эти по отношенію къ различнымъ микробамъ далеко не равноцѣнны. Нѣкоторые микробы, какъ, напр., возбудители *туберкулеза, сибирской язвы, чумы*, могутъ вызвать зараженіе, каковъ бы ни былъ способъ проникновенія ихъ. Другіе, наоборотъ, болѣе требовательны въ смыслѣ условій развитія и способны заражать лишь черезъ строго опредѣленные пути; такъ, напр., *холерный вибрионъ* и *дизентерійная палочка* вызываютъ заболѣваніе только при проникновеніи въ кишечникъ, *гонококкъ*—только на слизистыхъ оболочкахъ мочеполовыхъ путей, глаза и геси и т. д.

Оставивши однимъ изъ вышеуказанныхъ путей зараженный организмъ, микробъ можетъ попасть въ самыя разнообразныя условія, сообразно съ чѣмъ передатчиками заразы могутъ быть самыя разнообразные предметы и среды, а такъ какъ профилактика заразныхъ болѣзней въ большемъ количествѣ случаевъ и сводится именно къ тому, чтобы остановить микроба на пути, который онъ продѣлываетъ или можетъ продѣлать между покинутымъ больнымъ организмомъ и окружающими его здоровыми, то знаніе этихъ путей представляетъ вопросъ первостепенной важности, и намъ необходимо здѣсь-же познакомиться съ главнѣйшими изъ нихъ, хотя бы въ общихъ чертахъ \*).

Такими передатчиками, помимо непосредственнаго соприкосновенія съ больнымъ, могутъ служить элементы вѣшной среды—воздухъ, почва и вода, особенно питьевая, пищевые продукты, различные предметы обихода и обстановки, съ которыми больной такъ или иначе приходилъ въ соприкосновеніе (во всѣхъ этихъ случаяхъ посредниками служатъ элементы мертвой природы, и зараженіе носить непрямой характеръ), и, наконецъ, животныя и насекомыя, причѣмъ въ первомъ случаѣ зараженіе передается отъ больного животнаго, какъ и отъ больного человѣка (при заболѣваніяхъ, общихъ для человѣка и животныхъ), во второмъ—насъкомое нерѣдко является въ особой роли т. н. промежуточнаго хозяина, въ тѣлѣ котораго паразитъ претерпѣваетъ извѣстный циклъ развитія, а именно половой циклъ \*\*).

Въ теченіе вѣковъ, когда распространена была мiasmатическая теорія, первенствующее значеніе въ дѣлѣ распространенія инфекцій приписывалось воздуху; успѣхи микробиологіи низвели роль этой среды и ограничили ее нѣкоторыми отдѣльными формами и случаями. Если число микробовъ въ воздухѣ населенныхъ мѣстъ и бываетъ до-

\*) Болѣе подробныя указанія относительно отдѣльныхъ микробовъ будутъ даны въ специальной части.

\*\*) Подробности см. въ главѣ о патогенныхъ protozoa.

вольно значительно, доходя до десятковъ тысячъ въ куб. метрѣ, и если по нѣкоторымъ вычисленіямъ человѣкъ получаетъ при посредствѣ дыханія до 300.000 и болѣе микробовъ въ сутки, то среди нихъ болѣзнетворныхъ сравнительно немного, да къ тому же они болѣею частью успѣваютъ претерпѣть ослабленіе подѣ влияніемъ различныхъ вѣшнихъ дѣятелей и не отличаются значительной патогенностью, въ силу чего, даже попадая въ организмъ и заносясь въ легкія, они уже мало способны вызывать заболѣванія. Даже для такихъ стойкихъ сравнительно микробовъ, какъ туберкулезъ, на основаніи изслѣдованій Flügge и его школы, надо прийти къ заключенію, что роль выскошей и распыленной въ воздухѣ мокроты (Staubcheninfektion—пылевая инфекция), которой ранѣе приписывали первенствующее значеніе въ распространеніи туберкулеза, не можетъ быть особенно велика. Въмѣстѣ съ тѣмъ, однако, эти же изслѣдованія указали на особый видъ передачи заразы черезъ воздухъ, гораздо болѣе опасный и дѣйствительный и находящій себѣ мѣсто при цѣломъ рядѣ заболѣваній дыхательныхъ путей, какъ-то *легочный туберкулезъ, инфлуэнца, коклюшъ, легочная чума* и т. д.—это именно т. н. Tröpfcheninfektion—капельная инфекция. При кашлѣ, чиханіи, крикѣ, даже при разговорѣ, особенно громкомъ, изо рта въ окружающій воздухъ попадаютъ мельчайшія частицы распыленной слюны и мокроты, содержащія живыхъ, свѣжихъ, вполне жизнеспособныхъ и вирулентныхъ микробовъ; частицы эти носятся нѣкоторое время въ воздухѣ вокругъ больного, зависимо отъ подвижности окружающей атмосферы, могутъ быть аспирированы находящимися вблизи лицами, и въ этомъ случаѣ легко обусловливаютъ зараженіе. Отсюда слѣдуетъ, что воздухъ, какъ передаточная среда для заразныхъ началъ, имѣетъ существенное значеніе лишь въ непосредственной близости больного и притомъ лишь при нѣкоторыхъ заболѣваніяхъ дыхательнаго тракта.

Почва, несравненно болѣе богатая микробами, нежели воздухъ (въ загрязненныхъ почвахъ микробы считаются десятками миллионовъ на граммъ почвы), играетъ, однако, еще болѣе ограниченную роль, если не считать того обстоятельства, что, попавши въ почву, напр., съ испраженіями, микробы могутъ затѣмъ попасть и въ воду и заразить ее (см. ниже), въ силу чего почва можетъ служить кратковременнымъ этапомъ на пути нѣкоторыхъ микробовъ къ той средѣ, при посредствѣ которой уже и можетъ произойти зараженіе. Изъ инфекцій, передатчикомъ и какъ бы хранителемъ которыхъ служитъ почва, можно указать лишь на *столбнякъ* и нѣкоторыя другія анаэробныя инфекціи, развивающіяся иногда послѣ загрязненія ранъ землею, и на нѣкоторые случаи *сибирской язвы* (Pasteur). Вообще-же, болѣзнетворные микробы, хотя не погибаютъ въ почвѣ такъ быстро, какъ въ воздухѣ, долго въ ней не сохраняются, не выдерживая жизненной конкуренціи съ сапрофитическими микробами.

Третій элементъ окружающей природы — вода \*) имѣть, наоборотъ, большое, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ, по отношенію къ ряду инфекцій желудочно-кишечнаго канала, даже первенствующее значеніе, почему въ гигиенѣ населенныхъ мѣстъ и удѣляется столько вниманія вопросамъ водоснабженія. Число микробовъ въ водѣ различно, смотря по степени загрязненія и условіямъ самоочищенія (инсоляція, теченіе, фильтрація, осажденіе и т. д.), отъ сотенъ до сотенъ тысячъ въ куб. сант.; огромное большинство изъ нихъ принадлежитъ къ сапрофитамъ, не имѣющимъ значенія съ точки зрѣнія патологии, но при загрязненіи источниковъ водоснабженія — рѣкъ, озеръ, колодцевъ, непосредственно или черезъ посредство почвы, содержащими патогенные микроорганизмы отбросами, напр., испражнениями — въ воду попадаютъ и могутъ при наличности соответствующихъ условій болѣе или менѣе длительно сохраняться и разноситься на сравнительно значительныя разстоянія (по теченію, по водопроводной сѣти etc.) и такіе микробы, какъ возбудители *холеры*, *тифа*, *дизентеріи*. Зараженіе при этомъ можетъ произойти не только при питьѣ воды, но и при употребленіи напитковъ и кушаній, приготовленныхъ съ этой водой, если они не подвергались кипяченію, и даже, хотя рѣже, при купаньи и умываніи.

Что касается пищевыхъ продуктовъ, то здѣсь, смотря по ихъ происхожденію, способу приготовленія и т. д., также могутъ создаваться и создаются нѣредко благоприятныя условія для передачи различныхъ заболѣваній, по преимуществу, какъ и въ случаѣ питьевой воды, инфекцій желудочно-кишечнаго канала, но вмѣстѣ съ тѣмъ и такихъ, какъ *туберкулезъ*, *дифтерія*, *сибирская язва*, и нѣкоторыхъ т. н. пищевыхъ отравленій и инфекцій (*ботулизмъ*, *паратифы* и т. п.). Въ этомъ отношеніи вниманіе должно быть обращено на мясо зараженныхъ животныхъ, на молоко, масло. Надо также имѣть въ виду, что различныя пищевыя вещества, хотя бы и безукоризненнаго происхожденія и приготовленія, могутъ стать передатчиками заразы, если они будутъ загрязнены насѣкомыми, напр., мухами, приносящими заразу на лапкахъ, грязными руками и т. д. Въ этомъ отношеніи при такихъ болѣзняхъ, какъ *холера*, *тифъ* и т. п., надо особенно имѣть въ виду микробоносителей и заботиться о чистотѣ пищевыхъ веществъ до самаго момента ихъ потребленія.

Предметы обстановки, мебель, посуда, одежда и бѣлье, словомъ все жилище и одежда въ цѣломъ, настолько разнообразны, что трудно было бы даже перечислить только всевозможности зараженія, осуществляемая при ихъ посредствѣ. Достаточно сказать, что каждый предметъ въ окружности больного можетъ быть зараженъ имъ.

\*) Распространеніе патогенныхъ микробовъ въ окружающей природѣ и способы ихъ обнаруженія тамъ будутъ изложены ниже въ специальной главѣ.

и впоследствии можетъ передать эту заразу, хотя роль этого пути значительно ограничивается тѣмъ, что на предметахъ обстановки значительное большинство патогенныхъ микробовъ сравнительно быстро ослабляется и погибаетъ, особенно при хорошихъ гигиеническихъ условіяхъ (солнце, провѣтриваніе и т. д.). Необходимо добавить, что одежда, мебель и жилище имѣютъ значеніе не только сами по себѣ, но и потому, что они нѣредко служатъ убѣжищемъ для животныхъ и насѣкомыхъ, передатчиковъ инфекции. — Роль этихъ послѣднихъ очень велика, и изслѣдованія послѣдняго времени, особенно надъ болѣзнетворными простѣйшими, все болѣе и болѣе расширяетъ ее. Существуетъ значительное количество очень распространенныхъ и тяжелыхъ болѣзней, — достаточно указать на *малярію*, *желтую лихорадку*, *сонную болѣзнь* и т. д., — гдѣ этотъ способъ передачи заразы является единственнымъ; иными путями передача здѣсь можетъ совершиться только въ условіяхъ опыта или соответствующихъ имъ, что, конечно, практическаго значенія не имѣетъ.

Менѣе значительна, но все-таки существенна и роль высшихъ животныхъ въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ дѣло идетъ о заболѣваніяхъ, общихъ человѣку и животнымъ, т. е. о т. н. зоонозахъ и эпизоотіяхъ, къ которымъ чувствителенъ и человѣкъ, какъ напр., *сибирская язва*, *сапъ*, *бешенство*: здѣсь условія примѣрно тѣ же, какъ при непосредственномъ соприкосновеніи между собой людей больныхъ со здоровыми. Слѣдуетъ отмѣтить, въ виду важности вопроса, роль грызуновъ и особенно крысъ въ распространеніи *чумы*.

Непосредственное соприкосновеніе, контактъ съ зараженными играетъ, само собою разумѣется, первенствующую роль. Не говоря уже о томъ, что, во-первыхъ, во всѣхъ вышеперечисленныхъ случаяхъ, среда и предметы — передатчики заразы передаютъ лишь то, что получено отъ зараженного человѣка, и что, во-вторыхъ, за исключеніемъ сравнительно немногихъ общихъ съ животными заболѣваній зараженный человѣкъ является единственнымъ источникомъ заразы, существуетъ цѣлый рядъ такихъ болѣзней, какъ острья сыпи (*жорь*, *скарлатина*, *оспа*), какъ столь распространенныя половыя инфекции и т. п. — гдѣ непосредственный контактъ является или единственнымъ, или по крайней мѣрѣ, важнѣйшимъ способомъ передачи заразы. Само собою разумѣется, контактъ опасенъ лишь тогда, когда заразное начало какимъ либо путемъ оставляетъ организмъ. Въ противоположномъ случаѣ, напр., при т. н. закрытомъ туберкулезѣ, при инфекціяхъ крови и т. п., онъ не имѣетъ никакого значенія. Слѣдуетъ замѣтить, что изслѣдованія послѣдняго времени все расширяютъ значеніе носителей микробовъ въ виду того, что, оставаясь по виду здоровыми, не внушая подозрѣній и не вызывая мѣръ предосторожности, они могутъ распространять заразу всеми вышеперечисленными путями совершенно безпрепятственно.

Наконецъ, послѣдній способъ, которымъ можетъ осуществляться гетероинфекція—это передача по наслѣдству.

Взгляды на роль наслѣдственности въ дѣлѣ передачи инфекцій не разъ мѣнялись, и до сихъ поръ вопросъ этотъ далеко еще нельзя считать окончательно и всесторонне выясненнымъ, хотя у насъ уже имѣется довольно обширный экспериментальный матеріалъ, который, въ общемъ, заставляетъ значительно ограничить значеніе наслѣдственности сравнительно съ ранѣе господствовавшими воззрѣніями.

Въ виду сложности явления, его необходимо расчленивъ и разсматривать отдѣльно наслѣдственную передачу при зачатіи, съ самими половыми элементами, сперматозоидомъ или яйчкомъ, т. е. наслѣдственность герминальную, и передачу заразы въ утробѣ матери—наслѣдственность плацентарную.

При этомъ, въ первомъ случаѣ мыслима, какъ передача заразнаго начала со стороны отца, такъ и со стороны матери. Многочисленные опыты, поставленные для рѣшенія указанныхъ вопросовъ, заставляютъ по поводу роли отца высказаться отрицательно; отецъ можетъ передать—и дѣйствительно передаетъ въ извѣстныхъ случаяхъ—заразу ребенку лишь посредственно, т. е. заражая мать. Подмѣтить и доказать присутствіе микробовъ внутри сперматозоидовъ или передачу ихъ послѣдними съ увѣренностью не удалось ни разу; къ тому же и различныя теоретическія соображенія\*) говорятъ противъ возможности такой передачи. Передача съ яйцомъ, наоборотъ, возможна, какъ показываютъ нѣкоторыя наблюденія, но и она ограничена сравнительно узкими рамками. Сюда относится прежде всего передача пембрины (болѣзнь шелковичныхъ червей—Pasteur), а затѣмъ передача нѣкоторыхъ болѣзней, вызываемыхъ микробами изъ разряда спириллъ, какъ-то: куриной септицеміи, микроба африканскаго возвратнаго тифа у клещей, которые являются разносчиками этой болѣзни и т. п.; возможна также въ нѣкоторыхъ случаяхъ подобная передача туберкулеза у птицъ (при распространенномъ заболѣваніи брюшины).

Такимъ образомъ, къ герминальной передачѣ способны, повидимому, лишь нѣкоторые микробы (особенно *спирохеты*), а затѣмъ, лишь у животныхъ съ меробластическими яйцами, заключающими, помимо дробящагося, зародышеваго, еще и питательный желтокъ, въ которомъ и могутъ находиться микробы. У животныхъ съ яйцами голобластическими, цѣликомъ дробящимися, достовѣрныхъ фактовъ герминальной инфекціи неизвѣстно. Единственное исключеніе, быть можетъ, должно быть сдѣлано въ пользу *сифилиса*, такъ какъ нѣкоторыя наблюденія говорятъ, повидимому, въ этомъ смыслѣ, и такъ какъ блѣд-

\*) Сперматозоиды слишкомъ малы; головки ихъ состоятъ изъ ядернаго вещества, а микробы въ ядрахъ не локализируются. Въ каждой порціи спермы сперматозоидовъ огромное количество, и немислимо, чтобы достигъ до яйцевой клѣтки и оплодотворилъ ее зараженный, больной, болѣе слабый изъ нихъ и т. д.

ная спирохета была иногда находима внутри яйцевыхъ клѣтокъ (рис. 51); однако, принимая во вниманіе то обстоятельство, что зараженныя клѣтки неизбѣжно претерпѣваютъ перерожденіе, трудно допустить, чтобы такія яйцевыя клѣтки могли подвергаться оплодотворенію и развиваться. Словомъ, поскольку дѣло касается человѣка и вышнихъ животныхъ, можно совершенно исключить возможность передачи заразы съ самими половыми клѣтками не только со стороны отца, но даже, съ извѣстной степенью вѣроятности, и со стороны матери.



Рис. 51.—Спирохета въ яйцевой клѣткѣ (по Levaditi).

Иначе обстоитъ дѣло съ внутриутробной передачей инфекцій: она вполнѣ возможна и въ цѣломъ рядѣ случаевъ дѣйствительно наблюдается. Дѣтское мѣсто играетъ, несомнѣнно, роль фильтра, но при многихъ заболѣваніяхъ фильтръ этотъ можетъ подвергаться порчѣ, можетъ дѣлаться проходимымъ, и микробы могутъ изъ организма матери переходить на плодъ. Такимъ именно образомъ и происходитъ неоднократно установленная клиническимъ наблюденіемъ и опытомъ передача цѣлага ряда острыхъ инфекцій, напр., *тифоваго оспы, сибирской язвы* и др., причемъ обычно въ подобныхъ случаяхъ плодъ или погибаетъ уже въ утробѣ матери, или же умираетъ векорѣ послѣ рожденія. Число такихъ случаевъ, однако, ограничено, и практическое значеніе подобнаго способа передачи, поскольку дѣло касается острыхъ инфекцій, въ виду этого не велико. Болѣе интереса представляетъ плацентарная передача инфекцій хроническихъ, и здѣсь прежде всего возникаетъ вопросъ о наслѣдственности *туберкулеза*, при которомъ нѣкоторые изслѣдователи, какъ извѣстно, склонны придавать фактору наслѣдственности преобладающую роль. Однако, и здѣсь опытная разработка вопроса привела къ совершенно противоположнымъ выводамъ. Опыты съ зараженіемъ животныхъ передъ зачатіемъ и во время беременности и съ послѣдующимъ всестороннимъ изслѣдованіемъ новорожденныхъ дѣтенышей показали, что перенесеніе туберкулезныхъ микробовъ отъ матери зародышу черезъ дѣтское мѣсто наблюдается лишь при тяжеломъ и распространенномъ туберкулезѣ матери, да и то далеко не всегда, а лишь въ ограниченномъ числѣ случаевъ (не болѣе 1/10).

Что же касается клиническихъ наблюденій, то несмотря на колоссальное количество туберкулезныхъ матерей и на значительное количество изслѣдованій, въ наукѣ имѣется всего какихъ-нибудь 12 наблюденій несомнѣннаго внутриутробнаго зараженія, и все у матерей съ тяжелымъ, далеко зашедшимъ туберкулезомъ. Тотъ же результатъ даютъ и наблюденія надъ животными на бойняхъ.

Наконецъ, цѣлый рядъ косвенныхъ соображеній, какъ, напр., сравнительная рѣдкость туберкулеза среди подкинутыхъ дѣтей въ Парижѣ (подкинутыя и удаленныя изъ домашней обстановки дѣти въ условіяхъ жизни въ пріютахъ меньше подвергаются зараженію), и въ особенности примѣненіе новыхъ усовершенствованныхъ способовъ распознаванія, различныхъ біологическихъ реакцій (v. Pirquet), позволяющихъ обнаруживать даже скрытыя формы, говорятъ въ томъ же смыслѣ. Такимъ образомъ, и по отношенію къ туберкулезу (а также къ проказѣ и др. подобнымъ болѣзнямъ) мы практически въ правѣ не считаться съ наследственностью, какъ съ факторомъ передачи заразы. Иначе обстоитъ дѣло съ сифилисомъ. Тамъ внутриутробная передача при наличности у матери сифилиса въ дѣятельномъ періодѣ представляетъ почти правило, какъ показываютъ сотни и тысячи наблюденій.

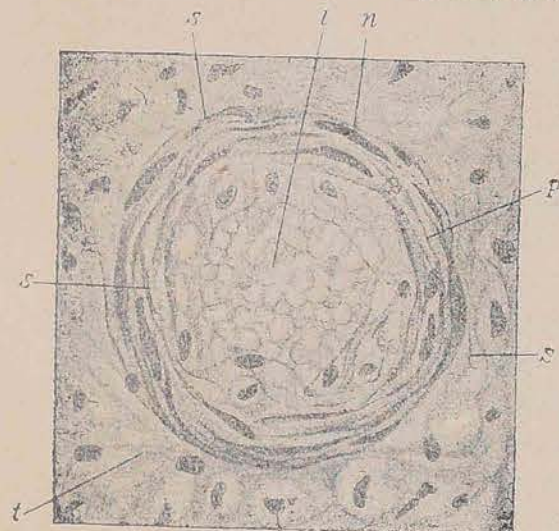


Рис. 52.—Блѣдная спирохета въ сосудахъ дѣтскаго мѣста; *l*—просвѣтъ сосуда; *p*—стѣнка; *n*—мышечн. слой; *s*—спирохеты (по Levaditi).

Объясняется это тѣмъ, что блѣдная спирохета разносится въ кровью и легко проходитъ сквозь стѣнки сосудовъ, въ томъ числѣ и сосудовъ дѣтскаго мѣста. Микроскопическія изслѣдованія въ случаяхъ, дошедшихъ до вскрытія, показываютъ, въ самомъ дѣлѣ, присутствіе спирохетъ въ стѣнкахъ сосудовъ какъ матери, такъ и плода и позволяютъ прослѣдить какъ бы шагъ за шагомъ ихъ распространеніе (см. рис. 52 и 53).

Въ общемъ, нельзя не прийти къ заключенію, что роль наследственности въ передачѣ инфекцій ничтожна, и нельзя не согласиться со словами извѣстнаго эпидемиолога Hauser'a, что „инфекціи въ родѣ человѣческомъ поддерживаются не наследственной передачей, а постоянно возобновляемымъ зараженіемъ“.

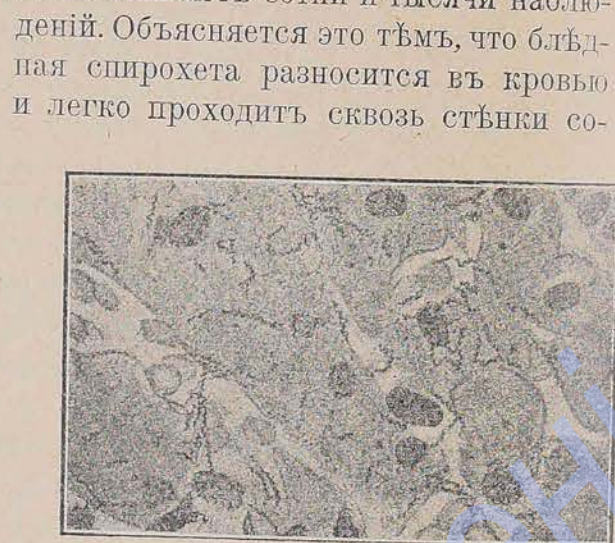


Рис. 53.—Разрѣзъ печени мертворожденнаго наследственнаго сифилитика. Спирохеты внутри печеночныхъ клетокъ и въ промежуткахъ между ними (по Levaditi).

Какъ уже было упомянуто, инфекціи могутъ возникать не только въ силу занесенія заразы извнѣ, но и путемъ самозараженія, — аутоинфекціи.

Вопросъ объ аутоинфекціяхъ тѣсно связанъ съ вопросомъ о микробной флорѣ человеческого тѣла. Животныя и человѣкъ рождаются стерильными, но уже съ первыхъ часовъ послѣ рожденія ихъ кожа и слизистыя оболочки становятся убѣжищемъ значительнаго количества микробовъ, среди которыхъ, само собою разумѣется, преобладаютъ сапрофиты. На кожѣ, особенно здоровой, микробовъ сравнительно немного, причѣмъ изъ патогенныхъ здѣсь встрѣчаются, по преимуществу, стафилококки и отчасти стрептококки. Не оказывая обычно болѣзнетворнаго дѣйствія, они при нѣкоторыхъ заболѣваніяхъ, какъ, напр., при диабетѣ, когда восприимчивость организма и въ частности кожи усиливается, начинаютъ обнаруживать свои патогенныя свойства и вызываютъ развитіе большого или меньшаго количества гнойниковъ, т. н. фурункулезъ, нерѣдко въ тяжелой формѣ. При наличности какого-либо поврежденія кожи микробы благодаря соприкосновенію легко распространяются на обширныя поверхности, чѣмъ отчасти объясняется прогрессивный характеръ нѣкоторыхъ кожныхъ инфекцій. Достигнуть полной асептичности кожи, къ чему, какъ извѣстно, стремится въ опредѣленныхъ случаяхъ хирургія, въ высшей степени трудно, такъ какъ микробы гнѣздятся частью въ выводныхъ протокахъ кожныхъ железъ и т. п.; это, однако, къ заболѣваніямъ обычно не ведетъ, такъ какъ здоровая кожа достаточно сама себя охраняетъ, какъ мы увидимъ ниже.

Гораздо больше микробовъ на слизистыхъ оболочкахъ, въ полости рта и особенно въ кишечникѣ\*), и находящіеся среди нихъ въ случаяхъ микробоносительства патогенные микробы, или же такіе обычные жители нашего тѣла, какъ кишечная палочка, стафило- и стрептококки, являются нерѣдко причиной аутоинфекцій, начиная отъ легкихъ стоматитовъ, ангинъ и катарровъ, и кончая тяжельми и даже смертельными общими зараженіями, септицеміями. Нѣкоторые участки, какъ то миндалины, червеобразный отростокъ, желчные пути и желчный пузырь, особенно часто являются исходными пунктами аутоинфекцій, но, вообще говоря, онѣ возможны всюду.

Чтобы дать общее представленіе относительно значенія всѣхъ вышеописанныхъ путей распространенія заразныхъ началъ, мы прилагаемъ таблицу, заключающую обзоръ въ этомъ отношеніи главнѣйшихъ инфекціонныхъ заболѣваній человѣка (по Gotschlich'у и др.).

\*) Вопросу о кишечной флорѣ въ виду его важности посвящена специальная глава.

Болезнь.	Способы передачи заразы при некоторых важ- ных случаях.					
	ВНЕШНЯЯ СРЕДА.					
	ВОЗДУХЪ.		Почва.	Вода (питье- вая).	Пищевые ве- щества.	Предметы обста- новки (посуда, одежда, мебель etc.)
	Сухая пыль.	Влажные ка- пельки.				
Брюшной тифъ.	?	?	Возможно при работахъ со свѣже загряз- ненной почвой.	Наиболье частый исто- чникъ зара- женія.	Нерѣдко (мо- локо, зелень, устрицы и т. п.)	Сравнительно не- рѣдко (отхожія мѣ- ста, посуда, бѣлье).
Паратифъ.	0	0	0	Нерѣдко.	Наиболье ча- сто (особ. мясо больн. живот., колбаса).	Нерѣдко.
Дизентерія.	0	?	0	Наиболье ча- стый способъ.	Возможно.	Возможно.
Холера.	0	?	0	Наиболье ча- стый способъ.	Нерѣдко.	Нерѣдко (особен- но бѣлье; прачки).
Дифтерія.	?	При кашлѣ больного.	0	0	Возможно (че- резъ молоко).	Часто (бѣлье, иг- рушки, книги ит.п.)
Цереброспинальн. менингитъ.	Возможно.	Нерѣдко.	?	0	0	Возможно (особен- но носов. платки).
Пневмонія.	0	Наиболье ча- стый источникъ зараженія.	0	0	0	Возможно.
Инфлуэнца.	0	Также.	0	0	0	?
Коклюшъ.	?	Также.	0	0	0	?
Чума.	0	Часто при ле- гочной чумѣ.	0	0	0	Нерѣдко (жилища, полы, одежда и т. п. обыч. черезъ посред- ство крысъ и наѣскомъ).
Корь.	Часто.	Часто.	0	0	0	Часто.
Скарлатина.	Тоже (деск- вамація).	Тоже.	0	0	0	Часто (зараза упорно держится).
Оспа.	Тоже (распы- ленія кор- ки).	Тоже.	0	0	0	Тоже.
Туберкулезъ.	Нерѣдко.	Важнѣйшій способъ зара- женія.	Возможно при распыленіи за- грязненной зем- ли?	0	Возможно (мо- локо, масло, мясо).	Возможно (носо- вые платки, ковры и т. п.)
Проказа.	0	? (носовая слизь).	0	0	0	Вѣроятно.
Раневыя инфекции (послѣродовая ли- хорадка).	Нерѣдко.	Нерѣдко.	0	0	0	Нерѣдко (за- грязненное бѣлье и предметы).
Столбнякъ (и зло- кач. отекъ).	0	0	Загрязненіе ранъ содержащей споры землею.	0	0	0
Гоноррея.	0	0	0	0	0	Возможно, но рѣдко.
Сифилисъ.	0	0	0	0	0	Часто при опредѣ- ленныхъ бытовыхъ условіяхъ (общая посуда etc.).
Возвратный тифъ.	0	0	0	0	0	0
Маларія.	0	0	0	0	0	0
Сибирская язва.	При обработ- кѣ шерсти и тряпья.	0	Распыленіе поч- вы, содержащей споры.	0	Возможно (мясо больн. животныхъ).	Возможно.
Сапъ.	0	Возможно при кашлѣ живот- ныхъ и т. п.	0	0	0	Возможно.
Бѣшенство.	0	0	0	0	0	0

нѣйшихъ инфекціонныхъ заболѣваній чело-  
вѣка.

ЖИВОТНЫЯ.		Контактъ съ заражен. людьми.		Значеніе микробно- сителей въ эпидемиоло- гii.	Наслѣдственность.		Аутоинфек- ція.
Посители и промежуточ. хозяева.	Больныя.	Явныя формы болѣзни.	Скрытыя формы.		Герми- наль- ная.	Плацентар- ная.	
Возможно пе- ренесеніе за- разы мухами (на лапкахъ).	0	Рѣдко (faeces, моча)	Рѣдко (faeces, моча у выздорав- ливающихся).	Велико.	0	Возможно.	Возможна (при bacillen- trager'ствѣ).
Тоже.	0	Тоже.	Тоже.	Тоже.	0	?	Тоже.
Тоже.	При амёбной дизент. кошки?	Нерѣдко.	Нерѣдко.	Тоже.	0	?	Тоже.
Тоже.	0	Т.н. контактныя эпидемii.	Т.н. контактныя эпидемii.	Тоже.	0	?	Тоже.
Тоже.	0	Наиболье ча- стый способъ.	Нерѣдко.	Тоже.	0	0	Тоже.
Тоже?	0	Наиболье част. способъ.	Тоже.	Тоже.	0	0	Тоже.
0	Попугай.	Возможно.	Возможно.	Имѣетъ зна- ченіе.	0	Возможно.	Часто.
0	0	Единственный способъ.	Выздоровли- вающие.	Тоже.	0	?	Возможно.
0	0	Тоже.	Тоже.	Тоже.	0	0	Тоже.
Мухи, бло- хи.	Крысы (и др. грызуны).	При чумной пневмонii.	Возможно.	Есть (одно) указаніе.	0	?	Повидимому тоже.
0	0	Важнѣйшій способъ.	Тоже.	?	0	?	?
0	0	Тоже.	Тоже.	?	0	?	?
0	0	Тоже.	Тоже.	?	0	Возможно.	?
0 (мухи?)	Рогатый скотъ?	Важнѣйшій исто- чникъ.	Опасны лишь при выдѣленii мокроты (откры- тый туберкулезъ).	0	0?	Возможно; но крайне рѣдкія случай.	? Возможна (не рѣдки испански угасшей инфек- ціи).
Тоже.	0	Главнѣйшій исто- чникъ	При первичномъ пораженii носо- вой полости.	0	0	0	0
0	0	Часто.	Возможно.	Возможно.	0	Возможно при сепсисѣ.	Возможна и наступаетъ не- рѣдко.
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	Важнѣйшій исто- чникъ.	Хронич. формы	0	0	Возможно въ моментъ рож- ден., напр. бле- норрея глазъ.	0
0	0	Важнѣйшій исто- чникъ.	Часто.	0	?	Часто.	0
Блохи, кло- пы.	0	Единств. источ. (при посредствѣ наѣскомыхъ).	?	0	0	Возможно.	0
Комары (anopheles).	0	Лишь какъ исто- чникъ зараже- нія наѣскомыхъ.	Лишь какъ исто- чникъ зараже- нія наѣскомыхъ.	0	0	?	0
Мухи?	Наиболье частый способъ зараже- нія.	Возможно.	0	0	0	Возможно.	0
0	Тоже.	Возможно.	0?	0	0	Возможно.	0
0	Укусы бѣше- ныхъ живот- ныхъ.	Возможно при укусѣ или цара- ненii.	0	0	0	0	0



### Виды инфекцій. Распространеніе микробовъ въ организмѣ.

Въ виду разнообразія инфекціонныхъ заболѣваній естественно должно было возникнуть стремленіе дать имъ ту или иную классификацію. Не останавливаясь подробно на этомъ вопросѣ, какъ имѣющемъ сравнительно второстепенный интересъ съ точки зрѣнія бактериологіи, необходимо все-таки дать краткую характеристику нѣкоторыхъ наиболѣе общепринятыхъ подраздѣленій. Помимо уже упомянутого дѣленія инфекцій по способу происхожденія на гетеро- и аутоинфекціи, общепринятымъ является различать инфекціи простыя, т. е. такія, которыя обусловлены однимъ лишь микробомъ и гдѣ, слѣдовательно, имѣется лишь одинъ специфическій процессъ, и сложныя, гдѣ организмъ подвергается одновременно болѣзнетворному вліянію нѣсколькихъ (двухъ, трехъ, а иногда и болѣе) микробовъ, гдѣ, слѣдовательно, имѣется комбинація нѣсколькихъ заболѣваній. Среди сложныхъ инфекцій также является общепринятымъ особо выдѣлять вторичныя и смѣшанныя.

Нерѣдко въ теченіе различныхъ болѣзней, ослабляющихъ организмъ и дѣлающихъ его болѣе воспримчивымъ, развиваются аутоинфекціи микробами, обычно живущими на кожѣ и слизистыхъ. Таковы, напр., стрептококковыя инфекціи въ теченіе *скарлатины*, *оспы*, *легочнаго туберкулеза*. Эти инфекціи, развивающіяся въ теченіе другой инфекціи и называются вторичными. Не всегда, однако, вторичныя инфекціи обуславливаются самозараженіемъ; возможно и нерѣдко наблюдается, напр., заболѣваніе *дифтеріей* въ теченіе *кори* или *скарлатины*, или обратно (такія явленія часто наблюдаются въ плохо устроенныхъ и плохо управляемыхъ дѣтскихъ инфекціонныхъ больницахъ), такъ что и гетероинфекціи могутъ быть вторичными. Если же двѣ, а иногда и болѣе (возможно одновременное развитіе 3, 4 и т. д. инфекцій, напр., туберкулеза, инфлуэнцы, стрептококковаго зараженія и т. п.) формы развиваются одновременно, то говорятъ о смѣшанной инфекціи.

Это понятіе „смѣшанной инфекціи“ включаетъ въ себя, конечно, и вторичныя, но ихъ все-таки обычно различаютъ, подчеркивая этимъ не только разновременность зараженія во второмъ случаѣ и одновременность въ первомъ, но также и то обстоятельство, что при смѣшанной инфекціи различныя заразныя начала проникаютъ и начинаютъ дѣйствовать независимо другъ отъ друга, тогда какъ при вторичныхъ инфекціяхъ имѣется извѣстная причинная связь: первая какъ бы подготавливаетъ почву для послѣдующей.

Какъ бы тамъ ни было относительно момента происхожденія, въ дальнѣйшемъ теченіи взаимное вліяніе инфекцій несомнѣнно; оно всегда наблюдается и выражается не только въ измѣненіи обычной клинической картины данной инфекціи, но и въ болѣе тяжеломъ теченіи.

Одно время думали, что различныя инфекціи могутъ относиться антагонистически, что возможны случаи, гдѣ вторичная инфекція оказываетъ благоприятное вліяніе на теченіе основной первой, и на этомъ основаніи предлагались даже соотвѣтственные методы леченія; таковы, напр., попытки леченія злокачественныхъ опухолей (NB-вопросъ объ ихъ инфекціонной природѣ далеко еще не рѣшенъ) или волчанки прививкой рожи и т. п. Нѣкоторые quasi успѣхи должны быть объяснены тѣмъ, что острый воспалительный процессъ, т. е. энергичная реакція, можетъ вызвать нѣкоторыя измѣненія въ теченіи вялаго, хроническаго процесса, гдѣ реакціи со стороны организма почти не замѣчаются. Но ни наблюденія, ни многочисленныя опыты въ направленіи поисковъ за антагонизмомъ инфекцій не дали пока вполне убѣдительныхъ результатовъ, и методъ этотъ теперь оставленъ тѣмъ болѣе, что онъ далеко не безопасенъ: прививая, напр., *рожистаго стрептококка* нельзя знать впередъ, какое теченіе приметъ процессъ, и не исключена возможность самыхъ тяжелыхъ случайностей.

Если, однако, не удалось доказать существованія антагонизма между инфекціями и использовать его, то отсюда не слѣдуетъ дѣлать заключенія, что въ патологіи фактовъ антагонизма микробовъ не наблюдается. Какъ показалъ Мечниковъ, при экспериментальной холерѣ у животныхъ состояніе желудочно-кишечной флоры имѣетъ существенное значеніе, такъ какъ различныя представители этой флоры могутъ благоприятствовать (*microbes favorisants: Torula, Sarcina*) или, наоборотъ, препятствовать (*microbes empêchants*) развитію холеры. Отсюда и родились попытки измѣнять флору человѣческаго тѣла, если не специально для леченія и предупрежденія специфическихъ заболѣваній, то въ цѣляхъ уменьшенія кишечныхъ хроническихъ отравленій микробнаго происхожденія\*). Такая бактериотерапія уже дала благоприятные результаты. Къ этой-же категоріи могутъ быть отнесены попытки использовать подмѣченное *in vitro* вредное вліяніе секретовъ и экстрактовъ однихъ микробовъ на другихъ (Emmerich). Такъ, напр., экстрактъ изъ синегнойныхъ палочекъ, *пипоцианаза*, дѣйствительно обладаетъ способностью растворять другихъ микробовъ, напр., *палочку дифтеріи*, *сибирской язвы* и т. д.; однако примѣненіе *пипоцианазы* на практикѣ не дало пока вполне опредѣленныхъ результатовъ.

Бактеріологической критерій для постановки диагноза смѣшанныхъ инфекцій не всегда легко установить. Нахожденіе, напр., стрептококковъ въ мокротѣ вмѣстѣ съ туберкулезными палочками или въ налетѣ на миндалинахъ вмѣстѣ съ дифтерійными еще не позволяетъ утверждать, что есть и стрептококковая инфекція. Стрептококкъ и обычно находится, какъ извѣстно, на кожѣ и на слизистыхъ и можетъ не играть никакой патогенной роли, а быть просто случайнымъ спутникомъ (*Begleitbakterien* нѣмецкихъ авторовъ). Въ

\*) См. главы о кишечной флорѣ, о молочнокислыхъ микробахъ и бактериотерапіи.

патологическихъ секретахъ, напр., въ мокротѣ и слизи, равно какъ и на пораженныхъ тѣмъ или инымъ процессомъ участкахъ тканей, особенно находящихся въ стадіи омертвѣнія и сообщающихся съ наружной средой (каверны у чахоточныхъ и т. п.), могутъ обильно развиваться и совершенно не патогенные сапрофитическіе микробы, возбудители гніенія, напр., и нѣкоторые факультативно-патогенные. Ихъ присутствіе позволяетъ говорить лишь о симбіозѣ тканевомъ или симбіозѣ въ выдѣленіяхъ (*Gewebs- und Sekretsymbiose*), а не о смѣшанной инфекціи. Для утвержденія наличности послѣдней приходится прибѣгать къ цѣлому ряду техническихъ приѣмовъ, напр., при туберкулезной мокротѣ къ тщательной очисткѣ комочковъ снаружи, къ изслѣдованію самого центра комочка, къ культурамъ, къ анализу клиническихъ данныхъ и, въ особенности, къ реакціямъ иммунитета \*).

Въ виду того значенія, которое имѣетъ для теченія инфекцій ихъ осложненіе другими инфекціями, т. е. инфекціонныя ассоціаціи, и въ виду частоты ихъ, нѣкоторые авторы предлагали различныя системы классификаціи ихъ (*Cornil* и *Babès*, *Wassermann* и др.), руководствуясь тѣмъ, какіе микробы ассоціируются, близко или далеко стоящіе другъ отъ друга въ морфо- и биологическомъ отношеніи, какъ относятся они между собой въ смыслѣ распространенія въ организмъ и т. д. Едва-ли, однако, подобнымъ классификаціямъ нужно придавать серьезное значеніе. При огромномъ разнообразіи микробовъ и условій возникновенія инфекцій возможно безконечное разнообразіе комбинацій и самыя разнообразныя системы классификаціи ихъ. Нужно имѣть въ виду значеніе этихъ ассоціацій, представлять себѣ ихъ разнообразіе и знать тѣ изъ нихъ, которыя наиболѣе часто встрѣчаются на практикѣ и, слѣдовательно, наиболѣе важны. Такими являются вторичныя и смѣшанныя инфекціи аутоинфекціоннаго происхожденія стрепто- и стафилококками, развитіе острыхъ инфекцій въ теченіе хроническихъ, и смѣшанныя инфекціи микробами одинаковыми въ смыслѣ путей распространенія и условій зараженія, напр. двумя видами маляріи, трехдневной и четырехдневной и т. п.

Далѣе, смотря по распространенію микробовъ въ организмѣ, можно отличать мѣстныя и общія инфекціи. Большинство (не считая непосредственнаго попаданія микробовъ въ кровь) начинается мѣстно, но въ послѣдующемъ процессъ можетъ обобщаться. При этомъ распространеніе микробовъ, *resp.* соответственнаго болѣзненнаго процесса, можетъ происходить двояко:

1) Черезъ соприкосновеніе, *per contiguitatem*, и по продолженію, *per continuitatem*. Особыхъ поясненій здѣсь не требуется; термины сами по себѣ понятны. Примѣромъ распространенія *per contiguitatem* можетъ служить распространеніе *брюшно-тифознаго* процесса въ стѣнкѣ кишечника: обычно дѣло начинается съ инфильтраціи слизистой оболочки, по преимуществу, въ области пейеровыхъ бляшекъ (въ позднѣйшей стадіи инфильтрованный участокъ отторгается и получается язва, которая затѣмъ рубцуется); иногда все этимъ и ограничивается, но въ цѣломъ рядѣ случаевъ палочка проникаетъ глубже, воспалительный процессъ и распадъ распространяются даль-

\*). См. соответственные отдѣлы техники и спеціальной части.

ше, поражаются мышечный слой, сосуды (отсюда кишечныя кровоточенія, нерѣдко смертельныя) и, наконецъ, слой подсерозный и серозный, причѣмъ дѣло можетъ дойти до прободенія, продыравленія кишечной стѣнки, ведущаго къ перитониту въ силу попаданія въ брюшину микробовъ кишечника.

О распространеніи по продолженію мы говоримъ въ томъ случаѣ, если болѣзнетворный агентъ распространяется вдоль опредѣленной ткани. Особенно часто это бываетъ при заболѣваніяхъ слизистой оболочки. Такъ, напр., микробы, вызывающіе воспаленіе слизистой носа, насморкъ, могутъ распространиться на глотку (и дать фарингитъ), на гортань (ларингитъ), на трахею (трахеитъ), на бронхи (бронхитъ) и, въ концѣ концовъ, даже на эпителий и на ткань легкаго (пневмонія), гдѣ микробъ можетъ распространяться далѣе уже по соприкосновенію; существенной разницы между этими двумя способами распространенія, очевидно, нѣтъ. Другой примѣръ: гонорройный уретритъ можетъ перейти на пузырь \*) (циститъ) и на яичко (эпидидимитъ и орхитъ), или же съ влагалища на матку и трубы (метритъ и сальпингитъ). Интересны въ этомъ отношеніи двѣ болѣзни — *собачье бѣшенство* и *столбнякъ*, гдѣ причина, неизвѣстный пока микробъ въ первомъ случаѣ, столбнячный токсинъ во второмъ, распространяется *per continuitatem* по нервнымъ волокнамъ до клѣтокъ центральной нервной системы.

2) Черезъ сосудистую систему, т. е. съ токомъ крови или лимфы. Само собою понятно, что въ силу быстроты, съ какой происходитъ циркуляція жидкостей, особенно крови, распространеніе этимъ путемъ совершается гораздо быстрѣе, чѣмъ первымъ, причѣмъ болѣзнь легко дѣлается общей, генерализуется. Происходитъ это въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ болѣзнетворное начало сразу попадаетъ въ кровь, какъ напр., при нѣкоторыхъ инфекціяхъ крови (*recurrens, malaria*); или-же, если въ какомъ-либо мѣстномъ очагѣ происходитъ нарушеніе цѣлости сосуда и проникновеніе въ него микробовъ, затѣмъ разносимыхъ повсюду токомъ крови. При этомъ возможны какъ общее зараженіе — септицемія, такъ и образованіе отдѣльныхъ вторичныхъ локализаций, метастазовъ.

Септицемія дословно значитъ гнилокровіе, и этимъ именемъ обозначали въ началѣ тѣ тяжелыя, быстро ведущія къ смерти заболѣванія, причину которыхъ видѣли въ отравленіи организма всасывающимися ядовитыми продуктами гниlostного распада тканей (при гангренозныхъ процессахъ). Затѣмъ, когда оказалось, что во многихъ изъ подобныхъ случаевъ дѣло идетъ объ общемъ зараженіи микробами всей крови, старое названіе по традиціи сохранилось безъ различія и для

\*) Т. е. восходящая инфекція; о нисходящей мы говорили бы, если бы процессъ, начавшись въ почкахъ, перешелъ на пузырь и т. п.

общихъ отравлений и для общихъ заражений. Вполнѣ рациональныя предложенія дать этимъ двумъ процессамъ два различныхъ названія: токсеміи, если въ крови циркулируютъ только токсины, и бактериеміи, когда въ ней находятся бактеріи, не получили широкаго примѣненія. Въ послѣднее время Kolle предлагаетъ называть септицеміями тѣ заболѣванія, при которыхъ микробы, длительно существуютъ, размножаются въ крови, которая является для нихъ какъ бы питательной средой, а бактериеміями случаи, гдѣ микробы, попадая въ кровь изъ различныхъ мѣстныхъ очаговъ, лишь кратковременно циркулируютъ въ ней, а затѣмъ быстро отлагаются въ капиллярахъ различныхъ органовъ, напр. печени (Вериге), или погибаютъ. Недавно еще присутствіе микробовъ въ крови считалось тяжелымъ прогностическимъ признакомъ, такъ какъ, помимо настоящихъ септицемій, его допускали лишь въ послѣднемъ предсмертномъ періодѣ инфекцій. Наблюденія послѣдняго времени при усовершенствованной техникѣ показали, что бактериемія, въ смыслѣ Kolle, можетъ наблюдаться при очень большомъ количествѣ инфекцій и что ей значенія въ смыслѣ прогноза приписывать нельзя.

Септицеміи иногда развиваются сразу вслѣдъ за зараженіемъ; въ другихъ случаяхъ онѣ являются результатомъ предшествовавшаго мѣстнаго процесса, напр., гангрены или воспаления, если защитительная реакція оказалась недостаточной. Если заболѣваніе протекаетъ такъ, что послѣдовательно развиваются въ организмѣ все новые и новые очаги гнойнаго воспаления, то ему даютъ названіе піэміи или гноекровоія. При этомъ, каждому появленію новыхъ очаговъ соответствуетъ обычно рѣзкая общая реакція: ознобъ, повышение  $T^{\circ}$  и т. п.

Септицеміи и піэміи не представляютъ собой какого-либо опредѣленнаго специфическаго процесса, подобнаго, напр., дифтеріи или туберкулезу. Это понятіе не этиологическое, а клиническое. Онѣ могутъ вызываться самыми различными микробами. Одна и та же бактерія, смотря по степени своей вирулентности и по восприимчивости организма, можетъ обусловить и мѣстное воспаление и общую септицемію. Помимо двухъ указанныхъ обстоятельствъ, большую роль играетъ еще количество микробовъ, проникшихъ въ организмъ (чѣмъ больше ихъ, тѣмъ *ceteris paribus* вѣроятнѣе общее зараженіе), и мѣсто проникновенія. Зараженіе обширныхъ серозныхъ полостей, большихъ поверхностей, лишенныхъ покровнаго эпителия, какъ, напр., полости матки послѣ родовъ, а также непосредственное попаданіе бактерій въ кровь особенно опасны. Наиболѣе часто возбудителями септицемій и піэмій являются *стрептококки*, а затѣмъ *стафилококки*, *пневмококки*, *кишечная палочка* и др. Возбудители опредѣленныхъ, специфическихъ заболѣваній также могутъ при нѣкоторыхъ условіяхъ давать септицеміи; таковы септицеміи *чумная*, *тифозная*, *гриппозная*. Существуетъ и у человѣка и у животныхъ еще цѣлый рядъ т. н. геморраги-

ческихъ септицемій, для которыхъ характерны множественныя кровоизліянія въ кожѣ, слизистыхъ и повсюду въ организмѣ. По такому типу иногда протекаютъ у человѣка чума, сыпная болѣзнь; у животныхъ — куриная холера, септическая плевропневмонія и др. Многие возбудители геморрагическихъ септицемій принадлежатъ къ группѣ кокко-бациллъ.

Въ виду большого разнообразія вышеназванныхъ процессовъ ихъ классифицируютъ не только этиологически, по производящему микробу, но и по способу происхожденія и по характеру теченія.

По способу происхожденія:

Первичныя	}	Травматическія.
		Криптогенныя.
Послѣдовательныя.		
Вторичныя.		

По характеру теченія: Безъ опредѣленной локализаціи — истинныя септицеміи.

Съ гнойными локализаціями	}	Септикопіэміи.
		Піэміи.

Мы называемъ септицемію или піэмію первичной, если она развивается безъ какого-либо предшествовавшаго заболѣванія; — травматической, когда процессъ развивается вслѣдъ за какимъ-либо пораненіемъ, и криптогенной, если изслѣдованіе не позволяетъ обнаружить никакого поврежденія, если, слѣдовательно, мѣсто проникновенія заразы остается намъ неизвѣстнымъ. Надо думать, что и при криптогенныхъ заболѣваніяхъ, по крайней мѣрѣ въ большинствѣ случаевъ, существуютъ травмы, т. е. нарушенія непрерывности тканей, но столь незначительныя, что они остаются незамѣтными. Послѣдовательныя наиболѣе часты и важны; это именно т. н. хирургическія и акушерскія септицеміи, а также тѣ, которыя развиваются въ теченіе ряда болѣзненныхъ процессовъ, начавшихся и протекавшихъ въ теченіе извѣстнаго времени, какъ мѣстные; таковы, напр., септицемія при рождѣ, при пневмоніи, при ангинахъ, аппендицитахъ и т. д.

Наконецъ, о вторичныхъ септицеміяхъ мы говоримъ тогда, если болѣзненный процессъ, обусловленный однимъ микробомъ, послужилъ поводомъ для проникновенія въ ткани другого, вызвавшаго септицемію или піэмію; такова, напр., стрептококковая септицемія въ теченіе дифтеріи.

Септикопіэміи отличаются отъ піэмій условно преобладаніемъ общихъ явленій и малой выраженностью мѣстныхъ.

Такимъ образомъ, возможность генерализаціи болѣзнетворной причины и процесса проста и понятна. Гораздо труднѣе бываетъ иногда выяснить причину локализаціи въ опредѣленныхъ ограниченныхъ участкахъ. Когда дѣло идетъ о первичной локализаціи въ мѣстѣ дѣйствія или проникновенія вреднаго агента, она намъ представляется естественной, причѣмъ участіе защитительныхъ силъ организма во многихъ случаяхъ ограничиваетъ процессъ, не давая ему распространяться *per continuitatem* или *per contiguitatem ad infinitum*. Но первичная локализаціи или болѣзненные измѣненія нерѣдко наблюдаются далеко отъ мѣста проникновенія. Напр., *туберкулезная палочка*, попавшая съ зараженнымъ молокомъ въ кишечникъ, даетъ

очаги туберкулеза въ брызжеечныхъ железахъ или въ легкомъ и т. п. *Палочка чумы*, проникши, напр., черезъ кожу стопы, не оставляетъ въ мѣстѣ проникновенія никакихъ слѣдовъ, а даетъ первичный очагъ въ паховыхъ железахъ и т. д.—Въ большинствѣ случаевъ все-таки въ мѣстѣ проникновенія микроба и развивается первая воспалительная реакція. Въ дальнѣйшемъ, микробы, проникшіе въ кровь изъ первичнаго очага или циркулирующіе въ ней при общемъ заболѣваніи, могутъ давать локализации и метастазы въ самыхъ различныхъ мѣстахъ организма. Мѣстоположеніе этихъ локализаций бываетъ весьма разнообразно. Напр., *гонококкъ* локализуется въ суставахъ, на сердечныхъ клапанахъ; *b. Koch'a* по преимуществу въ легкихъ, суставахъ, въ мозговыхъ оболочкахъ и т. д.; *сангные* узелки и пиэ-мическіе абсцессы могутъ наблюдаться повсюду. Удовлетворительно объяснить причины всѣхъ вышеуказанныхъ явленій, опираясь на прочно установленныя данныя, мы во многихъ случаяхъ не можемъ. Ясно, тѣмъ не менѣе, что они зависятъ съ одной стороны отъ свойствъ болѣзнетворнаго агента, а съ другой—отъ строения, состава, функций и состоянія различныхъ частей организма. При сложности этихъ отношеній угадать напередъ локализацию бываетъ въ большинствѣ случаевъ невозможно, да и объясненіе *post factum* приходится перѣдко основывать на предположеніяхъ. Если бактеріи обнаруживаютъ способность размножаться и давать локализации только въ извѣстныхъ опредѣленныхъ тканяхъ или органахъ, какъ, напр., *гонококкъ* (слизистая мочеиспускательнаго канала, *recti*, глаза; серозная оболочка суставовъ, сердца), *возбудитель cerebro-спинального менингита* (на мозговыхъ оболочкахъ), *холерный вибрионъ* (въ тонкихъ кишкахъ), *дизентерійная палочка* (въ толстыхъ), то мы должны допустить, что только въ данныхъ мѣстахъ есть какія-то особыя физико-химическія и анатомо-физиологическія условія, позволяющія извѣстному микробу жить и размножаться, хотя и не можемъ часто опредѣлить, въ чемъ эти условія состоятъ. Далѣе, для цѣлаго ряда случаевъ, особенно при вторичныхъ локализацияхъ, приходится принять существованіе мѣстъ наименьшаго сопротивленія (*loca minoris resistentiae*), опять таки, часто не будучи въ состояніи точно опредѣлить механизмъ явленій. Такія *loca minoris resistentiae* могутъ создаваться анатомическими условіями, напримѣръ, распределеніемъ сосудовъ, функциональными особенностями, положеніемъ, обуславливающимъ усиленную раздражаемость и требующимъ усиленной работы, предшествующими заболѣваніями, измѣняющими нормальное строеніе, травмами и т. п. Во всякомъ случаѣ, для объясненія локализаций необходимо принимать во вниманіе: 1) характеръ и особенности болѣзнетворнаго дѣятеля, 2) расположеніе и характеръ сосудистой сѣти и 3) физиолого-химическія, нервныя и пр. соотношенія различныхъ органовъ и тканей.

### Вирулентность. Ея измѣненія. Вакцины. Теорія вирулентности.

Выше было уже указано, что путь, какимъ проникаетъ зараза въ организмъ, въ значительномъ числѣ случаевъ опредѣляетъ возможность или невозможность возникновенія заболѣванія, что онъ является, слѣдовательно, однимъ изъ существенныхъ условій инфекцій. Помимо этого, оставляя пока въ сторонѣ организмъ, и разсматривая условія инфекции со стороны микроба, необходимо принимать во вниманіе число заражающихъ микробовъ, въ зависимости отъ котораго результаты мѣняются въ широкихъ размѣрахъ. Опредѣлить это число при естественныхъ инфекціяхъ, конечно, невозможно, но въ опытахъ это осуществимо, и подобные опыты показываютъ, что нѣкоторые микробы, какъ, напр., *стрептококкъ*, *чумная палочка*, *сибирская язва*, могутъ въ извѣстныхъ случаяхъ вызвать заболѣваніе и смерть при условіи проникновенія немногихъ, даже одного только микроба; въ другихъ же случаяхъ требуются десятки, сотни, тысячи и т. д. Зависимо отъ количества мѣняется иногда самый характеръ заболѣванія: такъ, по опытамъ Watson Cheyn'a при выпрыскиваніи кролику менѣе 10,000 микробовъ куриной холеры заболѣванія не наступаетъ, — отъ 10 до 300 тысячъ вызываютъ мѣстный абсцессъ, свыше 300 тысячъ—общую инфекцію и т. п. Кромѣ, однако, вышеуказанныхъ условій инфекции, т. е. самого вида микроба, пути проникновенія, количества заразы, приходится считаться еще и въ особенности съ качествомъ ея, со степенью вирулентности даннаго микроба.

Микробы, какъ уже было сказано, могутъ быть раздѣлены на патогенныхъ или вирулентныхъ и не патогенныхъ. Вирулентность, т. е. способность вызывать заболѣваніе и смерть, однако, не представляетъ собою для даннаго вида микробовъ чего либо постояннаго и абсолютнаго: напротивъ, это есть свойство чрезвычайно измѣнчивое и притомъ относительное. Называя микроба вирулентнымъ, надо непременно указать или имѣть въ виду, для кого, для какого вида животныхъ онъ вирулентенъ, такъ какъ сплошь и рядомъ микробы, вызывающіе тяжелыя и даже смертельныя заболѣванія у однихъ видовъ, оказываются совершенно безвредными сапрофитами для другихъ. Такъ, напр., человекъ не заболѣваетъ чумой рогатаго скота, животные не заболѣваютъ сифилисомъ и т. д. Въ нѣкоторыхъ изъ подобныхъ случаевъ зараженіе оказывается невозможнымъ даже и въ условіяхъ эксперимента. Затѣмъ, одинъ и тотъ же видъ микроба по отношенію къ одному и тому же виду животныхъ тоже можетъ обнаруживать большія различія, то вызывая тяжелыя и смертельныя заболѣванія, то являясь почти безобиднымъ.

Съ этимъ важнѣйшимъ съ точки зрѣнія патологій свойствомъ микробовъ необходимо, конечно, ознакомиться ближе, и прежде всего при

этомъ возникаетъ вопросъ о способахъ оцѣнки, или количественнаго опредѣленія вирулентности. Таковыхъ имѣется у насъ нѣсколько; самый точный и надежный изъ нихъ есть опредѣленіе минимальной смертельной дозы (*Dosis letalis minima* = сокращенно *D. L. M.*). Если изъ двухъ различныхъ культуръ одного какого-либо вида микроба одна убиваетъ животное опредѣленнаго вида при условіи введенія, положимъ, 100 микробовъ, а другая 500, то мы говоримъ, что вирулентность перваго вѣтсро больше. Само собою разумѣется, что при подобныхъ опредѣленіяхъ, какъ и во всѣхъ такого рода опытахъ работать надо строго *ceteris paribus*, т. е. такъ, чтобы измѣнялось только одно условіе, въ данномъ случаѣ количество микробовъ; всѣ же остальные условія должны оставаться одинаковыми, т. е. путь и способъ введенія микроба, не только видъ, но и вѣсъ животного, нужно, чтобы животныя сохранялись въ совершенно одинаковой обстановкѣ и т. д. *D. L. M.* для свинки въ 200 и въ 500 граммовъ будутъ различны, и точно также окажутся онѣ различны, если, взявши одинаковыхъ животныхъ, мы заразимъ одного впрыскиваніемъ подъ кожу, другого въ брюшину и третьяго въ вены. Поэтому-то, говоря о *D. L. M.*, надо имѣть въ виду не только видъ, но и вѣсъ животного, а также и способъ зараженія. Конечно, такая многосторонняя обусловленность ослабляетъ практическое значеніе получаемыхъ величинъ; тѣмъ не менѣе, за отсутствіемъ другихъ болѣе совершенныхъ приемовъ, приходится пользоваться этимъ, и, какъ мы увидимъ въ дальнѣйшемъ, онъ даетъ возможность получать все-таки цѣнные практическіе результаты. Слѣдуетъ еще добавить, что счетъ микробовъ на экземпляры очень затруднителенъ, и что его можно замѣнить нѣсколько менѣе точными, но вполне достаточными на практикѣ приемами, напр., распредѣленіемъ 24-часовой агаровой культуры (возрастъ культуръ также долженъ быть принимаемъ во вниманіе, такъ какъ въ большинствѣ случаевъ съ постарѣніемъ ихъ вирулентность ослабляется) въ опредѣленномъ количествѣ жидкости, всего удобнѣе физиологическаго раствора, причемъ счетъ производится на доли 24-часовой культуры (понимается культура на поверхности косога агара въ пробиркѣ; культура можетъ быть взвѣшена, что дѣлаетъ, конечно, расчетъ болѣе точнымъ, но что затрудняетъ и создаетъ лишнія условія загрязненія посторонними микробами). Всего удобнѣе измѣреніе производить при посредствѣ калиброванной платиновой петли, т. н. *Normalöse*, которою захватывается приблизительно 2 миллиграмма бактерійной массы; распредѣляя эту петлю въ опредѣленномъ количествѣ жидкости, мы будемъ имѣть въ 1 кв. сант. —  $1/2$ ,  $1/10$ ,  $1/100$  — словомъ, — любую долю петли или 2-хъ миллиграммовъ.

Второй способъ опредѣленія вирулентности заключается въ сравненіи инкубационныхъ періодовъ.

Длина инкубационнаго періода при различныхъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ, какъ извѣстно, очень различна.

Инкубационные періоды наиболее частыхъ болѣзней:

	минимумъ	максимумъ	среднее
Корь . . . . .	4 дня	14	8—12 дней
Краснуха . . . . .	5	21	18
Скарлатина . . . . .	7 часовъ (?)	40 дней	4—5
Оспа . . . . .	7 дней	15	12
Вакцина . . . . .	2 "	7	3
Вѣтряная оспа . . . . .	13 "	19	14—15
Свинка (заушница) . . . . .	7 "	30	15
Брюшной тифъ . . . . .	22 "	21	14
Возвратный . . . . .	4 "	8	5—6
Сыпной . . . . .	?	23	12
Сифилисъ . . . . .	10 "	21	50
Гоноррея . . . . .	2 "	7 и болѣе	3—5
Мягкій шанкръ . . . . .	1 "	3	1—2
Рожа . . . . .	нѣсколько часовъ	22	4—6
Инфлуэнца . . . . .	1 день	5	3—4
Коклюшъ . . . . .	2 "	8	8
Дифтерія . . . . .	2 "	15	2
Холера . . . . .	1 "	6	2—4
Чума . . . . .	2 "	7	4—6
Столбнякъ . . . . .	2 "	35	3
Сибирская язва . . . . .	1 "	3	2

Опредѣляется величина инкубационнаго періода биологическими свойствами возбудителя, его быстротой размноженія въ организмѣ, выработкой и быстротой дѣйствія его токсиновъ и т. д., но для каждого отдѣльнаго возбудителя она можетъ колебаться въ довольно широкихъ предѣлахъ, зависимо отъ пути проникновенія, отъ количества заразы, отъ состоянія организма и отъ степени вирулентности микроба. Такъ, напр., при зараженіи животныхъ обыкновеннымъ ядомъ бѣшенства, *virus des rues*, они гибнутъ на 3-ей недѣлѣ, а при зараженіи ядомъ, усиленнымъ пассажами (см. ниже), *virus fixe*, — на 8-ой день. Это обстоятельство и позволяетъ воспользоваться длиной инкубационнаго періода, какъ мѣриломъ вирулентности, при непремѣнномъ, однако, условіи одинаковости всѣхъ прочихъ вышперечисленныхъ факторовъ. Слѣдовательно, опытъ долженъ быть поставленъ такъ, что одинаковымъ животнымъ вводятся однимъ и тѣмъ же путемъ одинаковыя количества различныхъ культуръ одного и того же микроба. Такъ какъ, однако, установить количественное отношеніе между усиленіемъ вирулентности и соответственнымъ сокращеніемъ инкубационнаго періода подобно тому, какъ между вирулентностью и *D. L. M.*, нельзя, то способъ этотъ не можетъ дать столь точныхъ количественныхъ указаній, какъ первый, и находить себѣ примѣненіе лишь въ нѣкоторыхъ специальныхъ случаяхъ.

Наконецъ, можно пользоваться еще изученіемъ распространенности анатомическихъ поврежденій, развившихся послѣ зараженія различными культурами, основываясь на томъ, что, чѣмъ вирулентнѣе микробъ, тѣмъ больше распространяется онъ въ организмѣ. Это еще менѣе точно и удобно и притомъ совершенно

уже непримѣнимо къ микробамъ, неспособнымъ къ широкому распространению и остающимся на мѣстѣ проникновенія. Поэтому, практически пользуются обычно первымъ способомъ опредѣленія D. L. M.

Вирулентность, какъ уже было сказано, качество не только относительное, но и измѣнчивое. Измѣняется она подѣ влияніемъ условій жизни микроба въ естественной обстановкѣ, а кромѣ того у насъ имѣется цѣлый рядъ приемовъ, съ помощью которыхъ мы можемъ по произволу ее усиливать и ослаблять. Первые экспериментальныя данныя въ этомъ направленіи принадлежатъ Pasteur'у, который не только получилъ ослабленныя культуры, но и примѣнилъ ихъ для предупрежденія и лѣченія болѣзней, какъ-то: куриной холеры, свиной краснухи, сибирской язвы и бѣшенства.

Исходной точкой для него послужило случайное наблюденіе надъ простоявшими лѣто въ лабораторіи культурами куриной холеры, которыя сохранили способность прорасти при пересѣвѣ, но потеряли способность вызывать заболѣваніе у животныхъ. Отсюда выводъ — постарѣніе культуръ ведетъ къ ослабленію вирулентности. Выпрыснувши затѣмъ животнымъ, безнаказанно перенесшимъ выпрыскиваніе старой культуры, культуру свѣжую, Pasteur увидѣлъ, что животныя остались живы; слѣдовательно, выпрыскиваніе ослабленныхъ культуръ способно предохранять животныхъ отъ заболѣваній, почему Pasteur и далъ имъ названіе вакцинъ по аналогіи съ Jenner'овской вакциной. Заслуга Pasteur'a увеличивается тѣмъ, что онъ оцѣнилъ значеніе своихъ наблюденій, обобщилъ ихъ и сдѣлалъ соответственныя теоретическіе и практическіе выводы. — Въ настоящее время то обстоятельство, что продолжительное сохраненіе микробовъ на искусственныхъ средахъ ведетъ къ ослабленію вирулентности представляетъ собою общеизвѣстный фактъ. Однако, не все микробы представляются одинаковыми въ этомъ отношеніи, и тому же Pasteur'у не удалось получить этимъ путемъ вакцинъ *сибирской язвенной палочки*. Дѣло въ томъ, что эта палочка быстро, уже въ теченіе первыхъ сутокъ, образуетъ споры, которыя какъ бы фиксируютъ въ себѣ вирулентность произведшихъ ихъ микробовъ и сохраняютъ ее неопредѣленное время, такъ что при прорастаніи споръ получается культура первоначальной вирулентности. Пришлось искать другихъ способовъ, и таковыя дѣйствительно были найдены тѣмъ-же Pasteur'омъ съ его сотрудниками Roux и Chamberland'омъ, а затѣмъ и рядомъ другихъ ученыхъ.

Такъ, сибирская язва, не слабѣющая отъ постарѣнія культуръ, постепенно теряетъ свою вирулентность, если ее выращивать при 42,5°, (оптимальной T° для сиб. язв. палочки является 35 — 37°; 42,5° — представляетъ уже неблагоприятное условіе для жизни), причѣмъ, продолжая такое выращиваніе въ теченіе большаго или меньшаго періода, можно получать культуры съ любой степенью вирулентности.

Далѣе оказалось, что той-же цѣли, помимо примѣненія неблагоприятныхъ температуръ, можно достигнуть, подвергая микробовъ дѣй-

ствію цѣлаго ряда неблагоприятныхъ условій, при которыхъ ослабляется ихъ жизнеспособность вообще и вирулентность въ частности. Противоположнаго заключенія сдѣлать, однако, нельзя: благоприятныя условія далеко не всегда ведутъ къ усиленію вирулентности. Получить вакцины можно, подвергая культуры высушиванію, дѣйствію свѣта, кислорода воздуха, особенно кислорода при усиленномъ давленіи, прибавляя къ питательнымъ средамъ различныхъ антисептическихъ веществъ въ небольшихъ количествахъ, какъ-то двухромовокислаго калия, карболовой кислоты, сулемы и т. д. То же влияніе оказываетъ иногда и прибавка къ средамъ нѣкоторыхъ индифферентныхъ веществъ, какъ NaCl, морской воды, молока, но только въ значительныхъ количествахъ. Принципіальной разницы между всеми этими способами нѣтъ, что же касается практическаго примѣненія, то тутъ приходится руководствоваться практическими же соображеніями сравнительной удобопримѣнимости, надежности и т. д. \*) Такъ какъ вообще полученіе живыхъ вакцинъ сопряжено съ рядомъ затрудненій, то въ практику введенъ теперь широко распространенный приемъ пользованія въ качествѣ вакцинъ убитыми культурами; хотя этотъ способъ, несомнѣнно, проще и удобнѣе на практикѣ, однако необходимо замѣтить, что невосприимчивость, получаемая при выпрыскиваніи убитыхъ культуръ, не отличается ни той продолжительностью, ни той надежностью, какъ съ живыми вакцинами.

Особо долженъ быть отмѣченъ еще одинъ способъ ослабленія вирулентности, а именно путемъ проведенія черезъ организмъ опредѣленныхъ животныхъ; способъ этотъ является первымъ безсознательно примѣненнымъ на практикѣ. Въ самомъ дѣлѣ, Дженнеровская вакцина есть, по всемъ даннымъ, не что иное, какъ оспенный вирусъ, измѣненный проведеніемъ черезъ организмъ теленка или коровы. Въмѣстѣ съ тѣмъ способъ этотъ оказался и наиболѣе совершеннымъ, такъ какъ съ его помощью получена наиболѣе дѣйствительная и наиболѣе безопасная изъ всехъ донынѣ извѣстныхъ вакцинъ, дающая длительную и прочную невосприимчивость. Къ сожалѣнію, все попытки получить аналогичнымъ путемъ вакцины противъ другихъ болѣзней, какъ, напр., попытки Мечникова получить вакцину сифилиса проведеніемъ черезъ обезьяну, пока окончились неудачей. Получить ослабленіе вирулентности для одного вида проведеніемъ черезъ организмъ другого вида въ нѣкоторыхъ случаяхъ, правда, удается; такъ, вирулентность *свиной краснухи* для свиней уменьшается при проведеніи черезъ кроликовъ, вирулентность *стрептококка* для кроликовъ уменьшается при проведеніи черезъ мышей и т. д., — но полученное ослабленіе не отличается той устойчивостью, какъ съ Jenner'овской вакциной.

\*) См. главу о техникѣ приготовленія сыворотокъ и вакцинъ.

Усиленіе вирулентности также можетъ быть достигнуто искусственнымъ путемъ, и изъ способовъ, служащихъ для этого, на первое мѣсто долженъ быть поставленъ т. н. методъ пассажей, т. е. повторное проведеніе черезъ организмъ животныхъ, или культура въ живомъ организмѣ. Выше было указано, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ такое проведеніе черезъ организмъ какого-либо одного вида можетъ ослабить вирулентность микроба для другихъ видовъ, но для вида, служившаго для пассажей, она всегда усиливается. Фактъ этотъ былъ подмѣченъ уже Davaine'омъ, но честь его установки и разработки принадлежитъ опять таки Pasteur'у.

На практикѣ поступаютъ такимъ образомъ, что первому животному, если культура мало вирулентна, вприскивается очень большая доза, причемъ вприскиваніе производится въ брюшину или въ вены; иногда берутъ еще молодыхъ животныхъ, какъ наиболѣе чувствительныхъ, или примѣняютъ различные приемы, усиливающіе восприимчивость животного, заставляють его голодать, охлаждаютъ, отравляютъ и т. д. Когда животное погибаетъ (нерѣдко его убиваютъ во время агоніи), засѣваютъ кровь сердца или какой-либо эксудатъ, и полученную культуру вприскиваютъ второму животному, причемъ обычно достаточной оказывается уже меньшая доза; затѣмъ та же операція повторяется до тѣхъ поръ, пока не будетъ достигнута требуемая степень вирулентности.

Быстрота, съ которой совершается процессъ усиленія, и предѣлы его для различныхъ микробовъ различны. Нѣкоторыхъ можно усиливать безгранично, т. е. до того, что 1 микробъ дѣлается способнымъ вызвать смертельное заболѣваніе, въ другихъ случаяхъ процессъ, достигши нѣкотораго предѣла, останавливается. Предѣльную вирулентность подобнаго рода Pasteur предложилъ назвать *virus fixe*. Есть также микробы, которые не измѣняются или очень мало измѣняются при пассажахъ — какъ, напр., палочки дифтеріи и туберкулеза.

Вирулентность микробовъ, усиленныхъ пассажами черезъ какой-либо опредѣленный видъ животныхъ, для другихъ видовъ относится различно: нерѣдко она, какъ было указано, ослабѣваетъ; иногда остается безъ перемѣнъ, а иногда и увеличивается.

Къ методу пассажей, по существу, близко примыкаетъ методъ культуръ въ коллодіевыхъ мѣшечкахъ\*), примененный и разработанный Мечниковымъ, Roux и Taurelli-Salimbeni. При этомъ микробъ постепенно приспосабливается къ жизни въ организмѣ, въ его сокахъ, будучи защищенъ отъ фагоцитовъ, которые не могутъ проникнуть сквозь коллодій, допускающій, однако, осмотическій обмѣнъ. Способъ этотъ оказалъ большія услуги, позволивши культивировать нѣкоторыхъ микробовъ, не поддающихся культурѣ внѣ организма, напр., возбудителя перитневмоніи (Roux и Nocard). Онъ позволилъ Vincent'у придать виру-

\*) Подробности см. въ отдѣлѣ методики и техники.

лентность, хотя и не стойкую, нѣкоторымъ непатогеннымъ микробамъ, а именно *b. megatherium* и *b. mesentericus vulgaris*. Это обстоятельство представляетъ интересъ въ томъ отношеніи, что оно экспериментально подтверждаетъ идеи Pasteur'a о происхожденіи патогенныхъ микробовъ изъ сапрофитовъ путемъ постепеннаго приспособленія къ жизни въ организмѣ животныхъ и человѣка. Надо, однако, имѣть въ виду, что, если эволюціонная точка зрѣнія на появленіе вирулентныхъ микробовъ и является единственно приемлею, если колебанія вирулентности говорятъ за большую измѣчивость и пластичность микробовъ и если не исключена возможность появленія въ будущемъ новыхъ патогенныхъ микробовъ, а слѣдовательно, и новыхъ формъ инфекціонныхъ заболѣваній, на что указывалъ еще Pasteur, то отсюда нельзя еще дѣлать заключеній о возможности созданія искусственнымъ путемъ прочныхъ патогенныхъ видовъ. Вирулентность въ опытахъ Vincent'a и аналогичныхъ опытахъ Charrin и Nittis быстро исчезала, и попытки превращенія однихъ микробовъ въ другихъ, напр., *bact. coli* въ *b. typhi abdominalis* и т. д. всегда заканчивались неудачей. Явленія плеоморфизма въ области морфологіи и измѣняемость нѣкоторыхъ біологическихъ свойствъ микробовъ не нарушаютъ закона специфичности, они только заставляютъ сдѣлать къ нему поправку въ томъ смыслѣ, что различные виды бактерій не представляются такъ ясно ограниченными и строго опредѣленными, какъ у высшихъ животныхъ и растений, что они представляютъ изъ себя „плохіе виды“ (*mauvaises espèces*), границы которыхъ часто не могутъ быть точно опредѣлены. Существованіе значительнаго количества описанныхъ за послѣднее время различныхъ т. н. пара- и псевдобактерій, т. е. бактерій, во всемъ похожихъ на данную, но отличающихся только въ одномъ какомъ-либо отношеніи, напр. отсутствіемъ патогенности (см. главы о группѣ *coli-typhis*, о дифтеріи и др.), и представляющихъ, помимо теоретическаго, значительный практическій интересъ особенно въ діагностическомъ отношеніи, является однимъ изъ выраженій этой недостаточной опредѣленности видовъ. Тѣмъ не менѣе, идея специфичности патогенныхъ микробовъ этимъ не подрывается, такъ какъ за нее говорятъ, помимо данныхъ морфологической бактериологіи и клинической картины отдѣльныхъ инфекцій, еще, и при томъ съ особенной опредѣленностью, ихъ специфическія реакціи, т. н. реакціи иммунитета (см. ниже), которыя микробы вызываютъ въ организмѣ животныхъ.

Кромѣ вышеуказанныхъ приемовъ усиленія вирулентности, существуютъ и нѣкоторые другіе, правда не столь быстро и сильно дѣйствующіе, но болѣе простые и удобопримѣнимые. Сводятся они къ культурѣ на различныхъ специальныхъ средахъ, напр., на крови или на экстрактахъ изъ тканей животныхъ, по отношенію къ которымъ желательнѣе достигнуть усиленія вирулентности; — къ прибавкѣ различ-

ныхъ химическихъ веществъ,—такъ прибавка 2% молочной кислоты и винограднаго сахара позволила Arloing и Courmont'у получить очень вирулентную культуру *шумящей гангрены*, прибавка избытка NaCl способствуетъ усиленію вирулентности *стрептококка* и т. д.;—къ спеціальнымъ условіямъ культуры въ смыслѣ аэраціи и т. п.

Путемъ пассажей и выращиванія микробовъ на особыхъ средахъ удается еще получить спеціальное измѣненіе вирулентности, т. н. вирулентность для опредѣленнаго органа или ткани (*Organvirulenz*). Такъ, заражая послѣдовательно крысъ вдыханіемъ распыленнаго сока изъ легкихъ крысъ, павшихъ отъ чумы, Martini получилъ культуру, которая отличалась не только усиленной вирулентностью, но и приобрѣла способность вызывать чумную пневмонію даже при подкожномъ и внутрибрюшинномъ зараженіи. Возможно, что подобныя явленія происходятъ и въ естественныхъ условіяхъ и что ими нужно объяснять соответственные факты эпидеміологии, тѣмъ болѣе, что вышеприведенный опытъ не является единичнымъ и что полученіе такой спеціальной *Organvirulenz* удавалось и другимъ изслѣдователямъ. Такъ, напр., *стрептококкъ*, выращенный на настойкѣ изъ почекъ, при зараженіи животныхъ, оказывался способнымъ давать метастазы въ почкахъ и т. п.

Наконецъ, той-же цѣли, т. е. усиленія вирулентности, можно достигнуть еще путемъ ассоціаціи микробовъ. Такъ, при введеніи *b. diphtheriae* вмѣстѣ со *стрептококкомъ* вирулентность обоихъ быстро усиливается.

Для сохраненія полученной вирулентности нужно часто пересѣвать культуры, не допуская постарѣнія ихъ, держать ихъ при обычной температурѣ, а не въ термостатѣ, гдѣ вирулентность ослабѣваетъ скорѣе; въ иныхъ случаяхъ полезно охранять отъ дѣйствія кислорода, засѣвая въ агаръ уколомъ и запаивая пробирки; иногда приходится отъ времени до времени повторять пассажи и т. д.

Для объясненія механизма вирулентности и ея измѣненій былъ предложенъ цѣлый рядъ теорій: пытались видѣть въ ней исключительно выраженіе способности микробовъ къ болѣе или менѣе быстрому размноженію, или только ихъ токсинообразовательной способности, сводили ее къ большому или меньшему содержанію эндотоксиновъ, къ способности выдѣлять вещества, парализующія защитительныя способности организма (агрессины) и т. д. Ни одна изъ этихъ теорій не оказалась вполне приемлема и не нашла себѣ всеобщаго признанія. Да это и понятно, такъ какъ объяснить очень сложное біологическое явленіе съ точки зрѣнія одного какого-либо свойства едва ли возможно. На нѣкоторыхъ изъ этихъ теорій все-таки необходимо остановиться, особенно на теоріяхъ Pfeiffer'a и Bail'я.

Согласно теоріи Pfeiffer'a, колебанія вирулентности обуславливаются измѣненіями химическаго сродства, или, если можно такъ выразиться, химической жадности микроба къ тѣмъ веществамъ, которыя циркулируютъ въ сокахъ организма и обладаютъ способностью растворять бактерій, къ т. н. бактеріолизинамъ (см.

ниже, объ иммунитетѣ). Проникшіе или введенные внутрь организма въ извѣстномъ количествѣ микробы встрѣчаютъ въ мѣстѣ своего проникновенія опредѣленный запасъ этихъ веществъ; если жадность каждой бактеріи мала, то запаса этого хватитъ на всѣхъ, всѣ микробы подвергнутся дѣйствію лизиновъ, будутъ уничтожены, и инфекция не разовьется, слѣдовательно, вирулентности данный микробъ не обнаружитъ. Если, наоборотъ, при томъ же количествѣ микробовъ, жадность ихъ велика, то весь запасъ лизиновъ окажется поглощеннымъ уже небольшимъ количествомъ микробовъ, которые, конечно, погибнутъ, но другіе, оставшіеся нетронутыми, начнутъ размножаться, и разовьется инфекция, т. е. такой микробъ обнаружитъ большую или меньшую вирулентность. Не говоря уже о томъ, что теорія эта не считается какъ разъ съ важнѣйшимъ защитительнымъ орудіемъ организма—фагоцитозомъ, ее нельзя признать удовлетворительной какъ потому, что опытъ не подтвердилъ предполагаемаго Pfeiffer'омъ параллелизма между жадностью къ лизинамъ и вирулентностью, такъ и потому, что она стоитъ въ противорѣчій съ изложенными выше фактами усиленія вирулентности путемъ пассажей: если бы подобный параллелизмъ существовалъ, то при зараженіи животнаго должны бы были прежде всего гибнуть наиболѣе вирулентные, какъ наиболѣе жадные къ лизинамъ, и пассажи вели бы къ выживанію и подбору менѣе жадныхъ, т. е. менѣе вирулентныхъ, а не наоборотъ. Кромѣ того, съ этой точки зрѣнія совершенно непонятно явленіе максимальной вирулентности, когда одного микроба достаточно, чтобы вызвать смертельную инфекцію.

По теоріи Bail'я вирулентность обуславливается способностью бактерій выдѣлять особыя вещества, сами по себѣ не ядовитыя, но способныя парализовать самозащиту организма и спеціально фагоцитарную дѣятельность, т. н. агрессины\*). По Bail'ю найти агрессины въ культурахъ, resp. въ филтрахахъ культуръ на питательныхъ средахъ, нельзя, но присутствіе ихъ можетъ быть обнаружено въ жидкостяхъ зараженнаго организма, именно въ жидкихъ частяхъ отековъ и экссудатовъ\*\*). Опыты различныхъ авторовъ дали противорѣчивые результаты по вопросу о существованіи агрессиновъ, какъ особыхъ веществъ, обладающихъ указанными свойствами, но

\*) Аналогичныя вещества были описаны и другими авторами подъ названіемъ вирулиновъ, антифагиновъ (Н. Чистовичъ, В. Юревичъ; см. гл. о пневмококкахъ въ спец. части).

\*\*\*) Опытъ Bail'я сводится къ слѣдующему: животному впрыскивается к. л. культура въ полость плевры или брюшины. По образованію экссудата и по извлеченію его, жидкая часть отдѣляется отъ микробовъ и клѣточныхъ элементовъ фильтраціей черезъ фарфоровую свѣчу. При впрыскиваніи *per se* она оказывается лишенной болѣзнетворнаго дѣйствія, но при впрыскиваніи вмѣстѣ съ микробами замѣтно увеличиваетъ вирулентность послѣднихъ, такъ что, напр., смерть наступаетъ отъ дозъ, меньшихъ D. L. M. и т. п.



тѣмъ не менѣ работы Ваіля сыграли существенную роль въ критикѣ гуморальныхъ теорій иммунитета и позволили глубже проникнуть въ механизмъ вирулентности. Сверхъ того, заслугу Ваіля составляетъ указаніе на особенности, представляемыя микробами, падающимися въ живомъ организмѣ или непосредственно выдѣленными изъ него, сравнительно съ микробами, взятыми съ питательныхъ средъ. Разница заключается въ томъ, что первые, названные Ваілемъ \*) „Thierische Bacillen“ — „животными бациллами или микробами“, обнаруживаютъ гораздо большую устойчивость по отношенію ко всеѣмъ защитительнымъ приспособленіямъ организма, нежели взятые съ питательныхъ средъ микробы, которыхъ можно было бы для сокращенія назвать „культурными микробами“; животные микробы являются устойчивыми по отношенію къ сывороткамъ (serumfest), не подвергаются или трудно подвергаются фагоцитозу и т. д. Ясно, слѣдовательно, что микробы, — какъ и слѣдовало ожидать согласно съ нашими общебиологическими воззрѣніями — обладаютъ способностью при искусственныхъ или естественныхъ пассажахъ (а б. м. и при нѣкоторыхъ особыхъ условіяхъ жизни внѣ организма) все болѣе и болѣе приспособляться къ невыгоднымъ сначала условіямъ жизни въ организмѣ и, сообразно съ этимъ, усиливать свою вирулентность. Подобный взглядъ, согласующійся съ теоретическими и опытными данными, имѣющимися у насъ, находитъ себѣ дальнѣйшее подкрѣпленіе и въ данныхъ морфологіи. Уже давно было замѣчено Bordet, что нѣкоторые микробы, напр., *стрептококки*, въ брюшномъ экссудатѣ получаютъ нѣсколько иное отношеніе къ окраскѣ, приобрѣтаютъ капсулы (см. рис. 54 и 55), причемъ капсульные формы не фагоцитируются (еще раньше Мечниковымъ было указано на то, что *палочка сибирской язвы* въ организмѣ невосприимчивой лягушки получаетъ оболочку или капсулу, а *палочка туберкулеза* приобрѣтаетъ особія слоистыя капсулы въ организмѣ нѣкоторыхъ нечувствительныхъ къ туберкулезу грызуновъ), а работы послѣднихъ лѣтъ, въ частности работы Ваіля, подтвердили и значительно расширили эти наблюденія, и мы теперь знаемъ, что цѣлый рядъ микробовъ, обычно безкапсульных, приобрѣтаетъ капсулы внутри

\*) Ваілемъ также предложено вмѣсто обычнаго подраздѣленія микробовъ на двѣ группы — паразитовъ и сапрофитовъ, дѣленіе ихъ на четыре: истинныхъ паразитовъ, полупаразитовъ, некропаразитовъ и сапрофитовъ. Первые, — *echte Parasiten, invasive Arten*, способны къ широкому распространенію въ организмѣ, къ усилению вирулентности до maximum, вызываютъ нерѣдко общія инфекціи, напр., *стрептококкъ, чумная палочка* и т. д. Вторые, — *Halbparasiten, facultativ invasive Arten*, обычно остающіеся въ мѣстѣ первоначальнаго проникновенія, напр., *палочка дифтеріи*. Третьи некропаразиты, какъ *b. tetani*, способны вызвать заболѣваніе лишь при особыхъ условіяхъ зараженія, напр., при одновременномъ введеніи другихъ микробовъ. Наконецъ, сапрофиты, совершенно не способные къ жизни въ организмѣ.

организма (*tierische Bac. Vaіля*) или при выращиваніи на такихъ средахъ, какъ сыворотка, асцитическая жидкость и т. п., составъ которыхъ приближается къ составу соковъ организма. При образованіи капсулы происходитъ утолщеніе и разбуханіе, ги-

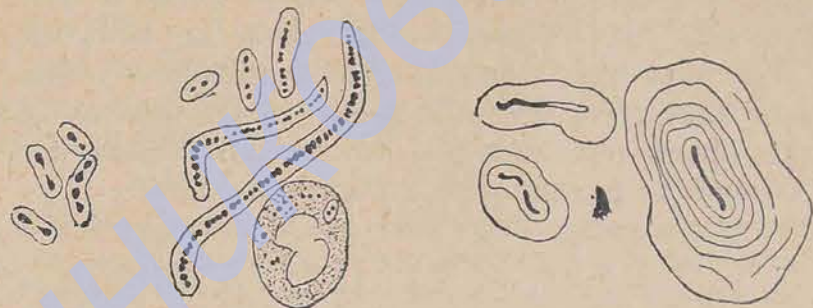


Рис. 54. — Закапсулированные „животные“ микробы. Слева пневмококки изъ крови кролика; справа различной длины цѣпочки стрептококковъ изъ брюшины морской свинки. Внизу полинуклеаръ съ нѣсколькими фагоцитированными стрептококками (по Bordet).

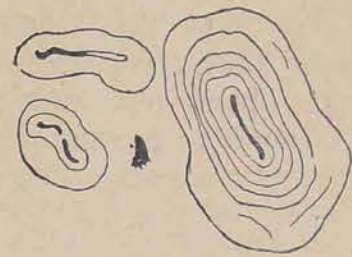


Рис. 55. — Палочка туберкулеза, окруженная оболочкой (капсулой) изъ клѣтокъ *Meriones Schaeffli*. Оболочка можетъ состоять изъ различнаго количества слоевъ (по Мечникову).

пертрофія эктоплазмы, которую по аналогіи съ покровами высшихъ животныхъ можно считать защитительнымъ органомъ бактерий, и съ гипертрофіей котораго усиливается ихъ стойкость и вирулентность (Eisenberg). Защитительная роль капсулъ доказывается, помимо вышеприведенныхъ наблюденій надъ животными микробами, еще и опытами, въ которыхъ было показано, что прибавка экстракта изъ капсулъ къ обыкновеннымъ бактеріямъ усиливаетъ ихъ устойчивость; въ капсулахъ, слѣдовательно, заключаются какія-то защитительныя вещества. Оказалось далѣе, что эта устойчивость относится не только къ защитительнымъ силамъ высшихъ организмовъ, но и къ дѣятелямъ такого порядка какъ антисептическія вещества: такъ, напр., безкапсульные сибиреязвенныя палочки погибаютъ въ карболовой кислотѣ въ 1:500 въ теченіе 10 секундъ, а капсульные выживаютъ 15 мин. и т. д. — Самыя капсулы, какъ показалъ опытъ, могутъ быть получены не только въ организмѣ и на органическихъ жидкостяхъ, но и въ нѣкоторыхъ другихъ условіяхъ; такъ, Danysz показалъ возможность постепенно приучить *сибиреязвенную палочку* къ возрастающимъ концентраціямъ мышьяка, причемъ тоже образовывались капсулы, экстрактъ изъ которыхъ защищалъ и безкапсульныхъ микробовъ. Таковое приспособленіе не надо, однако, толковать съ телеологической точки зрѣнія. Капсулы образуются не для того, чтобы защищать микроба, а потому, что извѣстныя условія, особенно химическія, вызываютъ раздраженіе, ведущее къ образованію капсулъ. Интересно въ этомъ отношеніи наблюденіе надъ *Leuconostoc* омъ (см. стр. 12 рис. 9), который при ростѣ на тростниковомъ сахарѣ образуетъ капсулы, а на виноградномъ нѣтъ. Здѣсь о какой-либо защитѣ едва ли можетъ идти

рѣчь, дѣло лишь въ различныхъ условіяхъ питанія, а между тѣмъ защитительное приспособленіе пріобрѣтается: капсульные *leuconostoc* и переносятъ въ теченіе  $\frac{1}{4}$  часа нагрѣваніе до  $85^{\circ}$ , тогда какъ безкапсульные погибаютъ отъ  $60^{\circ}$ . То обстоятельство, что капсулы развиваются не у всѣхъ видовъ микробовъ, что бываютъ и безкапсульные tierische Parasiten, надо понимать лишь такъ, что измѣненія защитительнаго характера отнюдь не обязательно должны находить себѣ морфологическое выраженіе, сказывающееся въ видимыхъ структурныхъ измѣненіяхъ; кромѣ того, возможно, что таковыя измѣненія и совершаются, но мы еще не нашли средствъ ихъ улавливать.

Умѣстно будетъ указать, что были и другія попытки связать вирулентность съ нѣкоторыми морфологическими особенностями (теорія Marx'a и Woithe), съ присутствіемъ различныхъ зернистостей въ протоплазмѣ микробовъ (см. стр. 13, зернышки Babés-Ernst'a и др.), но доказать связь между ними и вирулентностью не удалось.

Такимъ образомъ, при опредѣленіи вирулентности приходится оставаться при формулѣ, давно уже предложенной Roux: вирулентность есть способность микроба жить и размножаться внутри живого организма и вырабатывать ядовитыя для организма вещества.

У однихъ микробовъ, у т. н. токсическихъ или полупаразитовъ, по преимуществу выражено второе изъ вышеназванныхъ свойствъ; вирулентность и ея колебанія въ значительной мѣрѣ для нихъ совпадаютъ съ токсинообразовательной способностью и ея измѣненіями; у истинныхъ-же паразитовъ, которыхъ иначе можно назвать септицемическими микробами, по преимуществу выражена способность размноженія въ организмѣ, или агрессивность (по терминологіи Bail'a); вирулентность опредѣляется главнымъ образомъ ею. Между двумя крайними типами (*Tetanus—Anthrax*) существуетъ цѣлая лѣстница промежуточныхъ. Во всякомъ случаѣ, совершенно исключить какой-либо изъ обоихъ элементовъ вирулентности и свести все къ единому фактору не представляется возможнымъ.

Происхожденіе вирулентности и наблюдаемая въ природѣ и въ опытахъ колебанія ея въ ту и въ другую сторону должны объясняться пластичностью и приспособляемостью микробовъ, которая сказывается, на нашъ масштабъ, съ тѣмъ большой яркостью, что жизнь каждаго микроба очень коротка, размножаемость велика, смѣна поколѣній происходитъ быстро: тѣ измѣненія въ свойствахъ, для которыхъ у высшихъ животныхъ потребовались бы сотни и тысячи лѣтъ, у микробовъ происходятъ въ теченіе часовъ и дней.

Такъ какъ, несмотря на свою малую величину, микробъ организованъ довольно сложно, то и приспособляемость его можетъ идти и выражаться чрезвычайно разнообразно; найти какое-либо унитарное объясненіе, единую теорію вирулентности внѣ общебіологическаго закона приспособляемости поэтому не удастся. Но во всякомъ слу-

чаѣ, наука накопила уже цѣлый рядъ фактовъ, въ высшей степени интересныхъ теоретически, и позволила сдѣлать важныя и цѣнныя практическія приложенія; достаточно указать хотя бы на способы полученія вакцинъ.

Наконецъ, необходимо всегда имѣть въ виду измѣнчивость вирулентности, ея относительность (для опредѣленнаго вида животныхъ, иногда еще только при опредѣленномъ пути введенія или проникновенія микроба и т. д.) и ея соотносительность иммунитету: микробъ вирулентный для чувствительнаго организма будетъ не вирулентенъ для иммуннаго; одинъ и тотъ же микробъ у различныхъ индивидуумовъ одного вида обнаруживаетъ различную вирулентность сообразно съ ихъ восприимчивостью.

### Литература:

Литература къ вопросу объ инфекціи приведена вмѣстѣ съ литературой по иммунитету въ концѣ слѣдующей главы.

## ГЛАВА V.

### Иммунитетъ.

*Л. А. Тарасевичъ.*

Наблюдения надъ ходомъ эпидемій и вообще заразныхъ заболѣваній давно уже заставили обратить вниманіе на то обстоятельство, что среди людей и животныхъ, хотя бы и живущихъ въ одномъ мѣстѣ и при одинаковыхъ условіяхъ, всегда заболѣваетъ только известная часть, а не все, и что среди заболѣвшихъ всегда наблюдаются различныя по тяжести теченія формы, откуда и родились представленія о большемъ или меньшемъ предрасположеніи къ заболѣваніямъ и стремленія выяснитъ сущность этого предрасположенія, связывая его съ состояніемъ организма, съ различнаго рода внѣшними воздѣйствіями и т. п. Значеніе плохихъ гигиеническихъ условій было издавна известно и издавна дѣлались попытки ихъ измѣненіемъ ослабить воспримчивость, создать противоположное состояніе. Тѣмъ не менѣе, на прочную ногу ученіе о предрасположеніи и воспримчивости съ одной стороны, и о стойкости, невоспримчивости, или иммунитетѣ—съ другой, становится лишь въ послѣднія десятилѣтія, благодаря переносу, произведенному бактериологіей, благодаря широкой возможности экспериментальнаго изученія вышеуказанныхъ явленій въ связи съ успѣхами физиологіи и съ изученіемъ вообще регуляторныхъ и защитительныхъ приспособленій организма ко всякаго рода внѣшнимъ воздѣйствіямъ, механическимъ, физическимъ, химическимъ и т. д.

Эпидемиологія, клиника и экспериментъ показали, что явленія воспримчивости и иммунитета бываютъ различнаго порядка. Такъ, съ одной стороны, встрѣчаются отдѣльные индивидуумы и цѣлыя группы населенія, обнаруживающія легкую заболѣваемость, и обратно. Въ этомъ случаѣ мы говоримъ объ устойчивости и о предрасположеніи, причемъ первая бываетъ часто связана съ общимъ здоровымъ состояніемъ, вторая—съ болѣзненнымъ и со всякаго рода ослабляющими организмъ условіями—недостаткомъ пищи, отравленіями, тяжелой работой и т. д., словомъ, со всеѣмъ, что влечетъ за собой упадокъ жизнѣдѣтельности организма. Эти состоянія носятъ общій

характеръ, дѣло идетъ объ устойчивости по отношенію ко всеѣмъ вообще заболѣваніямъ и обратно.—Но наряду съ этимъ приходится наблюдать у человѣка и животныхъ особое, специфическое отношеніе, устойчивость къ одному опредѣленному болѣзненному дѣятелю, напр., къ заразному началу брюшнаго тифа или скарлатины, причемъ эта устойчивость не стоитъ въ обязательной связи съ общимъ хорошимъ состояніемъ здоровья; нерѣдко слабый и больной организмъ оказывается по отношенію къ какой-либо опредѣленной инфекціи несравненно устойчивѣе, нежели другіе здоровые и крѣпкіе. Если мы имѣемъ дѣло именно съ такимъ специфическимъ отношеніемъ, когда данный организмъ обнаруживаетъ свойство не заболѣвать какой-либо инфекціей, несмотря на наличность такихъ условій, при которыхъ другіе заражаются, то мы говоримъ о специфической невоспримчивости или объ иммунитѣ.

Иммунитетъ, подобно вирулентности, представляетъ собою понятіе относительное въ двухъ смыслахъ: во 1-хъ, говоря объ иммунитетѣ, всегда необходимо указывать или имѣть въ виду, къ чему, къ какому заразному началу этотъ иммунитетъ относится,—можно, наприм., быть иммуннымъ къ оспѣ и чувствительнымъ къ скарлатинѣ, и обратно; во 2-хъ, иммунитетъ не представляетъ изъ себя неизмѣннаго, абсолютнаго состоянія—онъ измѣняется во времени и можетъ быть измѣняемъ искусственно, онъ можетъ оказаться недостаточнымъ при известныхъ условіяхъ и т. д. Случай, гдѣ тотъ или иной видъ совершенно и при всевозможныхъ условіяхъ нечувствителенъ къ данному заразному началу, сравнительно рѣдки.

Иммунитетъ къ известному опредѣленному микробу можетъ существовать у даннаго вида, расы или индивидуума съ момента рожденія, и тогда мы его называемъ врожденнымъ, унаслѣдованнымъ или естественнымъ. Онъ можетъ развиваться у индивидуума, ранѣе бывшаго чувствительнымъ, и тогда мы говоримъ о пріобрѣтенномъ иммунитѣ, причемъ если онъ появляется велѣдъ за перенесеннымъ заболѣваніемъ, то онъ называется естественнo-пріобрѣтеннымъ, а если велѣдъ за различными пріемами предохраненія, или иммунизацией, то искусственнымъ.

Примѣрами естественнаго видоваго и расоваго иммунитета могутъ служить нечувствительность животныхъ къ сифилису и гонорреѣ, нечувствительность человѣка къ чумѣ рогатаго скота, малая чувствительность алжирскихъ овецъ къ сибирской язвѣ, невоспримчивость американскихъ виноградныхъ лозъ къ филлоксерѣ и т. д. Такія различія наблюдаются иногда у очень близкихъ расъ:—англичане, напр., гораздо чувствительнѣе къ скарлатинѣ, нежели французы, и болѣютъ ею болѣе тяжело.

Надо замѣтить, что расовый иммунитетъ не отличается прочностью и легко побѣждается; такъ, напр., въ условіяхъ опыта алжирскія овцы сибирской язвой заражаются.—Кромѣ того, говоря о расовомъ иммунитѣ, не надо упускать изъ виду неопредѣленности самаго понятія о расахъ, а затѣмъ, въ особенности, того обстоятельства, что многіе факты, относимые на счетъ расовыхъ различій, по существу зависятъ отъ различій въ условіяхъ жизни, въ культурѣ, въ занятіяхъ, а, слѣдовательно, и въ условіяхъ распространения заразныхъ заболѣваній. Иногда видимая расовая невосприимчивость объясняется условіями совершенно особаго и неожиданнаго порядка. Quasi-естественный иммунитетъ негровъ къ маляріи нашелъ себѣ объясненіе благодаря Косн'у, показавшему, что негры часто переносятъ малярію въ легкой формѣ въ дѣтскомъ возрастѣ. Такимъ-же образомъ всего правильнѣе объяснять и относительную невосприимчивость черной и желтой расъ къ желтой лихорадкѣ и т. п. Только исключивши всѣ перечисленные и другія имъ подобныя возможности, можно говорить съ большей или меньшей положительностью о роли расы и о расовомъ иммунитѣ.

Явленія иммунитета, приобрѣтеннаго естественнымъ путемъ послѣ перенесенія опредѣленной болѣзни, подмѣчены были издавна, причемъ установлено было также и то, что различныя инфекции въ этомъ отношеніи представляютъ большія различія: одни даютъ прочный и стойкій иммунитетъ, другія кратковременный и, наконецъ, третьи, повидимому, совсѣмъ не сообщаютъ невосприимчивости. Такъ напр., оспа, скарлатина, корь повторяются, у одного и того-же лица лишь въ исключительныхъ случаяхъ, повторенія пневмоній и инфлюэнцы наблюдаются нерѣдко, а заболѣванія ангиной и рожей даже какъ-бы предрасполагаютъ къ новымъ заболѣваніямъ этими же формами и т. д.

Наблюденія надъ этимъ приобрѣтеннымъ иммунитетомъ, то обстоятельство, что онъ приобрѣтается даже послѣ перенесенія болѣзни въ самой легкой формѣ, повели къ различнаго рода попыткамъ иммунизации. Помимо оспенной вакцинаціи, всѣ остальные практическіе успѣхи въ этой области шли рука объ руку съ теоретической разработкой механизма невосприимчивости.

#### Внѣшнія защитительныя приспособленія организма.

Среди защитительныхъ приспособленій по отношенію къ инфекціи прежде всего обращаютъ на себя вниманія покровы тѣла—кожа и слизистыя оболочки, постоянно носящіе на себѣ богатую микробную флору, среди которой живутъ, какъ уже было указано въ предыдущей главѣ, нерѣдко и болѣзнетворные микробы въ качествѣ безвредныхъ, по крайней мѣрѣ временно, эпифитовъ.

Кожа, особенно здоровая и неповрежденная, представляетъ собою барьеръ, не допускающій проникновенія микробовъ внутрь тканей. Ея поверхностные плотные слои ороговѣлыхъ клетокъ являются непреодолимымъ препятствіемъ для микробовъ, и потому опыты съ нанесеніемъ на кожу заразнаго матеріала давали положительные результаты только при примѣненіи такихъ пріемовъ, которые легко ведутъ къ механическимъ поврежденіямъ, хотя-бы и ничтожнымъ. Таково, напр., втираніе микробовъ при посредствѣ котораго Gargé и Schimmelbusch вызвали у себя образованіе фурункуловъ (втираніемъ культуръ *стафилококка*); здѣсь вполне возможно вдавливаніе микробовъ въ выводные протоки кожныхъ железъ или же незначительныя поврежденія эпидермиса; эти послѣднія объясняютъ и положительные результаты, получаемые при нанесеніи нѣкоторыхъ микробовъ, напр. *чумной палочки*, на побритую кожу. Вообще, отдѣльные случаи зараженія при нанесеніи на кожу такихъ микробовъ, какъ палочки туберкулеза, сибирской язвы, сапа и т. д. всего вѣроятнѣе объясняются существованіемъ поврежденій, хотя-бы самыхъ незначительныхъ и незамѣтныхъ, но достаточныхъ, чтобы очистить путь микробу въ болѣе глубокіе слои.—Поверхностныя же чешуйки не только представляютъ механическое препятствіе прохожденію микроба, но и ведутъ, благодаря постоянному слущиванію, къ удаленію попадающихъ на кожу зародышей. Не благоприятствуютъ имъ здѣсь и физико-химическія условія: температура отчасти, а главнымъ образомъ, сухость и кислая реакція выдѣленія кожныхъ железъ. Быть можетъ, въ силу этого послѣдняго обстоятельства заболѣванія самой кожи чаще вызываются не бактеріями, а грибами, приспособленными къ такой реакціи.

На слизистыхъ оболочкахъ условія значительно благоприятнѣе для развитія микробовъ: здѣсь имѣются и подходящая Т°, и влажность, и присутствіе питательнаго матеріала и, въ большинствѣ случаевъ, подходящая реакція; поэтому флора ихъ во много разъ богаче кожной\*). Нѣжныя слизистыя легче проходимы механически, нежели кожа, даже при отсутствіи поврежденій; поэтому, при естественномъ попаданіи болѣзнетворныхъ микробовъ на различныя слизистыя оболочки, или при искусственномъ нанесеніи ихъ, зараженіе совершается легче, чѣмъ съ кожи. Однако, и здѣсь при нормальномъ строеніи и функцияхъ оболочекъ, при постоянномъ самоочищеніи ихъ, благодаря мерцательному эпителию, движенію и удаленію секретовъ и экскретовъ, увлекающихъ и микробовъ и т. д., далеко не всѣ микробы и не

\*) Послѣ смерти, а отчасти даже уже въ агональномъ періодѣ различныя представители этой флоры быстро проходятъ сквозь стѣнки кишечника, и обычно стерильныя ткани нашего тѣла населяются и дѣлаются добычей микробовъ, чѣмъ и объясняется гніеніе труповъ.

всегда находятъ подходящія условія для проникновенія вглубь тканей. Сообразно съ различіями въ строеніи (характеръ эпителия), физико-химическихъ свойствахъ (количество, реакція и составъ секретовъ\*) и экскретовъ) и біологическихъ условіяхъ (бактерійная флора), представляющимися на разныхъ слизистыхъ оболочкахъ, цѣлый рядъ болѣзнетворныхъ микробовъ оказывается способнымъ въ естественныхъ, а отчасти и въ экспериментальныхъ условіяхъ, вызывать заболѣваніе при условіи попаданія на опредѣленные отдѣлы или участки слизистаго покрова, и не способнымъ прививаться на другихъ.—Такъ какъ слизистая оболочка при своей нѣжности очень легко подвергается поврежденіямъ, то вопросъ о проходимости для микробовъ вполне нормальной слизистой трудно рѣшить съ абсолютной точностью. Наблюденія и опыты говорятъ за то, что такое прохожденіе возможно, по крайней мѣрѣ, въ нѣкоторыхъ условіяхъ, напр., для палочки туберкулеза у новорожденныхъ и очень молодыхъ людей и животныхъ. На эту-же проходимость указываетъ проникновеніе микробовъ въ кровь во время процесса пищеваренія.—Во всякомъ случаѣ, отвлекшись отъ этого, практически второстепеннаго, вопроса объ отношеніяхъ идеально нормальной слизистой, надо замѣтить, что слизистыя оболочки представляютъ тотъ путь, черезъ который проходитъ большинство инфекцій, особенно если не считать тѣхъ, которыя передаются укусами насѣкомыхъ.

Однако, какъ показываютъ наблюденіе и опытъ, нарушеніе кожного или слизистаго барьера и проникновеніе микробовъ въ ткани или въ кровь не всегда ведутъ къ заболѣванію: у организма наряду съ клетками есть, слѣдовательно, и внутреннія защитительныя приспособленія, изученіе которыхъ и составляетъ ближайшую задачу ученія объ иммунитѣтѣ.

#### Фагоцитозъ и фагоцитарная теорія Мечникова.

Первыя попытки создать теорію иммунитета относятся къ явленіямъ приобрѣтеннаго и искусственнаго иммунитета, какъ легче уловимымъ. Сравненіе того, что происходитъ у нормальнаго и иммунизированнаго животнаго при введеніи имъ микробовъ подъ кожу или въ брюшину, напр., микроба куриной холеры курицѣ или кролику, чтобы воспользоваться примѣромъ, послужившимъ отправной точкой для подобнаго рода изслѣдованій, показываетъ, что у не предохраненныхъ микробы быстро размножаются, какъ-бы наводняя организмъ, у предохраненныхъ они столь-же быстро погибаютъ. Какова же при-

\*) Пищеварительные ферменты не играютъ, повидимому, роли въ защитѣ отъ микробовъ, но они обладаютъ способностью разрушать токсины, почему послѣдніе, обладающіе столь ядовитымъ дѣйствіемъ при условіи введенія подъ кожу, въ кровь и т. п., оказываются безвредными per os.

чина этой гибели? Основываясь на томъ фактѣ, что питательная среда (бульонъ), послужившая для культуры извѣстнаго микроба, напр., той-же куриной холеры, по удаленіи микробовъ фильтраціей, становится негодной для новаго посѣватѣхъ-же микробовъ, Pasteur (1878) предложилъ для обоихъ случаевъ одно и тоже толкованіе: микробъ не растетъ вновь ни въ средѣ, ни въ организмѣ, разъ послужившихъ для его роста, потому что онъ нацѣло потребилъ нѣчто необходимое для его жизни. Это т. н.—теорія истощенія. Въ то же время для объясненія явленій естественнаго иммунитета Chauveau предположилъ, что причина гибели микробовъ въ невоспримчивомъ организмѣ заключается въ присутствіи нѣкотораго мѣшающаго развитію микробовъ вещества. Можно было также думать, что и невоспримчивость вакцинированныхъ зависитъ отъ того, что микробъ при ростѣ оставляетъ нѣчто, какіе-то отбросы, которые препятствуютъ его вторичному развитію въ той-же средѣ—теорія прибавочной субстанціи. Обѣ эти теоріи однако не получили признанія: что это за вещество, которое нацѣло потребляется (1-ая теорія), или остается въ организмѣ (2-ая), опредѣлить нельзя было; теоріи плохо вязались съ нашими общими представленіями объ основныхъ свойствахъ организмовъ, которые, какъ извѣстно, стойко поддерживаютъ постоянство своего состава, пополняя траты и удаляя случайно чуждыя вещества; и, наконецъ,—самое важное,—прямые опыты показали, что микробы превосходно способны развиваться на сывороткѣ иммунныхъ животныхъ. Въ обѣихъ теоріяхъ, однако, были и зерна истины: ученіе о противотѣлахъ воскрешаетъ въ извѣстной мѣрѣ теорію прибавочной субстанціи, наблюденія надъ т. н. атрентическимъ иммунитетомъ при опухоляхъ—теорію истощенія. Вскорѣ встѣдъ за этимъ, въ 1883 г., Мечниковымъ была предложена, въ противоположность вышеназваннымъ химическимъ теоріямъ, біологическая теорія иммунитета, которая отличалась отъ нихъ и по отправной точкѣ, исходя первоначально изъ наблюденій и опытовъ надъ явленіями воспалительной реакціи и естественнаго иммунитета. Первыя двѣ теоріи объясняли невоспримчивость свойствами соковъ организма, т. е. были гуморальными, теорія Мечникова сводитъ дѣло къ реакціи клетокъ—является целлюлярной\*). Примѣнивши къ изученію воспаления, а затѣмъ и невоспримчивости тотъ сравнительный методъ, который далъ столь блестящіе результаты въ области зоологіи

\*) Высказывалось между прочимъ и мнѣніе, согласно которому невоспримчивый организмъ освобождается отъ микробовъ, выдѣляя ихъ черезъ почки и т. д. Опытами Высоквича была доказана ошибочность такого мнѣнія: почечный фильтр непроницаемъ для микробовъ, пока онъ цѣлъ, пока нѣтъ метастазовъ въ почкахъ. Не выдѣляются также микробы слюною, потомъ, молокомъ, пока соответственныя железы не поражены.

и эмбриологии, Мечниковъ смогъ разобраться въ сложной картинѣ наблюдаемыхъ явленій, связать ихъ съ явлениями, происходящими при процессахъ резорбции (разсасыванія) патологическихъ образований и подлежащихъ уничтоженію органовъ (при развитіи животныхъ путемъ метаморфоза), при атрофіяхъ органовъ и тканей,—и прослѣдить ихъ происхождение путемъ эволюціи изъ основной функціи питанія. Фагоцитарная теорія явилась, такимъ образомъ, однимъ изъ самыхъ интересныхъ и плодотворныхъ обобщеній не только въ области патологии, но и въ биологии вообще: способность питанія, т. е. обмѣна веществъ и энергіи, составляетъ основное свойство всякой клѣтки, будетъ-ли это одноклѣточный организмъ или частица многоклѣточного; питаніе это совершается путемъ всасыванія, осмоса, по отношенію къ раствореннымъ веществамъ, и путемъ захватыванія,—фагоцитоза (отъ φαγειν—пожирать, и κωτος—клѣтка) по отношенію ко всякаго рода плотнымъ частицамъ. Вслѣдъ за поступленіемъ различныхъ веществъ внутри клѣтки начинается ихъ переработка, внутриклѣточное пищевареніе, происходящее благодаря дѣятельности внутриклѣточныхъ ферментовъ, обычно совершающихъ свою работу въ кислой средѣ внутри особыхъ полостей—вакуолей. Если въ клѣтку попадетъ какое-нибудь постороннее вредное тѣло, напр., болѣзнетворный микробъ, то пищеварительная дѣятельность направляется и на него—такимъ образомъ, актъ пищеваренія можетъ служить и для защиты клѣтокъ. Отсюда въ процессѣ эволюціи развились съ усложненіемъ организмовъ такія сложныя реакціи, какъ воспаленіе и явленія иммунитета вообще, подобно тому, какъ внутриклѣточное пищевареніе одноклѣточныхъ смѣнилось у высшихъ животныхъ внѣклѣточнымъ, совершающимся при посредствѣ сложнаго пищеварительнаго аппарата. Это усложненіе, однако, не измѣняетъ существа дѣла, такъ какъ опредѣляющая и существенная роль по прежнему остается за клѣтками, которыя, являясь производителями ферментовъ, обуславливаютъ начало процесса, и внутри которыхъ совершается послѣдній и основной актъ усвоенія перевареннаго.

Наблюденія надъ фагоцитозомъ и внутриклѣточнымъ пищевареніемъ всего удобнѣе можно производить надъ простѣйшими растеніями и особенно животными, напр., надъ *plasmodium myxomycetum* и амебами. Какъ было показано рядомъ изслѣдователей, эти организмы обнаруживаютъ чувствительность по отношенію къ цѣлому ряду физическихъ и химическихъ дѣятелей и способность притягиваться одними—положительный тропизмъ или таксисъ, и отталкиваться другими—отрицательный. Обладая активной подвижностью, они будутъ двигаться по направленію къ однимъ и, наоборотъ, уходить отъ другихъ. Таковы, напр., фото-, электро-, термо-, гигротропизмъ и т. д. Если внести въ жидкость, въ которой находятся различные микроорганизмы двѣ капиллярныя трубочки, одну съ растворомъ сахара, напр., и другую съ растворомъ хинина, молочной кислоты и т. п., то черезъ нѣкоторое время въ окружности и внутри первой окажется масса микроорганизмовъ—положительный химіотаксисъ, а внутри второй ни одного—отрицательный. Если въ

жидкости находятся частицы, возбуждающія положительный химіотаксисъ, они будутъ фагоцитированы, при отрицательномъ-же фагоцитоза не произойдетъ. Захваченныя частицы постепенно перевариваются и исчезаютъ, что легко можетъ быть обнаружено наблюденіемъ подъ микроскопомъ. Прибавленіе небольшого количества нейтральрота, т. е. прижизненная окраска по Ehrlich'у, указываетъ на то, что въ большинствѣ случаевъ перевариваніе совершается въ кислой средѣ, такъ какъ фагоцитированныя частицы окрашиваются въ красный цвѣтъ.—Mouton'у удалось извлечь изъ амебъ путемъ мацерации амебныхъ культуръ тотъ ферментъ, при посредствѣ котораго онѣ перевариваютъ захваченныя частицы, въ частности тѣхъ микробовъ, которыми питаются амебы;—онъ назвалъ его амебодіастазомъ. Этимъ-же путемъ амеба борется и съ инфекціями, которымъ она подвергается.—Способность внутриклѣточного пищеваренія сохраняется у простѣйшихъ metazoa, т. е. у Coelenterata, Echinodermata и отчасти у Vermes, причемъ, по преимуществу, она обнаруживается у энтерелія, выстилающаго ихъ пищеварительный каналъ, т. е. у элементовъ энтодермы. Изъ нихъ тоже были получены ферментъ подобный амебодіастазу—актинодіастазъ Mesnil'я.—Подымаясь выше по лѣстницѣ живыхъ существъ, мы уже не встрѣчаемъ внутриклѣточного пищеваренія, какъ постоянной функціи, служащей для питанія. Способность эта, однако, не исчезаетъ совершенно: она остается въ нѣкоторыхъ элементахъ мезодермы, сохранившихъ первоначальный амебодный типъ или способныхъ въ извѣстныхъ случаяхъ возвращаться къ нему, но только служить не для обычнаго пищеваренія и питанія, а для другихъ специальныхъ цѣлей. Значительное количество животныхъ, какъ извѣстно, имѣетъ сложный циклъ развитія, при посредствѣ метаморфоза или превращенія формъ, причемъ, конечно, должно происходить исчезаніе цѣлыхъ отдѣльныхъ органовъ и участковъ тканей. Это исчезаніе происходитъ, какъ показали изслѣдованія Ковалевскаго, Мечникова и др., благодаря фагоцитарной дѣятельности элементовъ мезодермы. Съ ними же мы встрѣчаемся и при цѣломъ рядѣ атрофическихъ процессовъ, при обратномъ развитіи органовъ (инволюція матки послѣ родовъ), при резорбціи отмирающихъ участковъ ткани или клѣтокъ и проникшихъ въ тѣло постороннихъ частицъ и т. д. Наконецъ, какъ показываетъ сравнительная патологія воспаленія, этотъ-же фагоцитозъ является основнымъ элементомъ воспалительнаго процесса. Такимъ образомъ, фагоцитозъ есть чрезвычайно распространенный биологическій актъ, играющій роль въ огромномъ количествѣ процессовъ, какъ физиологическихъ, такъ и патологическихъ; фагоцитозъ при иммунитѣ есть лишь частный случай приложенія этого общаго свойства.

Изучивши на низшихъ прозрачныхъ животныхъ явленія воспаленія, вызваннаго поврежденіями механическаго характера (отнятие участковъ ткани, введеніе занозъ и т. д.) и прійдя на этомъ основаніи къ вполне опредѣленнымъ заключеніямъ относительно роли фагоцитовъ, Мечниковъ обратился къ поискамъ за болѣзнями этихъ-же животныхъ, чтобы провѣрить полученныя данныя на инфекціонномъ процессѣ, и прежде всего была имъ изучена болѣзнь морскихъ блохъ или дафній (*Daphnia magna*), очень распространенныхъ прѣсноводныхъ ракообразныхъ, мелкихъ и прозрачныхъ, доступныхъ in toto микроскопическому наблюденію. Вызывается она микроскопическимъ грибомъ *Monospora bicuspидата*. Острыя споры этого грибка проглатываются дафніей, прободаютъ стѣнку кишечника и попадаютъ въ полость тѣла. Тамъ къ нимъ сейчасъ-же направляются фагоциты дафній, за-

хватываютъ споры и перевариваютъ ихъ. Если споръ не много, то онъ всё переваривается, и болѣзнь не наступаетъ, если ихъ много или если повторно поступаютъ все новыя и новыя порціи, фагоциты не могутъ ихъ всё захватить и переварить, споры начинаютъ прорастать, животное заболѣваетъ и погибаетъ. Вегетативныя формы грибка фагоцитозу не подвергаются, очевидно, въ дѣйствіе выдѣленія какого-то вещества, отталкивающаго фагоцитовъ. Ясно, слѣдовательно, что процессъ инфекціи правильнѣе всего разсматривать, какъ борьбу между патогеннымъ микробомъ и зараженнымъ организмомъ, борьбу въ которой главными защитниками послѣдняго являются подвижные фагоцитарные элементы. Зависимо отъ того, кто и какъ скоро одержитъ верхъ, — фагоциты или микробы, измѣняются ходъ и исходъ даннаго случая, начиная отъ скоропреходящаго иногда незамѣтнаго заболѣванія и до смертельнаго включительно.

Перейдя затѣмъ къ изученію естественныхъ и экспериментальныхъ инфекцій у высшихъ животныхъ (сибирская язва у лягушекъ и кроликовъ и т. п.), Мечниковъ и его ученики и послѣдователи показали, что между фагоцитозомъ и невосприимчивостью существуетъ полный параллелизмъ. Гдѣ фагоцитозъ совершается хорошо, тамъ имѣется невосприимчивость, гдѣ его нѣтъ, тамъ отношенія обратны. Само собою разумѣется, что между крайними типами (полный фагоцитозъ — полное отсутствіе его) существуетъ цѣлая гамма переходовъ, соответствующихъ различнымъ степенямъ невосприимчивости и чувствительности. Необходимо не упускать изъ виду, что, говоря о фагоцитозѣ, надо понимать этотъ актъ въ цѣломъ, т. е. какъ захватываніе и перевариваніе микробовъ. Тамъ, гдѣ есть только одно захватываніе, гдѣ микробы не подвергаются перевариванію и уничтоженію въ дѣйствіе, напр., присутствія не поддающихся дѣйствію фагоцитарныхъ ферментовъ оболочекъ, какъ у возбудителя туберкулеза, микробъ продолжаетъ жить, убиваетъ фагоцита, размножается далѣе, такъ что, не взирая на наличность захвата, т. е. первой стадіи фагоцитоза, инфекция продолжается и прогрессируетъ — никакого противорѣчія съ вышеприведеннымъ основнымъ положеніемъ теоріи здѣсь, очевидно, нѣтъ.

У человѣка и высшихъ животныхъ фагоцитами могутъ являться какъ свободные, подвижные клѣточные элементы крови и лимфы (рис. 56) — подвижные фагоциты, такъ и многіе фиксированные элементы — неподвижные фагоциты. Къ первымъ относятся полинуклеары, полиморфно — или многоядерные лейкоциты крови и лимфы, по преимуществу съ нейтрофильной, а отчасти и съ эозинофильной зернистостью, и большіе одноядерные лейкоциты, мононуклеары крови и лимфы. Къ неподвижнымъ или, правильнѣе, фиксированнымъ фагоцитамъ надо причислять эндотелиальныя клѣтки сосудовъ и большіхъ серозныхъ полостей, нѣкоторые изъ легочныхъ эндотелиальныхъ

элементовъ (пылевая клѣтка), Купферовскія клѣтки печени, большіе мононуклеарные элементы селезенки, лимфатическихъ железъ и костнаго мозга, и вообще многіе изъ фиксированныхъ элементовъ мезодермы. Клѣтки эти способны къ выпусканію отростковъ и могутъ въ извѣстныхъ случаяхъ отдѣляться отъ связи съ сосѣдними элементами и становиться свободными, какъ это можно наблюдать на брюшинномъ эндотелии морской свинки послѣ выпрыскиванія въ брюшину микробовъ и, особенно, чужеродныхъ клѣточныхъ элементовъ.

Мечниковъ предложилъ дѣлить фагоцитовъ на два класса: на макрофаговъ, функцией которыхъ является по преимуществу резорбированіе клѣточныхъ элементовъ, какъ собственныхъ отмершихъ, такъ и чужеродныхъ, тѣмъ или инымъ путемъ попавшихъ въ организмъ; сюда относятся фиксированные фагоциты и большіе свободные мононуклеары; — и на микрофаговъ, фагоцитирующихъ микробовъ\*); микрофагами являются полинуклеары. Однако, такое раздѣленіе труда не является абсолютнымъ: полинуклеары въ извѣстныхъ случаяхъ обнаруживаютъ способность фагоцитировать клѣточные элементы, напр., красныя кровяныя тѣльца, а мононуклеары — микробовъ, особенно нѣкоторыхъ, какъ-то: патогенныхъ protozoa (которыя, впрочемъ, представляютъ собой животныя клѣтки), близкихъ къ нимъ спирохетъ и нѣкоторыхъ бактерій. Послѣднія, однако, будучи захвачены макрофагами перевариваются внутри нихъ далеко не такъ быстро, какъ внутри полинуклеаровъ и нерѣдко даже находятъ благоприятную среду для размноженія.

Теорія эта, обоснованная на легко доступныхъ провѣркѣ фактахъ, наблюденныхъ притомъ большею частью in vivo, т. е. безъ искусствен-

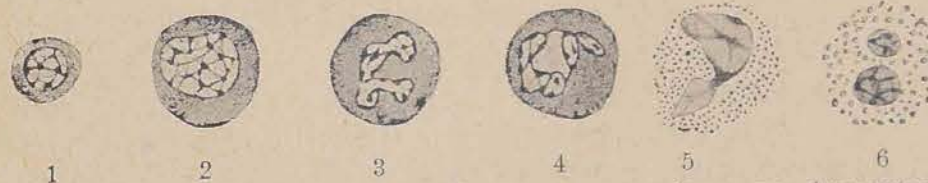


Рис. 56. — Виды лейкоцитовъ: 1 — лимфоцитъ (не способенъ къ фагоцитозу); 2 — мононуклеаръ (макрофагъ); 3 — 4 — полинуклеары (микрофаги); 5 — съ окрашенной нейтрофильной зернистостью; 6 — съ эозинофильной зернистостью.

наго измѣненія жизненныхъ условий, и согласующаяся вполнѣ съ общепризнанными биологическими законами и возрѣніями, встрѣтила, однако, въ началѣ со стороны большинства патологовъ одни лишь возраженія. Прежде всего ей поставили въ укоръ ея quasi виталистическій и телеологическій характеръ, что совершенно неправильно, такъ какъ самимъ Мечниковымъ было указано, что происхожденіе реакціи заключается въ приспособленіи къ защитительной роли основной функции питанія, и что ея цѣлесообразный характеръ есть лишь результатъ этого при-

\*) Микробы по размѣрамъ значительно меньше клѣточныхъ элементовъ — отсюда и вышеприведенные термины.

способленія и усовершенствованія его путемъ эволюціи, а отнюдь не представляетъ изъ себя *primus movens* реакціи. Затѣмъ, такъ какъ самого факта нахождения микробовъ внутри лейкоцитовъ отрицать было нельзя (онъ и раньше уже былъ подмѣченъ патологами, но истолкованъ въ совершенно обратномъ направленіи: попаданіе микробовъ въ лейкоциты служить во вредъ организму, такъ какъ этимъ путемъ происходитъ генерализація инфекціи), стали оспаривать его значеніе. Согласно мнѣнію однихъ, лейкоциты являюся лишь въ роли могильщиковъ или подметальщиковъ, захватывая только тѣхъ микробовъ, которые уже погибли; по воззрѣніямъ другихъ, лейкоциты способны фагоцитировать микробовъ только ослабленныхъ и не вирулентныхъ — вирулентные же не подвергаются фагоцитозу, который является такимъ образомъ совершенно побочнымъ, подчиненнымъ явленіемъ въ процессахъ инфекціи и самозащиты организма и т. д. Всѣ эти возраженія Мечникову удалось опровергнуть рядомъ безспорныхъ опытовъ и наблюдений. Такъ, впрыскивая въ брюшину морскихъ свинокъ подвижные клѣтки (сперматозоиды, напр.) или подвижныхъ микробовъ, можно наблюдать, что, будучи уже частью поглощены, они свободной частью продолжаютъ еще двигаться — слѣдовательно живы. Извлекаемая капиллярными пипетками эксудатъ, въ которомъ уже нѣтъ свободныхъ микробовъ, а только фагоцитированные, можно посѣвомъ его получить культуру, равно какъ можно наблюдать прямо подъ микроскопомъ размноженіе микробовъ внутри лейкоцитовъ, а потомъ распадъ послѣднихъ и дальнѣйшее размноженіе бактерій. Происходитъ это потому, что внѣ организма удаленные изъ своей естественной среды лейкоциты слабѣютъ и погибаютъ, а тѣ изъ захваченныхъ микробовъ, которые еще не переварены, получаютъ возможность безпрепятственно размножаться.

Для доказательства того, что лейкоциты могутъ захватывать и вполне вирулентныхъ микробовъ были произведены слѣдующіе опыты: культура сибирской язвы впрыскивается лягушкѣ, которая, какъ извѣстно, невосприимчива къ этому микробу. По истеченіи нѣкотораго времени всѣ микробы оказываются фагоцитированными. Тогда берется нѣкоторое количество эксудата и впрыскивается какому либо восприимчивому животному — развивается заболѣваніе. Или: культура куриной холеры впрыскивается мало чувствительной морской свинкѣ, у которой получается лишь мѣстная реакція въ видѣ гнойника; убѣдившись подъ микроскопомъ, что всѣ микробы фагоцитированы, впрыскиваютъ извѣстное количество эксудата кролику, очень восприимчивому къ куриной холерѣ — развивается смертельная общая инфекція. Механизмъ тутъ тотъ-же, что и въ предыдущемъ опытѣ, т. е. гибель лейкоцитовъ въ чуждой средѣ и освобожденіе еще непереваренныхъ микробовъ, которые оказываются вполне вирулентными; слѣдовательно, лейкоциты вполне способны захватывать не только живыхъ, но и вирулентныхъ бактерій.

Съ другой стороны, защитительная роль бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ была доказана опытами такого порядка, въ которыхъ создавались препятствія для фагоцитоза. Такъ, напр., споры столбняка и шумящей гангрены, освобожденные промывкой отъ примѣси токсиновъ, при впрыскиваніи въ организмъ фагоцитируются, и болѣзнь не развивается; если же ввести ихъ заключенными въ кусочекъ агара, въ ватномъ тампонѣ, въ коллодиевомъ мѣшечкѣ, т. е. при условіяхъ, когда лейкоциты совсѣмъ не могутъ достигнуть ихъ или лишь съ большимъ опозданіемъ, къ тому времени, когда споры уже успѣютъ прорасти и когда вегетативныя формы начнутъ выдѣлять обуславливающій отрицательный хемотаксисъ токсинъ, то дѣло заканчивается смертью организма. Въ аналогичной постановкѣ опыты дѣлались съ самыми различными микробами — результаты получались того-же рода. Помимо механическихъ приемовъ подобные результаты могутъ быть получены при примѣненіи химическихъ и физическихъ дѣятелей, ослабляющихъ фагоцитарную реакцію. Въ извѣстномъ опытѣ Pasteur'a — заболѣваніе сибирской язвой курицы при условіи охлажденія ея путемъ помѣщенія ея лапъ въ сосудъ съ холодной водой — мы также имѣемъ дѣло съ угнетеніемъ фагоцитоза. Одинъ изъ приемовъ усиленія вирулентности культуръ сводится къ тому, что мало вирулентная культура вводится вмѣстѣ съ веществами, обладающими отрицательными хемотаксическими свойствами, напр., съ небольшими количествами молочной кислоты, или съ веществами, пагубно дѣйствующими на лейкоцитовъ, какъ лейкотоксическія сыворотки (см. ниже), или съ веществами наркотическаго характера, временно угнетающими фагоцитарную реакцію, какъ опія. Всѣ эти приемы, ослабляя фагоцитозъ, ведутъ къ повышенію чувствительности организма, или, другими словами, сначала къ кажущемуся усиленію вирулентности, которое потомъ, какъ мы уже видѣли выше (см. стр. 90), переходитъ въ дѣйствительное путемъ приспособленія микроба. Пониженіе фагоцитарной дѣятельности не только благоприятствуетъ дѣятельности патогенныхъ микробовъ, но позволяетъ сапрофитамъ проходить черезъ эпителиальные барьеры, напр. кишечный, и достигать мезентеріальныхъ железъ, какъ показалъ Назаровъ опытами съ кормленіемъ культурами *b. prodigiosi* животныхъ, комбинируя такое кормленіе съ перевязкой анъ, съ впрыскиваніемъ опія и т. д. Наоборотъ, примѣненіе приемовъ, усиливающихъ фагоцитозъ, увеличивающихъ количество фагоцитовъ, т. е. ведущихъ къ общему или мѣстному гиперлейкоцитозу, приводитъ къ повышенію сопротивляемости организма, что особенно удобно наблюдать, работая надъ брюшной полостью: если взять рядъ морскихъ свинокъ опредѣленнаго вѣса, опредѣлить для нихъ D. L. M. какого-нибудь микроба, затѣмъ части изъ нихъ впрыснуть въ брюшину нѣсколько куб. сант. физиологическаго раствора бульона, эмульсіи алейрона и вообще всякаго веще-



щества, способствующаго притоку лейкоцитовъ, и черезъ 24 часа испробовать зараженіе ихъ черезъ брюшную полость, гдѣ теперь имѣется богатый лейкоцитами эксудатъ, то онѣ окажутся въ состояніи переносить безнаказанно значительна большія количества микробовъ, это—т. н. Resistenzphänomen, неспецифическій иммунитетъ.

Роль фагоцитовъ не ограничивается защитой противъ микробовъ; они оказываются способными выполнять эту функцію и противъ ядовъ, особенно ядовъ, проникающихъ въ видѣ еще нерастворенныхъ частицъ. Какъ показали Безрѣдка, животныя съ подготовленной вышеописаннымъ способомъ брюшиной переносятъ значительна большія количества эмульсии  $As_2S_3$ , нежели нормальныя, и, наоборотъ, при введеніи этой эмульсии въ коллодиевомъ мѣшечкѣ, внутри котораго мышьяковое соединеніе безпрепятственно растворяется и диффундируетъ въ соки организма, для отравленія достаточными оказываются меньшія дозы. Аналогичныя наблюденія сдѣлалъ Carles надъ солями свинца. Затѣмъ, Безрѣдка и другіе авторы продѣлали подобнаго же рода опыты съ различными эндотоксинами; защищающее дѣйствіе лейкоцитовъ сказалось и здѣсь. Между прочимъ, способность лейкоцитовъ обезвреживать въ извѣстной мѣрѣ эндотоксина признаютъ за ними даже нѣкоторые рѣшительные противники фагоцитарной теоріи, напр., Mueh.

Если микробъ оказывается недоступнымъ дѣйствию фагоцитарныхъ ферментовъ, то фагоциты все-таки обуславливаютъ иногда полную или частичную защиту организма, препятствуя его размноженію, или путемъ изоляціи микроба при помощи образованія вокругъ микробныхъ гнѣздъ капсулъ изъ грануляціонной, фиброзной и склерозной ткани, иногда въ послѣдующемъ еще подвергающихся обызвествленію; вокругъ очага инфекции создается такимъ образомъ болѣе или менѣе плотная ограда, временно, а иногда и навсегда непроницаемая ни для самихъ микробовъ, ни для ихъ продуктовъ выдѣленія.

Изъ совокупности всѣхъ перечисленныхъ и огромнаго количества другихъ аналогичныхъ имъ фактовъ, значеніе фагоцитоза выступаетъ съ неопровержимой доказательностью. Поэтому-то, теорія фагоцитоза оказалась единственной не только не поколебавшейся за весь періодъ развитія ученія объ иммунитѣ, но, наоборотъ, получившей за послѣдніе годы признаніе, хотя съ нѣкоторыми поправками и дополненіями, даже со стороны прежнихъ своихъ противниковъ, т. е. со стороны большинства представителей нѣмецкой школы.

Наряду съ ней, однако, послѣдовательно выдвигался и смѣнялъ другъ друга рядъ гуморальныхъ теорій иммунитета, и на почвѣ научной борьбы между сторонниками различныхъ воззрѣній было открыто огромное количество фактовъ и явленій, представляющихъ первостепенный интересъ и важность, какъ теоретическую, такъ и практическую.

### Защитительныя свойства соковъ организма. Гуморальныя теоріи.

Сущность гуморальныхъ теорій сводится къ тому, что защита организма отъ микробовъ объясняется бактерициднымъ дѣйствіемъ нѣкоторыхъ веществъ, растворенныхъ въ плазмѣ крови, лимфы, эксудатовъ и т. д., или-же несоотвѣтствіемъ физико-химическихъ и осмотическихъ свойствъ этой плазмы съ потребностями микроба.

Что сыворотка крови и вообще жидкости организма могутъ оказывать вредное дѣйствіе на чужеродные клѣточные элементы и на микробовъ, было показано еще въ 70-хъ годахъ, работами Traube, Landois, A. Schmidt'a и др., но до середины 80-хъ годовъ факту этому не было придано должнаго значенія и онъ даже оказался позабытымъ; только въ 1885 г. работы Behring'a, Fodor'a, Nuttal'a (изъ лабораторій Flügge) и др. вновь обращаютъ на него вниманіе и дѣлаютъ его исходнымъ пунктомъ новой теоріи иммунитета, теоріи бактерицидности соковъ и, въ частности, сыворотки. Этотъ вопросъ былъ какъ практически, такъ и теоретически съ особенной полнотой разработанъ Buchner'омъ.

Среда.	Микробъ.	ЧИСЛО КОЛОНИЙ.			
		Немедленно.	Черезъ 2 часа.	Черезъ 5 1/2 часовъ.	
Кровь собаки, сдѣланная несвертываемой прибавкой пептона.	<i>Тифозная палочка.</i>	1253	129	0	1-я сер.
		4340	136	1	2-я "
		4510	68	2	3-я "
Дефибринированная кровь собаки.	<i>Сибирязвенная палочка (безъ споръ).</i>	284	53	8	
		512	21	8	
		375	12	0	
Сыворотка кролика.	<i>Сибирязвенная палочка.</i>	3326	5	0	
	<i>Тифозная п.</i>	1162	29	0	
	<i>Микробы свиной краснухи.</i>	504	471	791	

Сущность опытовъ названныхъ авторовъ сводится къ слѣдующему: въ рядъ пробирокъ съ опредѣленнымъ количествомъ сыворотки вносится извѣстное количество культуръ различныхъ микробовъ. По тщательномъ смѣшеніи, берется изъ каждой пробирки, допустимъ, по 1 каплѣ и засѣвается на чашечки Petri. Операция посѣва

повторяется черезъ извѣстные промежутки времени, напр., каждые два часа; засѣянные пробирки переносятся въ термостатъ, и черезъ сутки производится счетъ выросшихъ колоній. Первый посѣвъ укажетъ намъ первоначальное количество микробовъ, послѣдующіе—ихъ постепенное нарастаніе или, наоборотъ, гибель, сообразно съ тѣмъ и дѣлается заключеніе, является-ли данная среда благоприятной или, наоборотъ, вредной для микробовъ, содержитъ-ли она бактерицидныя вещества и въ какомъ количествѣ. Для примѣра можетъ служить таблица одного изъ опытовъ Buchner'a (стр. 111).

Общіе выводы опытовъ сводятся къ тому, во 1-хъ, что бактерицидныя свойства присущи различнымъ сывороткамъ, хотя и не въ одинаковой мѣрѣ, во 2-хъ, что одна и та же сыворотка по отношенію къ разнымъ микробнымъ видамъ обнаруживаетъ не одинаковую силу (это видно и изъ таблицы), и въ 3-хъ, что бактерицидующая сила количественно ограничена, такъ что при посѣвѣ очень значительнаго количества микробовъ послѣдніе послѣ кратковременнаго паденія числа колоній, обусловленнаго отчасти бактерицидностью, отчасти неблагоприятнымъ вліяніемъ переменъ условій роста, размножаются quasi безпрепятственно, какъ показываетъ слѣдующій опытъ Buchner'a, въ которомъ въ пробирки съ сывороткой вносятся различныя количества тифозной культуры.

Внесены тифозныя палочки.	Результаты посѣва.		
	Немедленно.	Черезъ 3 часа.	Черезъ 48 часовъ.
Много.	18938	42	∞
Среднее количество.	539	12	0
Немного.	78	6	0

Не довольствуясь опредѣленіемъ бактерицидныхъ свойствъ сыворотокъ, Buchner попытался всесторонне изучить, чему именно, какимъ веществамъ сыворотки обязаны этимъ своимъ дѣйствіемъ, и пришелъ къ слѣдующимъ заключеніямъ: бактерицидность—качество нестойкое, исчезающее при нагреваніи сыворотки въ теченіе 1/2 часа—1 часа до 55—60°, а также при сохраненіи сыворотки, при ея діализѣ съ дистиллированной водой, т. е. при обдѣлѣніи солями, при измѣненіи реакціи и т. д. Предположивши, что бактерицидность связана съ присутствіемъ особыхъ веществъ, обладающихъ только что указанными свойствами, Buchner приписалъ имъ на основаніи аналогіи съ ферментами ферментную природу, назвалъ защитительными веществами (Schutzstoffe) или алексинами (отъ ἀλέξω=отражаю, защищаю) и приписалъ имъ главную роль въ явленіяхъ иммунитета. Теорія бактерицидности или алексиновъ нашла сочувственный приемъ сре-

ди германскихъ ученыхъ, но Мечниковъ вскорѣ доказалъ ея несостоятельность, показавши путемъ ряда опытовъ, что между бактерицидностью сыворотокъ и состояніемъ невосприимчивости животныхъ не только нѣтъ того параллелизма, который былъ найденъ для фагоцитоза, но иногда наблюдаются даже отношенія противоположности. Такъ, напр., сыворотка кролика рѣзко бактерицидна для микроба сибирской язвы, сыворотка собаки такой бактерицидностью не обладаетъ (см. вышеприведенную таблицу); между тѣмъ по отношенію къ сибиреязвенной инфекціи собака иммунна, а кроликъ чрезвычайно восприимчивъ. Ясно, что такое отношеніе было-бы невозможно, если-бы иммунитетъ обусловливался дѣйствіемъ алексиновъ. Подобные факты заставили нѣкоторыхъ сторонниковъ вышеизложенныхъ взглядовъ, и въ числѣ ихъ Behring'a, признать, что бактерицидная способность не можетъ быть положена въ основу теоріи иммунитета.

Слѣдующая гуморальная теорія выдвигается на сцену вслѣдъ за сдѣлавшимъ эпоху въ наукѣ открытіемъ Behring'a. Вскорѣ послѣ того, какъ найдены были первые токсины, Behring'у совместно съ его учениками Kitasato и Wernicke удалось показать, что сыворотка крови иммунизированныхъ животныхъ обладаетъ свойствомъ предохранять животныхъ отъ отравленія. Если смѣшать такую сыворотку съ токсиномъ, то смѣсь оказывается уже не токсической при соблюденіи, конечно, извѣстныхъ количественныхъ отношеній, которыя приходится опредѣлять особыми опытами\*). Защищающее дѣйствіе можетъ быть обнаружено и при раздѣльномъ впрыскиваніи токсина и антитоксической сыворотки, какъ одновременномъ, такъ и разновременномъ, т. е. при впрыскиваніи сыворотки ранѣе впрыскиванія токсина—предохранительное дѣйствіе, и при впрыскиваніи ея послѣ токсина—лечебное дѣйствіе; въ этомъ послѣднемъ случаѣ промежутокъ между впрыскиваніемъ токсина и послѣдующимъ впрыскиваніемъ антитоксина не долженъ быть слишкомъ великъ, иначе отравленіе пойдетъ своимъ чередомъ. Вслѣдъ за нахожденіемъ противодифтерійной и противостолбнячной сыворотки Ehrlich получилъ и изучилъ сыворотки антитоксическія по отношенію къ растительнымъ токсинамъ—рицину и абрину. Вопросъ объ антитоксинахъ былъ поставленъ на твердую почву, а вскорѣ затѣмъ, благодаря работамъ Roux, противодифтерійная сыворотка получила широкое и блестящее примѣненіе и на практикѣ; родилась, такимъ образомъ,

\*) Сила токсина опредѣляется минимальной смертельной дозой—D. L. M., т. е. тѣмъ минимальнымъ количествомъ, которое вызываетъ смерть животнаго опредѣленнаго вида и вѣса. Сила антитоксина опредѣляется по его способности обезвреживать, нейтрализовать токсинъ. За единицу антитоксина условно принято принимать то его количество, которое способно нейтрализовать 100 единицъ токсина. Подробности см. ниже въ статьѣ проф. С. В. Коршуна—„Токсины. Антитоксины и др.“

новая отрасль лечебной медицины — серотерапія, успѣхи которой въ настоящее время общеизвѣстны. Behring, въ виду полученныхъ данныхъ, думалъ, что невосприимчивость, особенно посколькѣ дѣло касается приобрѣтеннаго иммунитета, всегда зависитъ отъ присутствія антитоксиновъ; однако, эта антитоксическая теорія продержалась еще меньше бактерицидной, такъ какъ присутствіе антитоксиновъ удалось доказать лишь для нѣсколькихъ отдѣльныхъ случаевъ приобрѣтеннаго иммунитета, какъ напр., при дифтеріи и столбнякѣ. Во всѣхъ остальныхъ случаяхъ поиски за антитоксинами оказались столь же безуспѣшными, какъ и поиски экзотоксиновъ у большинства микробовъ. Нѣтъ антитоксиновъ и въ крови животныхъ естественно нечувствительныхъ къ токсинамъ, напр., у крокодила, лягушки, курицы (тетанотоксинъ) и т. д. Ясно, что антитоксическая теорія иммунитета защищена быть не могла, и на смѣну ей выдвигается вскорѣ (1894 г.) новая гуморальная теорія, а именно бактериолитическая теорія Pfeiffer'a.

Изучая судьбу холерныхъ вибрионовъ въ организмѣ иммунизированныхъ морскихъ свинокъ (впрыскиваніе культуръ въ брюшину, извлеченіе черезъ опредѣленные промежутки времени эксудата при помощи т. н. Исаевскихъ пипетокъ), Pfeiffer увидѣлъ, что они быстро превращаются въ круглыя зернышки, — ихъ назвали granula



Рис. 57. — Холерные вибрионы въ брюшинномъ эксудатѣ нормальной свинки. У всѣхъ сохранена нормальная форма.

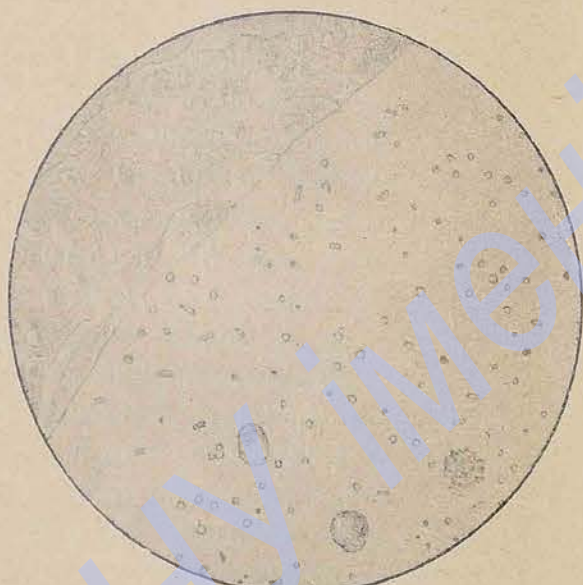


Рис. 58. — Холерные вибрионы въ брюшинномъ эксудатѣ иммунизированной къ холерѣ свинки. Только немногіе сохранили нормальную форму; всѣ остальные превратились въ зернышки.

Pfeiffer'i, а самое явленіе феноменомъ Pfeiffer'a, — а затѣмъ совершенно растворяются и исчезаютъ (рис. 57 и 58), слѣдовательно, въ сокахъ предохраненнаго животного происходитъ раствореніе микробовъ — бактериолизъ. Такъ какъ раствореніе микробовъ, проникающихъ въ организмъ, очевидно, препятствуетъ развитію инфекціи, и такъ какъ раствореніе это, по Pfeiffer'у, происходитъ все-

цѣло и исключительно внѣ клітокъ \*) подъ вліяніемъ находящихся въ сокахъ бактериолитическихъ веществъ, то отсюда, естественно, вытекала новая гуморальная теорія. Мечниковъ и его ученикъ Bordet подвергли феноменъ Pfeiffer'a опытному анализу, причемъ Мечниковъ показалъ возможность получить феноменъ Pfeiffer'a и in vitro, употребляя свѣжую сыворотку или прибавляя къ недѣтельной нѣкоторое количество свѣжаго эксудата нормальной свинки, а затѣмъ, по поводу участія въ этомъ процессѣ фагоцитовъ, указалъ, что превращеніе въ granula происходитъ внѣ клітокъ въ силу фаголиза, т. е. разрушенія фагоцитовъ и поступленія заключенныхъ въ нихъ дѣятельныхъ веществъ въ окружающую среду. — Такой фаголизъ происходитъ при всякомъ грубомъ инеультѣ, т. е. при всякомъ впрыскиваніи чужеродныхъ, особенно ядовитыхъ веществъ.

Если, однако, прибѣгнуть къ приемамъ, позволяющимъ ограничить фаголизъ или избѣгнуть его, то феноменъ Pfeiffer'a не произойдетъ, а наступитъ фагоцитозъ. Лучшимъ средствомъ для избѣжанія фаголиза является предварительная подготовка брюшины: животному дѣлается внутрибрюшинное впрыскиваніе какого-нибудь положительно лейкотактического вещества, — напр., бульона или раствора NaCl; послѣ этого наступаетъ кратковременная стадія фаголиза, а затѣмъ въ брюшину въ изобиліи притекаютъ новые фагоциты, уже болѣе устойчивые, и при второмъ впрыскиваніи, особенно если предварительно нагрѣть впрыскиваемую смѣсь до температуры тѣла, фаголизъ или совсѣмъ отсутствуетъ или совершается въ самыхъ незначительныхъ размѣрахъ. При такой постановкѣ опыта наблюдается не внѣклеточное раствореніе, а фагоцитозъ. По поводу этихъ опытовъ долго шли споры между Мечниковымъ съ одной стороны и Pfeiffer'омъ и его учениками, отрицавшими возможность полученія описанныхъ Мечниковымъ результатовъ, съ другой. Въ настоящее время вопросъ этотъ долженъ считаться рѣшеннымъ въ смыслѣ Мечникова не только работами его и его школы, но также опытами Bail'a и др. Такимъ образомъ, установить прочно свою бактериолитическую теорію Pfeiffer'у не удалось, тѣмъ болѣе, что самыя явленія бактериолиза и нахождения бактериолитическихъ веществъ въ сывороткахъ отнюдь не представляются обязательными для наличности противомикробнаго иммунитета: феноменъ Pfeiffer'a можно наблюдать съ холернымъ вибриономъ, съ различными другими вибрионами, въ нѣсколько менѣе экзквизитной

\*) Явленія бактериолиза внѣ организма съ сывороткой крови и эксудатомъ Pfeiffer'у получить не удалось, въ силу чего онъ предположилъ, что эти бактериолитическія вещества могутъ существовать въ двухъ модификаціяхъ: дѣятельной въ организмѣ, и недѣятельной — внѣ его. Недѣятельная модификація можетъ переходить въ организмъ въ дѣятельную, такъ какъ послѣ впрыскиванія недѣятельной сыворотки иммунизированнаго животного нормальной свинки у нея въ брюшинѣ получается превращеніе вибрионовъ въ granula.

формъ съ микробами изъ группы *coli-typhus*, но съ огромнымъ большинствомъ микробовъ его не бываетъ ни въ естественныхъ, ни въ экспериментальныхъ условіяхъ. Слѣдовательно, и бактериолитической теоріи иммунитета существовать не можетъ.

Помимо присутствія въ нѣкоторыхъ сывороткахъ предохраненныхъ животныхъ антитоксиновъ и бактериолизиновъ, было найдено

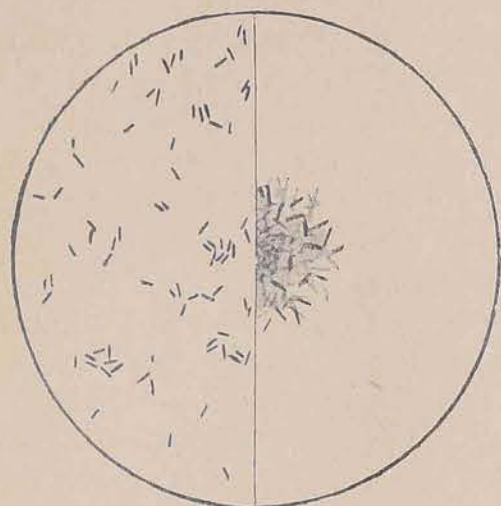


Рис. 59.

Видъ нормальной тифозной культуры подъ микроскопомъ. Видъ агглютированной культуры.

еще (Gruber и Widal), что послѣ иммунизации, послѣ и даже уже въ теченіе заболѣванія черезъ нѣсколько дней послѣ его начала, сыворотка крови обнаруживаетъ новое свойство, — она вызываетъ склеиваніе микробовъ: при смѣшеніи сыворотки съ культурой отдѣльные микробы собираются въ комочки, движеніе, если дѣло идетъ о подвижныхъ микробахъ, прекращается, и получившіяся скопленія — комочки микробовъ (рис. 59), могущіе быть замѣтными и невооруженному глазу, въ силу тяжести осаждаются, вслѣдствіе чего культура, ранѣе представлявшаяся равномерно мутной, просвѣтляется, т. е. происходитъ явленіе, названное агглютинаціей\*). Способность сыворотки вызывать агглютинацію объясняется появленіемъ особыхъ тѣлъ, такъ назыв. агглютининовъ. Прекращеніе подвижности представляетъ собой, конечно, извѣстный минусъ въ функціяхъ микроба, и потому естественно было предположить, что явленіе агглютинаціи и производящее его агглютинины могутъ играть также извѣстную роль въ иммунитѣ. Послѣ того, однако, какъ оказалось, что агглютированные микробы всецѣло сохраняютъ свою жизнеспособность и вирулентность, подобныя предположенія пришлось оставить. — Такъ какъ способность агглютинаціи обнаруживается уже въ теченіе заболѣванія, то было предложено даже считать ее реакціей инфекціи, а не иммунитета (Widal).

#### Противотѣла. Механизмъ ихъ дѣйствія. Теоріи Bordet, Ehrlich'a, Wright'a и др.

Bordet, анализируя феноменъ Pfeiffer'a, показалъ, что въ бактериолизѣ принимаютъ участіе два вещества: одно, присутствующее во всѣхъ свѣжихъ нормальныхъ сывороткахъ, лабильное,

\*) Подробности см. въ статьѣ В. А. Барыкина „Реакція агглютинаціи“.

не специфическое — то, которое раньше уже было изучено В а с h n e г'омъ и названо алексиномъ, и другое, представляющее собою продуктъ иммунизации, все равно, искусственной или естественной, специфическое и значительно болѣе стойкое, для разрушенія котораго требуется нагреваніе до 70°. Считая, что роль этого вещества заключается въ томъ, что оно дѣлаетъ данного микроба болѣе чувствительнымъ къ дѣйствію алексина, на подобіе протравы при окраскѣ, Bordet далъ ему названіе *substance sensibilisatrice*. Явленіе потери сыворотками своихъ растворяющихъ свойствъ, т. е. инактивированіе зависитъ отъ разрушенія нестойкаго алексина, активирующее дѣйствіе свѣжей сыворотки сводится къ его доставкѣ. — Вскорѣ вслѣдъ за этимъ Bordet сдѣлалъ новое открытіе, сыгравшее огромную роль въ развитіи ученія объ иммунитѣ. Онъ показалъ, что специфическія сыворотки, resp. специфическія *s. sensibilisatrices* могутъ быть получены не только при введеніи болѣзнетворныхъ микробовъ, т. е. при иммунизации въ классическомъ смыслѣ слова, но и при впрыскиваніи такихъ элементовъ, какъ чужеродныя красныя кровяныя тѣльца. Сдѣлавши морскимъ свинкамъ нѣсколько впрыскиваній красныхъ тѣлецъ кролика, и взявши затѣмъ у нихъ кровь, онъ испыталъ дѣйствіе полученной сыворотки на отмытыя и взвѣшенные въ физиологическомъ растворѣ красныя тѣльца — они ею склеивались и быстро растворялись, получалась лаковая кровь — явленіе гемоліза. Въ сывороткѣ описаннымъ способомъ иммунизированныхъ животныхъ оказались, слѣдовательно, агглютинины и лизины для красныхъ тѣлецъ — гемолізины и гемогглютинины. Гемолізины обнаружили такой же сложный составъ, какъ и бактериолизины, такъ что и для гемоліза нужно совмѣстное дѣйствіе специфической *s. sensibilisatrice* и алексина.

Открытіе и изученіе этихъ и другихъ подобныхъ (см. ниже) веществъ много способствовало расширенію и углубленію ученія объ иммунитѣ, показавши, что не только вредные для организма бактерии и яды, но и сравнительно индифферентныя клѣточные элементы ведутъ къ явленіямъ иммунизации, т. е. къ выработкѣ специфическихъ противотѣлъ. Оно дало намъ въ руки методъ точнаго количественнаго изученія цѣлага ряда реакцій иммунитета, и мы, поэтому, приведемъ въ схематической формѣ основные опыты съ гемолізинами, которые даютъ понятіе о главнѣйшихъ свойствахъ этихъ тѣлъ и о принципахъ соотвѣтственной методики. При гемолізинахъ постановка опытовъ проще, нагляднѣе и точнѣе, но, по существу, то, что справедливо для гемолізиновъ, приложимо и къ бактериолизинамъ, и къ другимъ аналогичнымъ тѣламъ.

Если мы возьмемъ, напр., красныя кровяныя тѣльца гуся и нормальную сыворотку морской свинки (рис. 60), смѣшаемъ и будемъ наблюдать смѣсь, то никакихъ видимыхъ измѣненій не произойдетъ.

Если же взять сыворотку свинки, предварительно получившей одно или несколько впрыскиваний гусиных шариковъ, то мутная эмульсия быстро приметъ прозрачный видъ въ слѣдствіе наступленія гемолиза, получится т. н. лаковая кровь (рис. 61).

Такъ какъ для наступленія гемолиза нужно совместное дѣйствіе двухъ тѣлъ, сенсibiliзирующаго вещества и алексина, изъ которыхъ

Опытъ 1-ый: красныя тѣльца гуся (въ физиол. растворѣ). смѣшиваются: сыворотка нормальной морск. свинки.

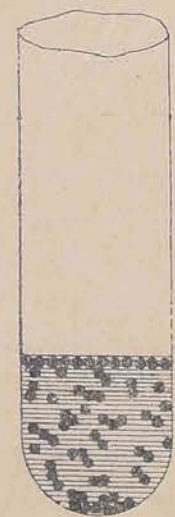
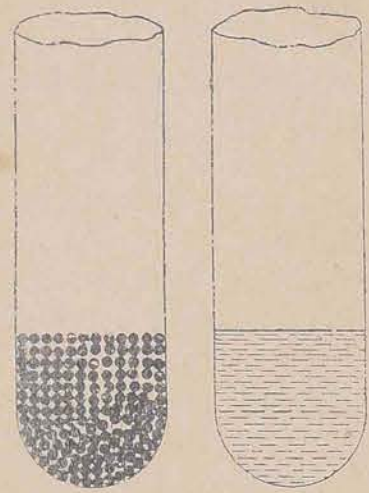


Рис. 60.—Гемолиза и агглютинація нѣтъ.

Опытъ 2-ой: красныя тѣльца гуся (въ физиол. растворѣ). смѣшиваются: сыворотка иммунизированной эритроцитами гуся м. свинки.

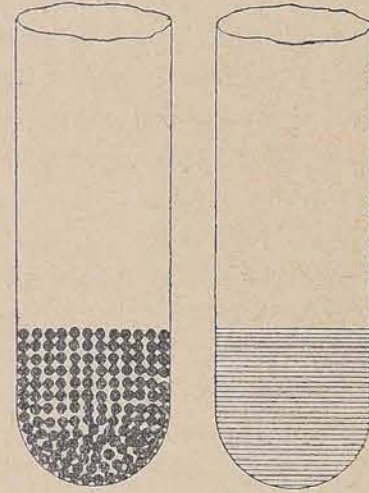


Рис. 61.—Гемолизъ наступилъ. Прозрачная лаковая кровь.

второй легко разрушается нагреваніемъ, то нагревая до 56°—60° въ теченіе часа иммунъ-сыворотка лишается способности вызывать раствореніе, инактивируется; но агглютинацію, она конечно, производитъ, такъ какъ агглютининъ, подобно сенсibiliзирующему веществу, выдерживаетъ эту температуру (рис. 62).

Инактивированной сывороткѣ, однако, легко возвратитъ ея свойства, активировать ее; для этого нужно только прибавитъ любой свѣжей сыворотки, которая всегда содержитъ алексинъ. Такая прибавка влечетъ за собою наступленіе гемолиза (рис. 63).

Опытъ 3-ий: смѣшиваются: нагрѣтая до 56—60° въ теченіе часа иммунъ-сыворотка. красныя тѣльца гуся въ физиол. растворѣ.

Опытъ 4-ый: смѣшиваются: красныя тѣльца въ физиол. растворѣ. грѣтая иммунъ-сыворотка. свѣжая нормальная сыворотка.

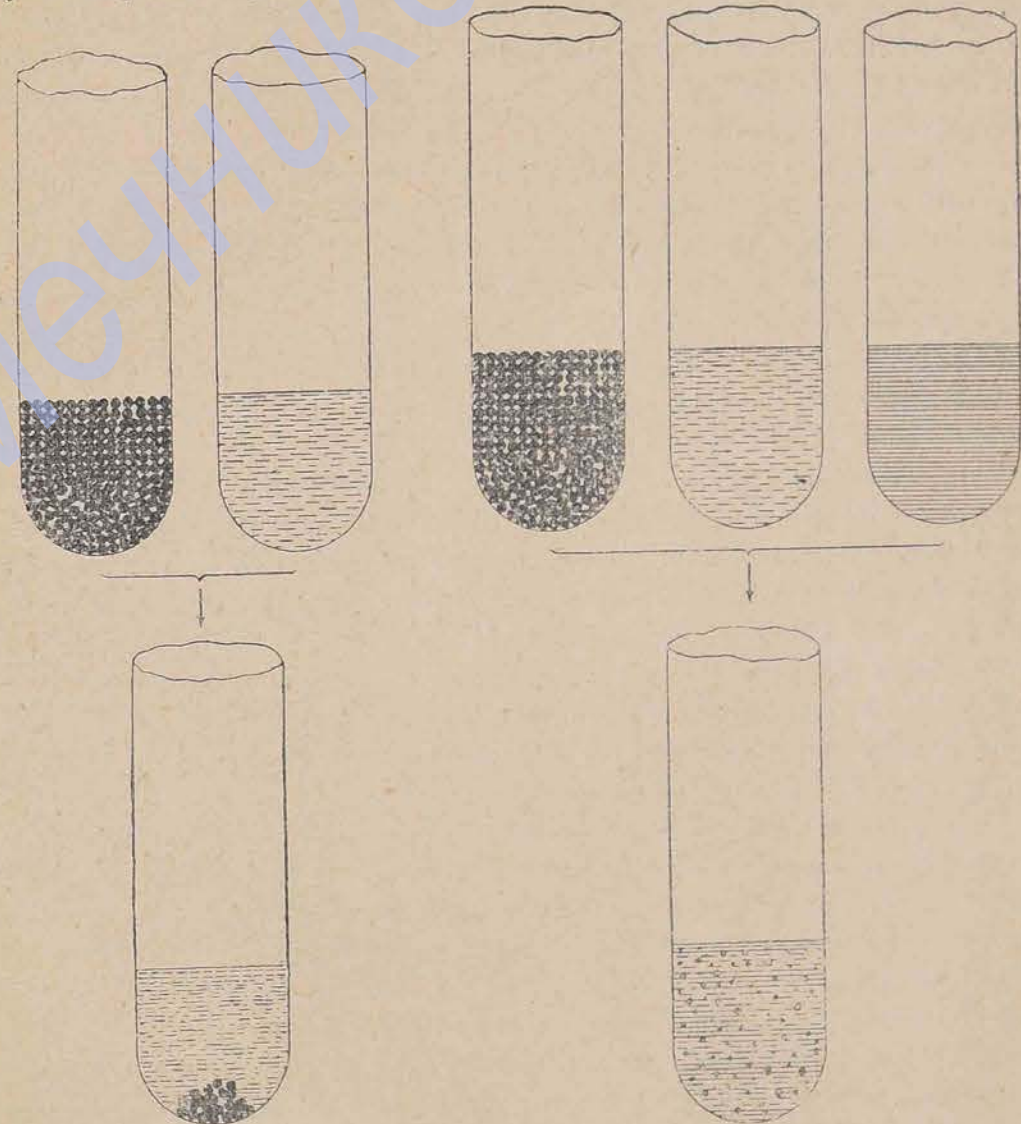


Рис. 62.—Гемолиза нѣтъ; агглютинація есть.

Рис. 63.—Гемолизъ. Въмѣсто красныхъ тѣлецъ безцвѣтныя стромы.

Необходимо имѣть въ виду, что наряду съ искусственными гемоагглютининами и гемолизинами, существуютъ и нормальные, т. е., что въ рядѣ случаевъ и сыворотки нормальныхъ животныхъ обнаруживаютъ способность склеивать и растворять различныя чужеродныя красныя тѣльца, — напр., сыворотка собаки легко растворяетъ

красныя тѣльца многихъ животныхъ. Поэтому для доказательности опыта свѣжая сыворотка должна быть выбрана такая, которая сама по себѣ была бы неспособна вызывать гемолизъ.

Работа Bordet привлекла всеобщее вниманіе; за нею послѣдовалъ цѣлый рядъ другихъ, подтвердившихъ полученные имъ результаты, а затѣмъ расширившихъ и дополнившихъ ихъ въ различныхъ направленіяхъ. Среди нихъ особеннаго вниманія заслуживаютъ изслѣдованія Ehrlich'a и его школы (Morgenroth'a, Sachs'a и др.). Между прочимъ, въ первой же работѣ Ehrlich и Morgenroth дополнили основные опыты Bordet чрезвычайно важнымъ указаніемъ на сродство между красными тѣльцами и специфической составной частью гемолизина.

Раствореніе происходитъ всего лучше при 37°, при обыкновенной температурѣ слабѣе, а при 0° совсѣмъ не наступаетъ. Если смѣшать красныя тѣльца съ иммунъ-сывороткой при 0° и оставить смѣсь въ теченіе часа, а затѣмъ отдѣлить центрофугированіемъ форменные элементы отъ жидкости, то окажется, что такія красныя тѣльца, будучи внесены въ свѣжую нормальную сыворотку, растворяются, т. е. они, значить, фиксировали на себѣ специфическое вещество. Жидкій же центрофугатъ не способенъ уже растворять свѣжіе шарики, но можетъ активировать грѣтую иммунъ-сыворотку; онъ, значить, лишился сенсibiliзирующаго вещества, но сохранилъ алексинъ или, по терминологіи Ehrlich'a, комплементъ.

Гемолитическая сыворотка дѣйствуетъ на животныхъ, какъ сильный ядъ; это впервые показали Belfanti и Carbone. Если впрыснуть, напр., кролику сыворотку свинки, то никакого эффекта не наблюдается, но если взять сыворотку свинки, иммунизированной красными тѣльцами кроликовъ, то уже небольшія количества, 2—3 к. с., могутъ обусловить быструю смерть.

Работы въ этой области велись въ трехъ направленіяхъ: во 1-хъ, производились поиски за другими веществами, подобными гемолизинамъ; во 2-хъ, стремились выяснитъ способы и мѣсто ихъ происхожденія въ организмъ; въ 3-хъ, — сущность и механизмъ реакцій, ими производимыхъ.

Въ теченіе короткаго времени удалось найти цѣлый рядъ веществъ того-же порядка, какъ гемолизины, при иммунизации другими клѣтками, напр., сперматозоидами, клѣтками мерцательнаго эпителия и т. д. При этомъ, однако, раствореніе, литическій эффектъ, отступаютъ обычно на задній планъ, а обнаруживается лишь нѣкоторое ядовитое дѣйствіе: напр., остановка движеній сперматозоидовъ, рѣсничекъ у мерцательнаго эпителия и т. п., а затѣмъ, смерть клѣтокъ, откуда и предложенное Мечниковымъ названіе для всѣхъ подобнаго рода веществъ цитотоксины или клѣточные яды; цитолизинами являются лишь нѣкоторые изъ нихъ. Названія имъ даются по объекту

дѣйствія: спермотоксины, трихотоксины (для мерцат. эпителия), лейкотоксины (для лейкоцитовъ; они являются и лейколизинами, такъ какъ лейкоциты подвергаются растворенію) и т. д.

Слѣдуетъ добавить, что еще до открытія цитотоксиновъ было установлено, что не только впрыскиваніе организованныхъ частицъ, но и впрыскиваніе бѣлокъ содержащихъ жидкостей также ведетъ къ выработкѣ специфическихъ противотѣлъ, отличающихся чрезвычайной чувствительностью. Такъ, напр., вводя какому-либо животному парентерально, т. е. минуя кишечникъ, яичный бѣлокъ, получаютъ сыворотки, дающія осадки съ растворами бѣлка въ  $\frac{1}{10000}$ — $\frac{1}{20000}$  болѣе. Такимъ же путемъ получаютъ сыворотки, дающія осадки съ другими сыворотками, сыворотки, дающія осадки съ филтратами и экстрактами различныхъ бактерійныхъ культуръ и т. д. (Klaus, Bordet, Ф. Чистовичъ и др.). Это образованіе осадковъ относится на счетъ особыхъ тѣлъ т. наз. преципитиновъ или коагулиновъ. Осадку даютъ названіе преципитата, веществамъ же, способнымъ вызвать образованіе преципитиновъ, названіе преципитиновъ.

Резюмируя все изложенное выше относительно полученія различныхъ противотѣлъ, можно прійти къ слѣдующему заключенію: если вводить въ организмъ чуждые ему клѣточные элементы другого вида животныхъ, бѣлокъ содержащія \*) жидкости, хотя бы лишенная всякаго вреднаго вліянія и относящаяся къ питательнымъ веществамъ, бактеріи и различные продукты ихъ жизнедѣятельности и нѣкоторыя вещества растительнаго происхожденія, то въ отвѣтъ на это воздѣйствіе въ организмъ происходитъ рядъ реакцій. Хотя характеръ и природа этихъ реакцій далеко не во всѣхъ случаяхъ прослѣжены, однако съ несомнѣнностью установленъ фактъ развитія при этомъ въ организмъ особыхъ веществъ (resp. свойствъ) специфическихъ въ томъ смыслѣ, что жидкости и особенно сыворотка крови такого организма являются способными оказывать извѣстное воздѣйствіе исключительно (или, по крайней мѣрѣ, преимущественно) на тѣ элементы и вещества, которые послужили толчкомъ для ихъ образованія, а самъ организмъ въ цѣломъ пріобрѣтаетъ способность обнаруживать при новомъ попаданіи въ него тѣхъ же веществъ (NB!—парентеральнымъ путемъ) совершенно иную реакцію, нежели свѣжій организмъ. Эта видоизмѣненная способность реагировать, которую von Pirquet предложилъ назвать аллергіей можетъ выражаться или въ большей устойчивости по отношенію къ данному веществу, въ иммунитетѣ, или же, наоборотъ, въ повышенной чувствительности—анафилаксіи \*\*) Всѣ вещества, способныя повести къ образованію въ организмѣ специфическихъ

\*) Нѣкоторые изслѣдователи склонны приписывать эту способность и липоидамъ, что, однако, нельзя считать доказаннымъ.

\*\*) Объ анафилаксіи см. слѣдующую статью пр. А. М. Безрѣдка.

продуктовъ, т. н. противотѣль или антитѣль, и къ развитію аллергии, носятъ названіе антигеновъ.

Перечень главнѣйшихъ антигеновъ и антитѣль:

Антигены.	Антитѣля.
Токсины. (дифтерійный, столбнячный, ботулизма, зѣбный, рицинь, абринъ и др.).	Антитоксины. { Парализуютъ дѣйствіе соответственныхъ антигеновъ.
Ферменты. (пепсинъ, трипсинъ, лябъ и др.).	Антиферменты. {
Бѣлки въ жидкомъ или растворенномъ состояніи (сыворожка, молоко, яичный бѣлокъ).	Преципитины, коагулины—даютъ осадки съ соответств. антигенами.
	Анафилактическія противотѣля—обуславливаютъ реакціи повышенной чувствительности.
Организованные элементы (кѣтки, бактеріи).	Агглютинины. Лизины и не обладающіе литическ. дѣйствіемъ цитотоксины.
	Тропины, способствующіе фагоцитозу (опсонины, бактеріо- и гемотропины и т. д.).

Наконецъ, слѣдуетъ еще упомянуть объ агрессивныхъ и антиагрессивныхъ Вайля, хотя самостоятельность ихъ и оспаривается многими авторами.

Прежде чѣмъ перейти къ описанію послѣдняго типа противотѣль (опсонинъ, тропинъ) и къ разсмотрѣнію ихъ роли въ явленіяхъ невосприимчивости, необходимо вкратцѣ изложить главнѣйшія теоріи, позволяющія обобщить сложные и разнообразные процессы и отношенія антигеновъ и антитѣль, т. е. химическую теорію Ehrlich'a и физико-химическую Bordet\*).

Ehrlich'ова теорія боковыхъ цѣпей сводится въ существенныхъ чертахъ къ слѣдующему: живая протоплазма представляетъ собою гигантскую молекулу, относящуюся „къ обыкновеннымъ химическимъ молекуламъ, какъ солнце къ маленькому метеору“. Въ такой молекулѣ слѣдуетъ различать центральное ядро, обуславливающее собою специфическую функцію данной протоплазмы, и боковыя цѣпи, т. е. атомныя группы разнаго рода, которыя, являясь подчиненными при отравленіи специфической функціи, играютъ тѣмъ не менѣе существенную роль для жизни, такъ какъ ими опредѣляется питаніе протоплазмы, ея реакціи присоединенія и усвоенія. Для поясненія своей мысли Ehrlich приводитъ аналогію между строеніемъ протоплазмы и строеніемъ сложныхъ химическихъ соединений

\* На теоріи Arrhenius'a мы не останавливаемся совсѣмъ, такъ какъ его попытка провести аналогію между отношеніями токсиновъ и антитоксиновъ съ одной стороны и отношеніями слабыхъ кислотъ и щелочей (напр., амміака и борной кислоты) съ другой, доказать приложимость къ первымъ закона дѣйствія массъ Guldberg'a и Waage, окончилась неудачей.

ароматическаго ряда, въ которыхъ, какъ извѣстно, различаютъ основное бензольное ядро и боковыя группы, число и разнообразіе которыхъ чрезвычайно велико.— Патологическое дѣйствіе токсиновъ\*), по Ehrlich'у, обусловлено химическимъ средствомъ ихъ къ боковымъ цѣпямъ опредѣленныхъ кѣтокъ организма. Только вступивши въ соединеніе съ этими боковыми цѣпями, т. н. рецепторами (гаптинами), токсинъ получаетъ возможность произвести свое дѣйствіе, нарушить функціи и составъ кѣтки или же вызвать ея смерть. Если средства между токсиномъ и боковыми цѣпями кѣтокъ нѣтъ, то ядъ будетъ циркулировать въ сокахъ, не производя никакого вреднаго дѣйствія,—получится особый видъ иммунитета, въ силу отсутствія рецепторовъ (Receptorenmangel). Примѣръ такого иммунитета представляетъ нечувствительная къ столбнячному токсину черепаха, въ крови которой присутствіе свободного токсина можетъ быть доказано даже черезъ нѣсколько мѣсяцевъ послѣ вырыскиванія (Мечниковъ); между тѣмъ изъ крови чувствительныхъ къ данному токсину животныхъ онъ исчезаетъ чрезвычайно быстро, и уже черезъ нѣсколько минутъ послѣ введенія не можетъ быть болѣе обнаруженъ.

Такимъ образомъ, при дѣйствіи токсиновъ надо различать два момента: во 1-хъ, соединеніе ихъ съ тѣми или иными боковыми цѣпями и, во 2-хъ, собственно токсическій эффектъ. Если послѣдній не переходитъ извѣстныхъ границъ, когда уже наступаютъ безвозвратное поврежденіе и смерть кѣтки, то кѣтка можетъ возвратиться къ нормѣ. При этомъ, такъ какъ связанные рецепторы необходимы кѣткѣ для процессовъ ея питанія и жизни, она производитъ на смѣну имъ новые. Производство это не останавливается на замѣщеніи утеряннаго, а идетъ дальше соответственно т. н. закону Weigert'a, согласно которому организмъ при замѣщеніи дефектовъ производитъ подлежащіе возстановленію элементы въ избыточномъ количествѣ.

Перепроизведенные рецепторы, не находя себѣ мѣста въ кѣткѣ, выталкиваются въ окружающую среду, т. е. въ межкѣточную жидкость, въ плазму крови, и тамъ циркулируютъ (рис. 64). Если теперь вновь ввести въ организмъ такого животнаго тотъ же токсинъ, то онъ, встрѣтившись въ сокахъ организма со свободно циркулирующими рецепторами, будетъ ими связанъ и, слѣдовательно, отклоненъ отъ чувствительныхъ кѣтокъ; никакого токсическаго дѣйствія не наступитъ (рис. 65).

\* Мы останавливаемся на токсинахъ въ виду того, что на ихъ изученіи и была построена теорія боковыхъ цѣпей, но то, что сказано о нихъ, можетъ быть, mutatis mutandis, примѣнено и къ другимъ антигенамъ. Подробнѣе теорія Ehrlich'a изложена ниже въ статьяхъ проф. С. В. Коршуна и П. И. Шатилова.

Мы видимъ, такимъ образомъ, что одно и то же вещество, смотря по тому, гдѣ оно находится, въ протоплазмѣ ли важныхъ для жизни

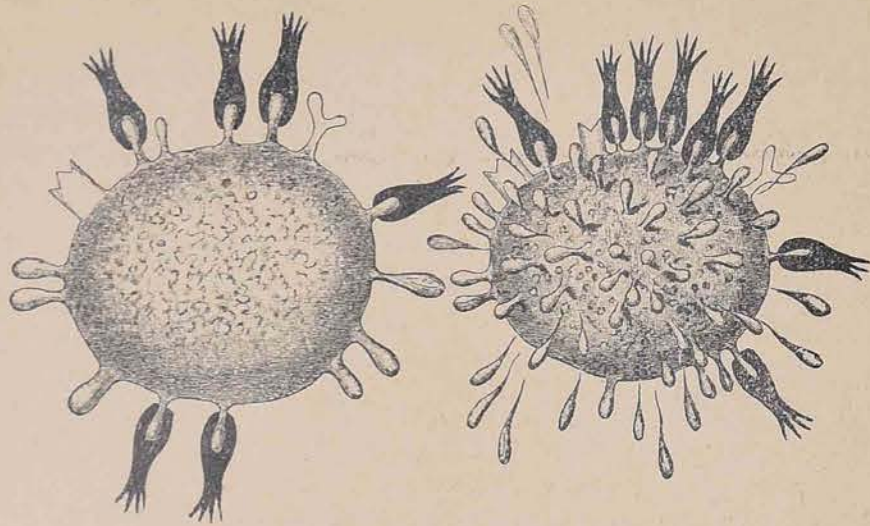


Рис. 64.—Схема къ теоріи Ehrlich'a.

Назѣво кѣтка съ рецепторами. Нѣкоторые изъ нихъ присоединили частицы яда, которыя изображены черной краской. Направо та же кѣтка, которая произвела огромное количество рецепторовъ взаимнѣ связанныхъ; нѣкоторые изъ нихъ отдѣлились отъ тѣла кѣтки.

кѣтокъ или въ кровяной плазмѣ, обуславливаетъ собой чувствительность организма къ яду въ первомъ случаѣ, или его иммунитетъ—во второмъ.

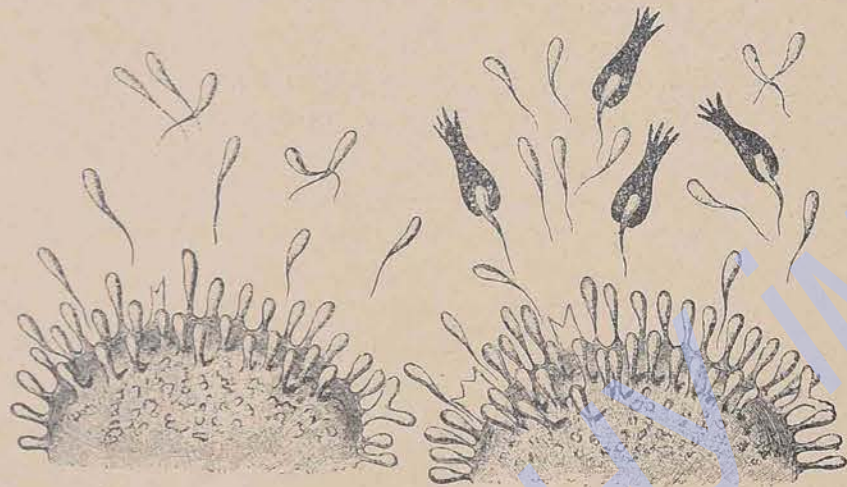


Рис. 65.—Схема къ теоріи Ehrlich'a.

Назѣво кѣтка съ большимъ количествомъ рецепторовъ. Часть ихъ свободны въ окружающей кѣтку жидкости. Направо частицы токсина, попавшаго въ соки организма; онѣ встрѣчаютъ свободные рецепторы, соединяются съ ними и не могутъ уже дѣйствовать на кѣтку.

Изученіе отношеній токсиновъ и антитоксиновъ при помощи опытовъ въ пробиркахъ и на животныхъ показало Ehrlich'у, что сила токсиновъ, измѣряемая минимальной смертельной дозой, и ихъ способность нейтрализоваться опредѣленнымъ количествомъ антитоксина

измѣняются не параллельно. Первая быстро ослабѣваетъ при цѣломъ рядѣ вліяній (время, температура, свѣтъ и т. д.), вторая отличается гораздо большей стойкостью. Въ виду этого Ehrlich принимаетъ для молекулы токсина существованіе двухъ группъ: собственно ядовитой, весьма лабильной (не стойкой), токсифорной, и болѣе стойкой, обуславливающей соединеніе съ рецепторами—галтофорной. Для токсиновъ, въ которыхъ ядовитость значительно или совершенно ослабѣла, а нейтрализационная способность осталась безъ перемѣнъ, онъ предлагаетъ и особое названіе—токсоиды.

Токсоиды оказались способными при впрыскиваніяхъ животнымъ вести къ образованію антитоксиновъ и къ развитію иммунитета совершенно такъ же, какъ и токсины. Слѣдовательно, для получения Immunkörperовъ, т. е. специфическихъ продуктовъ иммунизации, вовсе не нужно, чтобы вводимое вещество дѣйствовало какъ ядъ. Единственнымъ необходимымъ и достаточнымъ условіемъ является средство

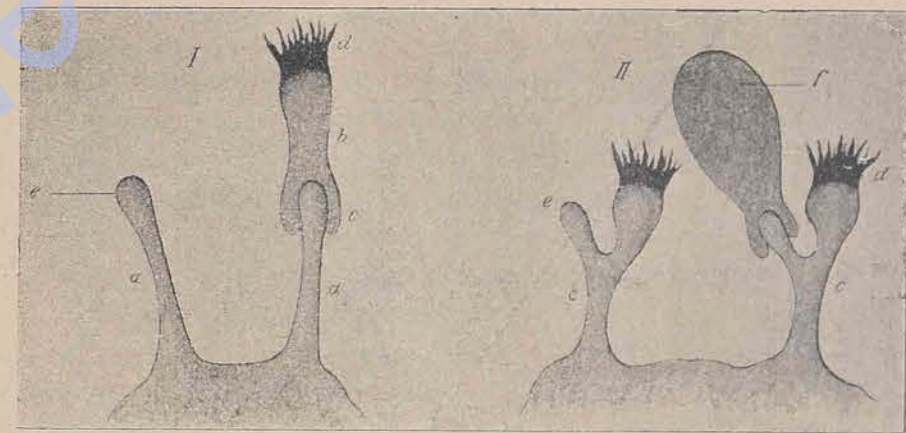


Рис. 66.—Схема къ теоріи Ehrlich'a.

Фиг. I изображаетъ кѣтку съ двумя рецепторами первого порядка, изъ которыхъ одинъ со свободной галтофорной группой (e), а другой съ присоединенной молекулой токсина (b). Въ молекулы токсина надо различать двѣ группы: галтофорную (c), обуславливающую реакціи присоединенія, и токсифорную (d), отъ которой зависитъ ядовитое дѣйствіе. Кѣточный рецепторъ, отдѣлившись отъ кѣтки и попавши въ плазму крови, будетъ функционировать какъ антитоксинъ, антиферментъ и т. п.

Фиг. II изображаетъ кѣтку съ двумя рецепторами 2-го порядка (e). Въ каждомъ изъ нихъ надо различать галтофорную группу (e), способную присоединить опредѣленное вещество (f), и зимофорную (d), вызывающую въ этомъ веществѣ соответственные измѣненія, напр. свертываніе. Выдѣленные въ кровь, эти рецепторы функционируютъ какъ агглютинины, коагулины и т. п.

къ тѣмъ или другимъ рецепторамъ. И въ самомъ дѣлѣ, цѣлый рядъ веществъ сложнаго бѣлковаго состава, какъ-то: молоко, различные сыворотки, ферменты и т. д., при введеніи въ организмъ ведутъ, какъ мы видѣли, къ образованію специфическихъ противотѣлъ, механизмъ образованія которыхъ теперь для насъ, съ точки зрѣнія изучаемой теоріи, вполне ясенъ. Введенное тѣло связываетъ рецепторы, а кѣтка перепроизводитъ и выдѣляетъ ихъ.



Въ виду простоты антитоксиновъ, вся роль которыхъ состоитъ исключительно въ связываніи даннаго вещества, рецепторы, служащіе для ихъ образованія, были названы рецепторами первого порядка (рис. 66-I). Кромѣ такихъ простыхъ рецепторовъ, существуютъ болѣе сложные рецепторы второго порядка, которые, кромѣ группы, обуславливающей реакцію присоединенія, т. е. гаптофорной, заключаютъ еще другую, способную вызвать въ присоединенномъ веществѣ тѣ или инныя измѣненія, напримѣръ, свертываніе и т. п. Эту активную группу Ehrlich называетъ зимоторной въ виду сходства ея дѣйствія съ дѣйствіемъ ферментовъ. Примѣромъ подобныхъ рецепторовъ 2-го порядка могутъ служить агглютинины и преципитины; соединяясь съ веществами, къ которымъ они имѣютъ специфическое средство, они вызываютъ въ послѣднихъ перемѣны, на характеръ которыхъ достаточно указываютъ уже самыя названія (рис. 66-II).

Съ бактеріо- и гемолизинами дѣло, какъ мы видѣли, еще сложнее: для того, чтобы получился бактеріолитическій, гемолитическій и во-

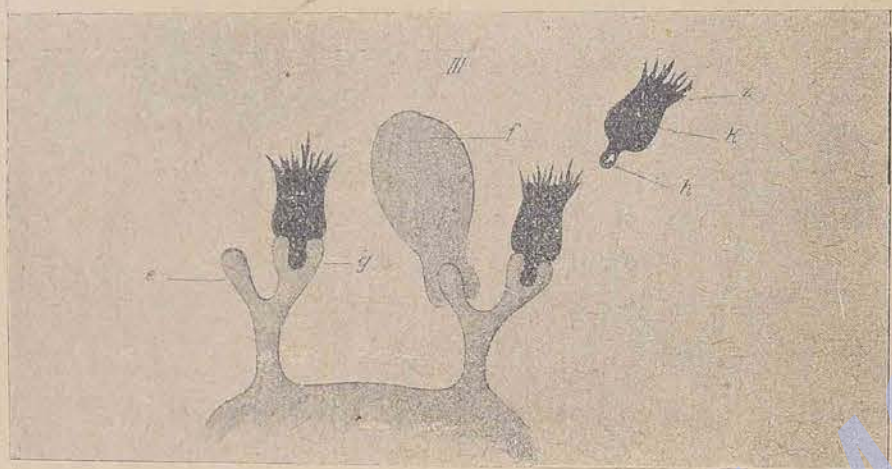


Рис. 66-а.—Схема къ теоріи Ehrlich'a.

Фиг. III, изображаетъ клітку съ двумя рецепторами 3-го порядка (Амбоцепторами). Въ каждомъ надо различать группы: 1) цитофильную (с), которая въ одномъ изъ рецепторовъ свободна, а въ другомъ присоединила молекулу вещества (f), и 2) комплементофильную (g), захватывающую частицы комплемента, которая вслѣдъ за тѣмъ оказываетъ воздѣйствіе на данный элементъ (f). Комплементъ (с) также обладаетъ двумя группами: гаптофорною (h) и зимотоксическою (z). Рецепторъ 3-го порядка въ крови функционируетъ какъ специфическая составная часть бактеріолизиновъ, гемолизиновъ и вообще цитотоксиновъ.

обще цитотоксическій эффектъ, необходимо участіе уже двухъ веществъ: комплемента и иммунъ-тѣла. Ehrlich разсматриваетъ комплементъ, какъ собственно активную составную часть цитотоксина, а специфическое тѣло, какъ промежуточное, которое соединяется съ одной стороны съ комплементомъ, а съ другой—съ объектомъ дѣйствія послѣдняго и такимъ образомъ обуславливаетъ наступленіе той или иной реакціи, которая иначе, въ виду невозможности прямого соеди-

ненія комплемента съ даннымъ элементомъ, не могла бы имѣть мѣста. Поэтому и въ специфическихъ тѣлахъ онъ различаетъ двѣ группы: одну, служащую для соединенія съ комплементомъ, комплементофильную, и другую, имѣющую средство къ рецепторамъ тѣхъ или другихъ клітокъ,—цитофильную. Такимъ образомъ, всѣ Zwischenkörper отличаются присутствіемъ двухъ гаптофорныхъ группъ, вслѣдствіе чего имъ и дается названіе Amboceptor'овъ или рецепторовъ 3-го порядка (рис. 66-а). Наконецъ, Ehrlich допускаетъ еще существованіе 4-го типа рецепторовъ съ нѣсколькими комплементофильными группами, такъ назыв. полицепторовъ.

Всѣ эти рецепторы, по теоріи боковыхъ цѣпей, суть орудія внутренняго обмена веществъ, и въ организмѣ постоянно идетъ процессъ ихъ образованія, выдѣленія въ кровь и т. д. Средство нѣкоторыхъ изъ подобныхъ рецепторовъ къ ядамъ есть результатъ случайнаго совпаденія въ химическомъ строеніи гаптофорныхъ группъ\*).

Такимъ образомъ и Ehrlich, подобно Мечникову, разсматриваетъ явленія иммунитета, какъ одно изъ проявленій болѣе общей и основной функціи питанія.

Сравнительно простая въ своихъ основахъ и наглядно символизирующая наблюдаемая при различныхъ реакціяхъ антигеновъ и анти-тѣлъ отношенія, теорія Ehrlich'a постепенно и значительно осложнилась съ развитіемъ ученія объ иммунитѣ въ виду того, что для каждаго вновь замѣченнаго явленія она постулируетъ и особое вещество, вполне опредѣленное химически. Реакціи между антигенами и антитѣлами происходятъ, по Ehrlich'у, по законамъ стереохиміи всегда въ строго опредѣленныхъ количественныхъ отношеніяхъ, и для каждаго отклоненія въ ходѣ такихъ реакцій отъ этихъ отношеній—а таковыя отклоненія наблюдаются очень часто—опять таки предполагается новое вещество. Мало того, при каждой реакціи принимаетъ участіе не одно лишь опредѣленное противотѣло, а цѣлый рядъ однородныхъ по функціи, но обладающихъ нѣкоторыми различіями въ строеніи рецепторнаго аппарата. Комплементовъ въ каждой сывороткѣ также существуетъ большое количество.

\*) Кровь нормальныхъ животныхъ и человѣка обнаруживаетъ иногда антитоксическія, агглютинирующія, литическія и т. п. свойства по отношенію къ различнаго рода микробамъ и токсинамъ и при томъ въ случаяхъ, позволяющихъ съ значительной степенью вѣроятности исключать предшествующее заболѣваніе и всякія воздѣйствія специфически иммунизирующаго характера. Выражены эти свойства, конечно, слабѣе, нежели въ специфическихъ сывороткахъ. Объясняются они наличностью т. н. нормальныхъ агглютининовъ, лизиновъ и т. д., которые Ehrlich считаетъ идентичными со специфическими противотѣлами, а происхожденіе ихъ объясняетъ процессами нормальнаго питанія, случайнымъ совпаденіемъ химическаго средства рецепторовъ. Идентичность нормальныхъ и специфическихъ амбоцепторовъ, однако, многими авторами отрицается.

При подобныхъ допущеніяхъ не только осложняется сущность теорій и ея терминологія, но въ извѣстной мѣрѣ теряется и обобщающій характеръ теоретическихъ положеній. А такъ какъ, сверхъ того, все эти отдѣльныя тѣла не могутъ быть получены и изучены въ чистомъ видѣ, и существованіе ихъ, какъ таковыхъ, не можетъ быть съ безспорностью доказано, то совершенно естественнымъ представляется стремленіе къ созданію другихъ теорій, не взирая на всю роль, сыгранную въ наукѣ теоріей Ehrlich'a.

Точка зрѣнія Bordet\*) гораздо проще. Онъ отрицаетъ чисто химическій характеръ реакцій иммунитета и вмѣстѣ съ тѣмъ неограниченную множественность гуморальныхъ веществъ, въ особенности комплементовъ. По мнѣнію Bordet, въ каждой сывороткѣ имѣется только одинъ алексинъ. Воззрѣніе это опирается, главнымъ образомъ, на открытый Bordet фактъ связыванія алексина сенсibilизированными элементами—т. наз. феноменъ Bordet-Gengou. Если въ свѣжую, содержащую алексинъ сыворотку ввести любой антигенъ вмѣстѣ съ соответствующимъ ему противотѣломъ, то этотъ комплексъ „антигенъ + антитѣло“ извлечь изъ сыворотки, resp. фиксируетъ на себѣ алексинъ, причемъ, при соблюденіи извѣстныхъ количественныхъ отношеній, алексинъ сыворотки окажется извлеченнымъ нацѣло\*\*). Такъ какъ эта фиксация алексина можетъ быть произведена любымъ антигеномъ, лишь бы онъ былъ импрегнированъ соответствующимъ противотѣломъ, и такъ какъ послѣ извлеченія алексина однимъ какимъ-либо антигеномъ сыворотка оказывается вполне инактивированной, т. е. неспособной дѣйствовать болѣе ни на какіе антигены, не даетъ уже болѣе ни бактериолиза, ни гемолиза, то совершенно естественнымъ представляется сдѣлать заключеніе, что въ каждой сывороткѣ имѣется лишь одинъ алексинъ, и что способность сыворотки дѣйствовать на различнаго рода антигены обуславливается тѣмъ, что различныя s. sensibilisatrices даютъ алексину то или иное направленіе. Цѣлымъ рядомъ изслѣдованій Bordet, Gengou и др. показали, что организмъ вырабатываетъ противотѣла, способныя обусловить фиксацию алексина какъ при различныхъ приемахъ вакцинаціи, такъ и при естественныхъ заболѣваніяхъ, т. е., что реакція связыванія алексина является специфической реакціей иммунитета наряду съ ранѣе опи-

\*) Теорія Bordet подробно изложена въ статьяхъ В. А. Барыкина объ агглютинаціи, конглютинаціи и др.

\*\*) Убѣдиться въ томъ, имѣется ли въ данной сывороткѣ свободный алексинъ, нетрудно. Для этого нужно только прибавить къ ней такъ называемую гемолитическую систему, т. е. красныя кровяныя тѣльца съ соответственной сенсibilизатрисой (амбоцепторомъ—по терминологіи Ehrlich'a). Если алексинъ имѣется, то наступитъ раствореніе, если алексина нѣтъ, гемолиза не будетъ.

санними реакціями агглютинаціи, преципитации, бактерио- и гемолиза и т. д., но только болѣе общей и постоянной. Нѣкоторые авторы склонны объяснять и эту реакцію наличностью особаго спеціальнаго противотѣла, для котораго предлагается названіе „противотѣло Bordet“, но послѣдній смотритъ иначе. Сохраняя ранѣе предложенное имъ названіе „s. sensibilisatrice“ (см. стр. 117), онъ относитъ къ этой категоріи все тѣла, способныя обусловить фиксацию алексина. Такимъ образомъ, бактерио- и гемолизины, преципитины и т. д. являются сенсibilизатрисами. Все они дѣйствуютъ такимъ образомъ, что производятъ въ соответствующемъ антигенѣ измѣненія въ его свойствахъ молекулярнаго притяженія, въ силу которыхъ антигенъ становится способнымъ адсорбировать алексинъ. Въ противоположность Ehrlich'у, Bordet отрицаетъ сродство между сенсibilизатрисами (=амбоцепторами) и алексиномъ, т. е. отрицаетъ существованіе комплементофильной группы и обусловленной ею химической связи. Алексинъ фиксируется комплексомъ „антигенъ + антитѣло“ въ силу „контактнаго сродства“ подобно тому, какъ осаждаются краски на окрашиваемыхъ предметахъ.

То обстоятельство, что алексинъ (комплементъ) самъ по себѣ не фиксируется ни антигенами въ отсутствіи соответствующихъ сенсibilизатрисъ, ни сенсibilизатрисами въ отсутствіи антигеновъ, является, конечно, существеннымъ аргументомъ въ пользу теоріи Bordet и противъ воззрѣній Ehrlich'a.

Далѣе, различныя типы реакцій иммунитета (раствореніе, агглютинація и т. п.) объясняются, по Bordet, не различіями противотѣлъ, не ихъ спеціальными свойствами, а свойствами самихъ антигеновъ, въ силу которыхъ произведенныя противотѣлами и алексиномъ измѣненія въ молекулярномъ состояніи принимаютъ ту или иную внѣшнюю форму, сказываются раствореніемъ, выпаденіемъ осадковъ и т. д.

Не взирая на трудность объяснить съ физико-химической точки зрѣнія и безъ допущенія спеціальныхъ химически опредѣленныхъ тѣлъ столь характерныя для реакцій иммунитета явленія специфичности, въ пользу этой точки зрѣнія въ послѣднее время, съ расширеніемъ нашихъ знаній о коллоидахъ и о характерѣ реакцій между коллоидными тѣлами, начинаетъ склоняться все большее число изслѣдователей.

Двѣ вышеописанныя теоріи разрабатываются уже въ теченіе болѣе 10 лѣтъ, и пока не удалось еще прийти къ вполне опредѣленному, для всехъ приемлемому рѣшенію вопроса, создать для объясненія интимной физико-химической стороны явленій иммунитета такую же прочную и фактически обоснованную доктрину, какой является съ біологической точки зрѣнія фагоцитарная теорія. Чтобы подчеркнуть невозможность высказаться вполне опредѣленно о характерѣ и механизмѣ реакцій между противотѣлами и антигенами, Мечниковъ и пред-

ложили, между прочимъ, вмѣсто терминовъ амбоцепторъ и сенсibiliзатриса, съ которыми связаны опредѣленные теоретическія представленія, названіе фиксаторъ, которое указываетъ лишь на безспорный фактъ сродства противотѣла къ соответственному антигену, но не предрѣшаетъ характера этого сродства. Алексинъ или ферментъ онъ называетъ цитазой, что указываетъ на ферментный или ферментоподобный характеръ и клѣточное происхожденіе этого вещества.

Необходимо замѣтить, что изъ всѣхъ вопросовъ теоріи иммунитета вопросъ о цитазахъ, алексинахъ или компонентахъ является наименѣ выясненнымъ, наиболѣе изобилующимъ противорѣчіями.

Такъ, прежде всего нѣкоторые изслѣдователи считаютъ, что явленія растворенія и гибели бактерій и форменныхъ элементовъ въ сывороткахъ объясняется не наличиемъ особыхъ веществъ типа алексиновъ, а вліяніями физическаго характера\*), напр., различіями въ осмотическихъ свойствахъ сыворотки и тѣхъ средъ, въ которыхъ живутъ микробы внѣ организма, неодинаковостью въ этомъ отношеніи различныхъ сыворотокъ между собою и т. д. (Baumgarten). Другіе (Holzinger) думаютъ, что вліяніе оказываютъ не осмотическія свойства, не величина осмотическаго давленія сыворотки сама по себѣ, а тѣ постоянныя, хотя и незначительныя колебанія, которымъ она подвергается, благодаря процессамъ питанія и обмѣна. Роль противотѣла сводится при этомъ къ тому, что они измѣняютъ чувствительность микробовъ къ этимъ осмотическимъ вліяніямъ.—Теоріи эти, не объясняющія явленій специфичности, совершенно не объясняющія рѣзкихъ различій, наблюдаемыхъ нерѣдко въ свойствахъ сыворотокъ съ одинаковымъ или мало разнящимся осмотическимъ давленіемъ и т. п., не приобрѣли права гражданства въ наукѣ, и существованіе особыхъ тѣлъ типа алексиновъ (цитазъ или компонентовъ) въ настоящее время общепризнано.

Но вопросы о числѣ этого рода веществъ въ организмѣ, объ ихъ мѣстѣ происхожденія и нахождения и т. д. до сихъ поръ не могутъ считаться рѣшенными. Выше уже были приведены двѣ точки зрѣнія, изъ коихъ одна отстаиваетъ единство алексина въ сывороткѣ (Bordet), другая множественность компонентовъ (Ehrlich). Мечниковъ же

\*) Вообще слѣдуетъ замѣтить, что объясненіе явленій иммунитета чисто физико-химическими условіями внѣ той своеобразной комбинаціи ихъ, которая связана съ живой протоплазмой и ея производными, веществами ферментнаго или ферментоподобнаго характера, приложимо лишь къ нѣкоторымъ отдѣльнымъ случаямъ, механизмъ которыхъ при томъ сравнительно легко уловимъ. Таковъ, напр., иммунитетъ холоднокровныхъ къ возбудителю *туберкулеза млекопитающихъ* или *птицъ*, который можно объяснить неспособностью *Koch'овской палочки* развиваться и размножаться при низкихъ температурахъ и т. п.

принимаетъ, соответственно двумъ установленнымъ имъ типамъ фагоцитовъ, двѣ цитазы, а именно: макро- и микроцитазу. Однимъ изъ главныхъ оснований для такого допущенія являются наблюденія надъ явленіями внутриклѣточного пищеваренія у различныхъ фагоцитарныхъ элементовъ и въ особенности то обстоятельство, что перевариваніе захваченныхъ частицъ, напр. микробовъ, внутри микро- и макрофаговъ совершается неодинаково (см. рис. 67 и 68): внутри

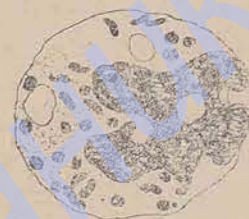


Рис. 67.—Фагоцитозъ *холерныхъ вибрионовъ* микрофагомъ. Большая часть ихъ потеряла свою форму и превратилась въ *granula* (по Мечникову).

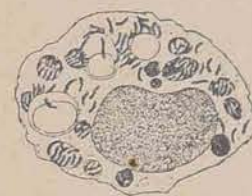


Рис. 68.—Фагоцитозъ тѣхъ же вибрионовъ макрофагомъ. Они сохранили свою форму; перевариваніе не совершается (по Мечникову).

первыхъ они быстро растворяются, внутри вторыхъ сохраняются долго и нерѣдко даже размножаются. Разницу эту всего правильнѣе, конечно, объяснить различіями ихъ пищеварительныхъ ферментовъ.

Для окончательнаго разрѣшенія этого вопроса, а также для выясненія происхожденія цитазъ или алексиновъ было произведено большое количество изслѣдованій, сводящихся къ полученію всевозможными путями экстрактовъ изъ различныхъ фагоцитовъ и фагоцитарныхъ органовъ, т. е. селезенки, сальника, лимфатическихъ железъ, костнаго мозга. Методъ этотъ, однако, не позволилъ получить вполне опредѣленныхъ и убѣдительныхъ результатовъ; данныя у различныхъ авторовъ получались неодинаковыя, свойства полученныхъ экстрактовъ, какъ оказалось, рѣзко измѣнялись уже при незначительныхъ измѣненіяхъ техники добычанія и т. д. Эти неудачи въ связи съ невозможностью полученія цитазы въ чистомъ видѣ, съ ихъ легкой разрушаемостью физическими и химическими дѣятелями и т. п., привели къ убѣжденію въ невозможности пока, впредь до усовершенствованія методики, разрѣшить указанные вопросы и повели если не къ прекращенію, то къ значительному сокращенію изслѣдованій въ этомъ направленіи, ранѣе довольно многочисленныхъ. Сторонники различныхъ вышеизложенныхъ воззрѣній остаются каждый при своей точкѣ зрѣнія, такъ какъ рѣшительныхъ, неопровержимыхъ аргументовъ привести никто пока не можетъ.

Не установилось также согласія и по вопросу о нахожденіи или ненахожденіи свободныхъ цитазъ въ циркулирующей крови и лимфѣ, такъ какъ получить *in vitro* плазму, совершенно соответствующую живой, избѣгнувши при этомъ всякаго поврежденія форменныхъ элементовъ, въ частности лейкоцитовъ, т. е. избѣгнувши фаголиза, не удается. Большинство держится того убѣжденія, что цитазы въ циркулирующей плазмѣ имѣются; другіе, съ Мечниковымъ во главѣ, отрицаютъ это, опираясь на изслѣдованія Мечникова, Вайля и др. надъ фаголизомъ (см. стр. 115) и на нѣкоторыя наблюденія надъ судьбою выпрыснутыхъ въ кровь микробовъ. Такъ, напр., Levaditi показали, что послѣ выпрыскиванія въ вены иммунизированнымъ животнымъ *холерныхъ вибрионовъ*, которые, какъ извѣстно, легко подверга-

ются бактериолизу при наличии фиксаторовъ и цитазъ, фагоцитированные экземпляры быстро превращаются въ granula и растворяются, а тѣ, которые остаются въ моментъ наблюденія свободными внѣ клѣтокъ, сохраняютъ свою нормальную форму. А такъ какъ фиксаторъ въ плазмѣ, несомнѣнно, имѣется, то, естественно, получается выводъ относительно отсутствія цитазы, которая до наступленія фаголиза остается внутри лейкоцитовъ.

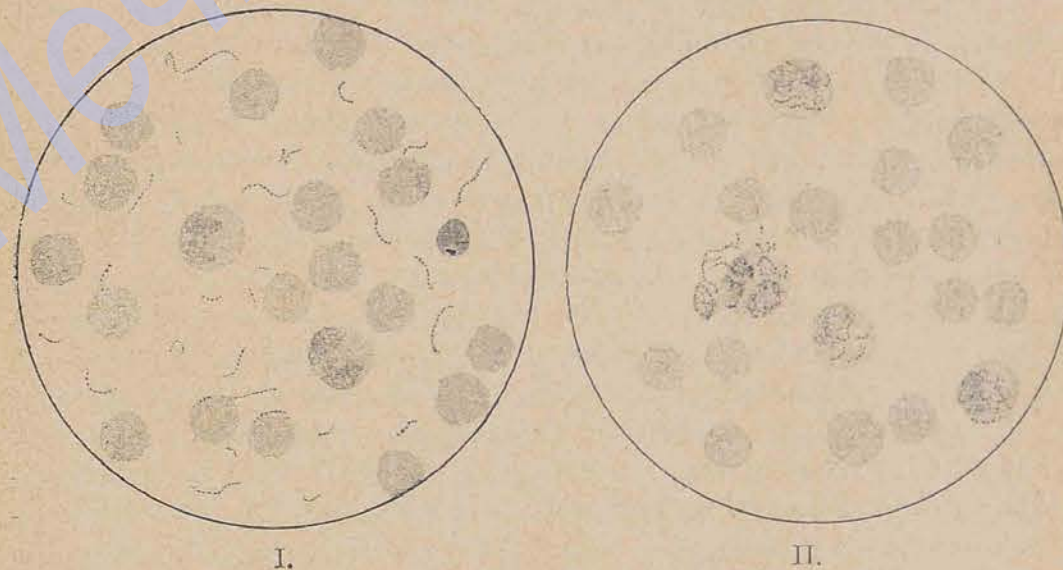
Изученіе всякаго рода лейкоцитарныхъ экстрактовъ привело къ открытію существованія и другихъ бактерицидныхъ веществъ, не обладающихъ свойствами алексиновъ, болѣе устойчивыхъ къ различнымъ дѣйствіямъ, напр. къ температурѣ, неспособныхъ вызывать явленія гемолиза и бактериолиза, неспособныхъ фиксироваться комплексомъ антигенъ+антитѣло. Это т. н. эндолизины (Pettersson) лейкины (Schneider) и плакины (Gruber). Послѣдніе заключаются въ кровяныхъ пластинкахъ, при жизни ихъ не освобождаются, но при свертываніи крови поступаютъ въ сыворотку. Обладаютъ они способностью энергично убивать такихъ бактерій, какъ *сибиреязвенныя палочки*. Ихъ свойство освобождаться лишь при свертываніи крови, конечно, ограничиваетъ ихъ возможную роль въ процессахъ самозащиты организма. Подъ именемъ эндолизиновъ и лейкиновъ описаны, по всѣмъ даннымъ, одни и тѣ же тѣла, заключающіяся въ многоядерныхъ лейкоцитахъ и выдѣляемая въ окружающую среду, если только лейкоциты подвергаются какому-либо раздраженію или поврежденію. По мнѣнію Schneider'a, они являются продуктомъ секреціи лейкоцитовъ; по Pettersson'у, они тѣсно связаны съ ними и освобождаются лишь по поврежденіи ихъ. Эти лейкоцитарные продукты оказываются способными дѣйствовать даже на такихъ бактерій, которыя не поддаются воздѣйствію сывороточныхъ бактерицидныхъ веществъ (*дифтерійныя палочки, стрепто- и пневмококки* и т. д.). Въ плазмѣ крови и лимфы при нормальныхъ условіяхъ ихъ нѣтъ, но въ богатыхъ лейкоцитами экссудатахъ и т. п. они имѣются.

Все это, въ связи съ работами послѣдняго времени надъ лейкоцитарными ферментами (протеолитическими, расщепляющими жиры и т. д.), показываетъ, какія сложныя химическія лабораторіи представляютъ собой фагоциты и какъ многообразна ихъ дѣятельность.

Издавна было замѣчено, что энергія фагоцитоза измѣняется совмѣстно съ измѣненіемъ физико-химическихъ условій среды. Особеннаго интереса въ этомъ смыслѣ заслуживаетъ фактъ рѣзкаго усиленія фагоцитоза подъ влияніемъ специфическихъ противотѣлъ, фиксаторовъ (амбоцентровъ), которымъ и приписывалось въ силу этого одними авторами стимулирующее вліяніе на фагоцитозъ, другими—способность содѣйствовать соединенію фагоцита съ объектомъ фагоцитоза подобно тому, какъ они способствуютъ соединенію алек-

ксина съ антигеномъ и т. д. Особенно подробно вопросъ о роли сыворотки при фагоцитозѣ былъ изученъ Wright'омъ, который пришелъ къ выводу, что въ каждой сывороткѣ не только специфической, но и нормальной имѣются вещества, способныя дѣйствовать на объекты фагоцитоза, на микробовъ и клѣточные элементы, и измѣнять ихъ такимъ образомъ, что они становятся легче доступными фагоцитозу. Вещества эти онъ назвалъ опсонинами (отъ opsono—приготавливаю въ пищу) и приписалъ имъ главную роль въ процессѣ самозащиты организма.

Если приготовить въ пробиркѣ смѣсь бактерій и фагоцитовъ, освобожденныхъ центрофугированіемъ съ физиологическимъ растворомъ отъ сыворотки, въ которой они находились, то фагоцитоза не будетъ. Не наступитъ его, если къ этой смѣси послѣдовательно прибавить нагрѣтой нормальной сыворотки. Но если прибавить не грѣтой



I.

II.

Рис. 69.—Проба на опсонины.

I. Всѣ пѣпочки *стрептококковъ* свободны. Внутри лейкоцитовъ микробовъ нѣтъ. Нѣтъ фагоцитоза въ виду отсутствія опсониновъ (взята нормальная сыворотка, нагрѣтая до 56°).

II. Свободныхъ микробовъ почти нѣтъ. Лейкоциты набиты *стрептококками*. Фагоцитозъ энергичный благодаря присутствію опсониновъ (взята иммунъ-сыворотка).

нормальной сыворотки, фагоцитозъ произойдетъ; онъ будетъ особенно энергиченъ, если вмѣсто нормальной сыворотки взять специфическую для даннаго микроба (см. рис. 69).

Точно также совершается фагоцитозъ если къ взвѣшеннымъ въ физиологическомъ растворѣ лейкоцитамъ прибавить бактеріи (или клѣточные элементы), постоявшіе нѣкоторое время съ сывороткой, содержащей опсонины\*).

Опсонины нормальной сыворотки разрушаются нагрѣваніемъ до 56°С подобно алексинамъ; иммунъ-опсонины устойчивѣе и относятся

\*) Подробности см. въ статьѣ В. А. Барыкина „Реакція фагоцитоза“.

къ температурѣ подобно фиксаторамъ.—Neufeld, много поработавшій надъ свойствами въ указанномъ отношеніи специфическихъ сыворотокъ описываетъ ихъ усиливающія фагоцитозъ тѣла подъ именемъ тропиновъ, причемъ по объекту дѣйствія различаетъ бактериотропины, гемотропины и т. д. Тропины онъ считаетъ особыми тѣлами, отличными отъ фиксаторовъ. Большинство же изслѣдователей склоняются къ воззрѣнію, согласно которому опсонины суть не что иное, какъ цитазы (комплемнты), а тропины — тѣ же фиксаторы.

Первенствующей роли фагоцитовъ существованіе упомянутыхъ веществъ не подрываетъ, такъ какъ, не говоря уже о томъ, что фагоцитозъ возможенъ, какъ это допускаетъ и Wright, и въ отсутствіи опсонинъ (спонтанный фагоцитозъ), конечный результатъ опредѣляется не только актомъ захвата, но еще и перевариваніемъ: если фагоцитъ не способенъ переварить захваченныхъ бактерій, невосприимчивости не будетъ,—перевариваніе же зависитъ отъ свойствъ самихъ фагоцитовъ, а не отъ опсонинъ. При употребленіи одной и той же сыворотки, т. е. тѣхъ же опсонинъ, различные лейкоциты могутъ обнаружить и различную фагоцитарную силу. Такъ, напр., нормальные лейкоциты большую, нежели лейкоцитарныя, лейкоциты члвчска по отношенію къ туберкулезнымъ палочкамъ большую, нежели лейкоциты морской свинки и т. д. Роль противотѣля въ явленіяхъ иммунитета не можетъ быть отрицаема, особенно поскольку дѣло касается иммунитета пріобрѣтеннаго, но, какъ мы уже видѣли, по отношенію ко всѣмъ имъ, до опсонинъ и тропиновъ включительно, нельзя найти ни того постоянства, ни того параллелизма, которые обнаруживаетъ по отношенію къ иммунитету фагоцитарная функція. Если затѣмъ принять во вниманіе, что фагоциты, съ значительной степенью вѣроятности, должны быть признаны производителями веществъ, способствующихъ фагоцитозу, что, слѣдовательно, въ свойствахъ и жизнедѣятельности кѣтокъ кроется *primus movens* реакціи и въ кѣткахъ же протекаетъ ея заключительный актъ, то станетъ ясно, что и съ открытіемъ противотѣля типа опсонинъ центръ тяжести въ дѣлѣ самозащиты все-таки остается за внутрикѣточными процессами.

На роль фагоцитовъ въ процессѣ выработки противотѣля указываетъ то, что появленіе послѣднихъ въ крови слѣдуетъ за фагоцитозомъ. Если, напр., ввести свинкѣ въ брюшину красныя кровяныя тѣльца гуся, они будутъ фагоцитированы и переварены внутрикѣточно, послѣ чего, уже съ 4-го, 5-го дня можно будетъ обнаружить появленіе въ крови фиксаторовъ, агглютининовъ и т. д. А затѣмъ рядомъ изслѣдователей (Pfeiffer, Marx, Kolle, Levaditi, Santasuzène и др.) было показано, что при иммунизации какъ форменными элементами, такъ и бактеріями, различныя противотѣля, фиксаторы, агглютинины, преципитины, появляются и могутъ быть

обнаружены въ фагоцитарныхъ органахъ, костномъ мозгу, селезенкѣ, сальникѣ въ то время, когда въ сывороткѣ крови ихъ еще нѣтъ.

Это показываетъ, что фагоциты при пріобрѣтенномъ иммунитѣ подвергаются измѣненіямъ и притомъ раньше, нежели жидкости организма. Опыты Pettersson'a и Salimbeni даютъ дальнѣйшіе аргументы въ этомъ смыслѣ. Первый показалъ, что выпрыскиваніе лейкоцитовъ, взятыхъ отъ вакцинированныхъ животныхъ, можетъ предохранить свѣжихъ животныхъ противъ многократныхъ смертельныхъ дозъ соответственныхъ микробовъ. Второй установилъ, что лейкоциты иммунизированнаго организма представляютъ собой источникъ защитительныхъ веществъ въ тотъ моментъ, когда жидкія части крови еще совершенно не измѣнены въ этомъ отношеніи. Такіе лейкоциты даже послѣ многократной промывки могутъ при выпрыскиваніи, сообщить иммунитетъ. Благодаря измѣненію лейкоцитовъ организмъ далѣе сохраняетъ свою невосприимчивость и тогда, когда жидкости потеряли свои защищающія свойства.

Нѣкоторыя явленія изъ области иммунитета, какъ напр. длительное пребываніе патогенныхъ и вполне вирулентныхъ микробовъ на слизистыхъ оболочкахъ безъ всякаго заболѣванія и безъ всякаго вліянія на общую экономію организма (если бы таковое было, то оно повело бы къ образованію противотѣля, а ихъ въ подобныхъ случаяхъ очень часто не обнаруживается) объясняются допущеніемъ мѣстнаго тканевого иммунитета, сводящагося къ какому-то измѣненію, претерпѣваемому кѣтками, находящимися въ соприкосновеніи съ даннымъ микробомъ. Въ пользу этого говоритъ аналогія съ тѣмъ, что для микробовъ способность пріобрѣтать устойчивость специфическаго характера вполне доказана и въ значительной степени выясненъ механизмъ таковой (см. стр. 95).

Изъ остальныхъ теорій иммунитета, предложенныхъ различными авторами, упоминаемъ еще о теоріи Nicolle'я. Отводя первенствующую роль противотѣлямъ и стремясь объяснить удовлетворительно и просто съ одной точки зрѣнія какъ явленія невосприимчивости, такъ и явленія повышенной чувствительности, Nicolle подраздѣляетъ всѣ противотѣля на два типа—bons anticorps и mauvais anticorps, хорошія и дурныя, или правильнѣе, полезныя и вредныя противотѣля. Первые суть тѣ, которыя переводятъ проникающія въ организмъ ядовитыя вещества въ менѣе подвижную форму, уменьшаютъ ихъ растворимость, осаждаютъ ихъ; сюда относятся противотѣля типа преципитиновъ (коагулиновъ), агглютининовъ и т. д.; вторыя, наоборотъ, растворяютъ или повышаютъ растворимость—это противотѣля типа лизинъ. Наличие или преобладаніе первыхъ (мы знаемъ, что послѣ инфекціи или иммунизации вырабатывается одновременно цѣлый рядъ противотѣль) обуславливаетъ состояніе невосприимчивости, преобладаніе вторыхъ — наоборотъ, повышенную чувствительность или анафилаксию.

Аналогичныхъ взглядовъ держится и Wolff-Eisner. Затѣмъ выдвигаются и чисто ферментныя теоріи, по существу, впрочемъ, не отличающіяся отъ ранѣе предложенныхъ гуморальныхъ, такъ какъ, если не тождество, то близость противотѣля и обуславливаемыхъ ими процессовъ къ ферментамъ

и ферментнымъ процессамъ всегда допускалась. Всѣ эти теории по преимуществу относятся къ явленіямъ искусственнаго иммунитета. Ихъ обоснованія пока еще недостаточно разработаны, такъ что рѣшенія выдвигаемыхъ вопросовъ надѣждатся отъ будущихъ изслѣдованій.

#### Виды иммунитета.

Какъ видно изъ всего вышесказаннаго, явленія невосприимчивости могутъ возникать при разнообразныхъ условіяхъ, быть направленными на разнородные объекты, имѣть различный механизмъ и характеръ. Сообразно съ этимъ принято различать и различные виды иммунитета. Объ иммунитетѣ врожденномъ и приобретенномъ естественнымъ или искусственнымъ путемъ было уже сказано въ началѣ.

Если данный организмъ не подвергается опредѣленной инфекции, то говорятъ о противобактеріиномъ иммунитетѣ или невосприимчивости. Если онъ не поддается дѣйствию того или иного токсина, то—о противотоксичномъ иммунитетѣ или нечувствительности. И то, и другое можетъ быть различныхъ степеней; такъ напр., животныя, не болѣющія какой-либо формой въ естественныхъ условіяхъ, могутъ при лабораторномъ зараженіи оказаться въ однихъ случаяхъ чувствительными, въ другихъ нѣтъ и т. п. Далѣе, по предложенію Ehrlich'a, различаютъ иммунитетъ активный и пассивный. Объ активномъ говорятъ въ томъ случаѣ, если невосприимчивость является результатомъ борьбы съ микробомъ или ядомъ, все равно, выразилась ли эта борьба въ видѣ тяжелой болѣзни, въ видѣ легкаго заболѣванія или въ видѣ тѣхъ явленій обычно легкаго недомоганія, которыми сопровождаются наши приемы иммунизации или вакцинаціи.

Иммунизация совершается такимъ образомъ, что животному (для лабораторныхъ опытовъ чаще всего морской свинкѣ или кролику, для полученія же сыворотокъ лечебныхъ и предохранительныхъ—лошади) вводятъ подъ кожу или въ вены, рѣже другимъ путемъ, напр., въ брюшину, ослабленную культуры, такъ назыв. вакцины. При этомъ получаютъ противобактеріиныя сыворотки, заключающія фиксаторы (амбоценторы, тропины), агглютинины и отчасти антиэндотоксины для даннаго микроба. Вакцины получаютъ способами, которые были описаны въ предыдущей главѣ (см. стр. 88) или же въ качествѣ вакцинъ употребляются убитыя, чаще всего тепломъ, культуры. Для полученія сыворотокъ антитоксическихъ вводятъ токсины. Для ослабленія токсиновъ пользуются прибавкой нѣкоторыхъ химическихъ веществъ ( $CaCl_2$ ; раствора J въ JK или Люголевой жидкости и т. п.). Въ первый разъ вводятъ осторожно небольшую дозу, причемъ обычно наблюдается болѣе или менѣе сильная реакція какъ общая, лихорадочная, такъ и мѣстная, воспалительная; послѣдняя—при введеніи подъ кожу. Когда животное оправится вполне, дѣлаютъ второе впрыскиваніе, нѣсколько сильнѣе, и т. д., пока не дойдутъ до огромныхъ дозъ неослабленныхъ токсиновъ, способныхъ убить десятки и сотни не иммунизированныхъ животныхъ того же вида, причемъ животное часто уже совершенно не реагируетъ на такия впрыскиванія замѣтнымъ образомъ. Время, въ теченіе котораго длится имму-

низация, промежутки между отдѣльными впрыскиваніями, дозы и т. д. измѣняются при различныхъ микробахъ и токсинахъ; различны они и для одного и того же микроба въ разныхъ лабораторіяхъ; каждая вырабатываетъ спеціальныя практическія приемы, которые она считаетъ наиболѣе удобными;—существо дѣла при этомъ, конечно, не мѣняется. Когда считаютъ, что иммунизация закончена, опытное животное оставляютъ на нѣсколько дней, чтобы внутренняя реакція на послѣднее впрыскиваніе успѣла закончиться, дѣлаютъ затѣмъ пробное кровопусканіе, испытываютъ силу сыворотки и, если она окажется достаточною, берутъ кровь уже въ большемъ количествѣ; полученную сыворотку употребляютъ для практическихъ цѣлей. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ выпускаютъ всю кровь, убиваютъ животное; въ другихъ—только нѣкоторую часть, послѣ чего даютъ животному оправиться и снова пользуются имъ для той же цѣли и т. п. Содержаніе цитазъ (комплементовъ, алексина) отъ иммунизации не повышается\*).

Если же невосприимчивость является слѣдствіемъ введенія въ организмъ тѣхъ или иныхъ противотѣлъ, resp. сыворотокъ активно иммунныхъ животныхъ или людей, то мы его называемъ пассивнымъ. Всякій естественно приобретенный иммунитетъ есть активный. Искусственный же иммунитетъ, какъ легко понять, можетъ быть обоимъ родовъ,—и активнымъ, и пассивнымъ. Такъ, невосприимчивость къ осѣ послѣ вакцинаціи есть случай активнаго иммунитета; невосприимчивость къ дифтеріи послѣ впрыскиванія антидифтеріиной сыворотки—пассивнаго\*\*). Между этими двумя формами имѣются весьма существенныя различія. Во 1-хъ, во времени наступленія: пассивный иммунитетъ наступаетъ немедленно вслѣдъ за введеніемъ противотѣла (сыворотки), активный развивается черезъ нѣсколько дней послѣ прививки (обычно начиная съ 5-го дня). Во 2-хъ, разница въ продолжительности: пассивный продолжается сравнительно короткое время, 1—2—3 недѣли, и затѣмъ совершенно исчезаетъ, какъ только введенная съ иммунизирующей сывороткой противотѣла успѣютъ выдѣлиться; активный длится мѣсяцы и даже годы, причемъ наиболѣе стойкій и продолжительный иммунитетъ даетъ примѣненіе живыхъ вакцинъ.

Сообразно съ тѣмъ, каковымъ является, de facto или по нашимъ теоретическимъ представленіямъ, внутренній механизмъ различныхъ формъ и видовъ невосприимчивости, говорятъ объ иммунитетѣ целлюлярномъ и гуморальномъ, бактерицидномъ, бактериолитическомъ, антитоксическомъ, опсоническомъ, антиагрессивномъ, мѣстномъ тканевомъ (гистогенномъ) и т. д. и т. д. Значеніе этихъ терминовъ послѣ всего вышесказаннаго не требуетъ особыхъ поясненій. Необходимо только замѣтить по поводу приведенныхъ сейчасъ терминовъ, что сторонники различныхъ, нерѣдко противоположныхъ теоретическихъ воз-

\*) Подробности см. въ статьѣ Н. И. Власъевского „Техника приготовленія лечебныхъ сыворотокъ и вакцинъ“.

\*\*) Противотѣла, resp. пассивный иммунитетъ, могутъ передаваться, какъ показалъ Ehrlich, отъ матери дѣтямъ путемъ плацентарнаго кровообращенія и черезъ молоко при кормленіи.

зрѣній одни и тѣ же явленія будутъ квалифицировать различно, каждый сообразно со своей теоріей. Это понятно, если принять въ соображеніе сложность явленія, при которомъ приходится считаться со всей суммой жизненныхъ свойствъ микроорганизма съ одной стороны и макроорганизма съ другой, и если помнить, далѣе, что свойства эти не являются постоянными и неизмѣнными, а наоборотъ, измѣняются, что въ самомъ процессѣ борьбы съ обѣихъ сторонъ происходитъ извѣстное приспособленіе и т. д.

Особенно затруднительно проникнуть въ физико-химическую сторону явленій изъ-за несовершенства физико-химіи живой протоплазмы и изъ-за невозможности примѣнить къ этой области экспериментъ *in vivo*. Экспериментъ же *in vitro* приноситъ данныя, прямо и непосредственно не объясняющія явленій, происходящихъ въ живомъ организмѣ, приложимыя лишь съ извѣстными ограниченіями. Поэтому то, при переходѣ въ эту область количество неясностей и противорѣчій какъ мы видѣли, увеличивается, не взирая на достигнутые въ послѣднее время успѣхи. Разъясненіе этихъ противорѣчій и неясностей принадлежитъ будущему.

Явленія самозащиты и иммунитета противъ инфекціи играютъ огромную роль въ жизни. Ими надо объяснить то обстоятельство, что человечество не только не вымерло, но даже размножилось, несмотря на повсемѣстное распространеніе различныхъ болѣзней, несмотря на то, что правильныя, научно обоснованныя представленія о рациональной постановкѣ мѣръ борьбы съ ними стали развиваться лишь недавно, а практическое осуществленіе вытекающихъ изъ этихъ представленій мѣръ началось лишь въ послѣднее время и притомъ далеко не вездѣ.

Научная разработка этой области не только повела къ расширенію нашихъ знаній въ области патологіи и біологіи вообще, но и привела къ многочисленнымъ практическимъ приложеніямъ, къ усовершенствованію нашихъ распознавательныхъ приѣмовъ, — достаточно указать хотя бы на значеніе въ этомъ направленіи реакцій иммунитета, — къ созданію такихъ методовъ леченія, какъ серотерапія, и такихъ способовъ предохраненія, какъ различные приемы иммунизации и вакцинаціи и т. д. Болѣе подробному разсмотрѣнію каждого изъ перечисленныхъ приложеній въ виду ихъ огромнаго значенія посвящены въ дальнѣйшемъ отдѣльныя главы, въ виду чего здѣсь мы на нихъ и не останавливаемся.

### Литература:

- Aschoff.—Ehrlich's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstliche Immunisierungsprozesse. Jena 1902.  
 Burnet.—Microbes et Toxines. Paris 1911.  
 Carnot.—Maladies Microbiennes en général. 2-me ed. Paris. 1911.  
 Dieudonné.—Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 7-te Aufl. Berlin 1911.  
 Ehrlich.—Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.  
 Онъ-же.—Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Berlin 1909.  
 Россъ.—Инфекція и иммунитетъ, какъ ферментативные процессы. Спб. 1911.  
 Jacoby.—Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen. Wiesbaden 1906.  
 Kassowitz.—Metabolismus und Immunität. Wien 1907.  
 Kolle und Wassermann.—Handbuch der pathogenen Microorganismen, Bd. I: статьи Wassermann'a, Kolle, Blumentahl'a; Bd. IV: статьи Hahn'a, Мечникова, Kolle, Ehrlich'a и Morgenroth'a; 2-te Ergänzungsband, — статья Neufeld'a. Jena 1907—1909. (Начало уже выходитъ 2-ое изданіе).  
 Kolle und Hetsch.—Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 3-te Aufl. Berlin 1911.  
 Kraus und Levaditi.—Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 1, 2 и доп. Jena 1908—1911.  
 Krehl-Marchand.—Handb. der allg. Path: статьи Fraenkel'a и Marchand'a, Baumgarten'a, Sobernheim'a.  
 Macé.—Traité pratique de bactériologie.—6-me éd. Paris. 1912.  
 Мечниковъ.—Лекціи по сравнительной патологіи воспаленія. Спб. 1892.  
 Онъ-же.—Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ. Спб. 1903.  
 Müller.—Vorlesungen über Infektion und Immunität. 3-te Aufl. Jena. 1911.  
 Much.—Die Immunitätswissenschaft.—Wiesbaden. 1911.  
 Oppenheimer.—Handbuch der Biochemie des Menschen und der Thiere. Zweiter Band. 1 Theil. Biochemie der Zelle: статьи Sachs'a, Landsteiner'a, Müller'a. Jena 1910.  
 Roemer.—Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medicinischen Wissenschaften. Wien 1904.  
 Roger.—Les maladies infectieuses. Paris 1902.  
 Розенталь.—Иммунитетъ. Москва. 1910.  
 Sauerbeck.—Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätslehre. Lüb.—Ost. Ergebn. der allg. Path. Bd. XI. 1907.  
 Sauerbeck.—Die Krise in der Immunitätsforschung. Folia Serologica. Bd. II. 1909.  
 Wright.—Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlungen von Bacterieninfectionen. Jena 1909.
- Журналы, специально посвященные вопросамъ иммунитета:
- Annales de l' Institut Pasteur (оригинальныя статьи).  
 Bulletin de l' Institut Pasteur (рефераты)  
 Folia Serologica (по преимуществу рефераты).  
 Zeitschrift für Immunitätsforschung (Originale und Referate).  
 Weichardt's Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung.

## ГЛАВА VI.

## Анафилаксія и антианафилаксія.

Проф. А. М. Безрюдка.

Еще не так давно, пять-шесть лѣтъ тому назадъ, учебники бактериологии не только не посвящали особой главы анафилаксии, но и самое существованіе ея не подозрѣвалось. Теперь же едва ли можно найти въ бактериологии главу, которая разрабатывалась бы съ большимъ интересомъ, которой посвящали бы такъ много научныхъ трудовъ и которая разрослась бы такъ сильно въ короткое время, какъ глава объ анафилаксии.

Вопросъ этотъ, дѣйствительно, представляетъ захватывающій интересъ и теоретическій, и практический; послѣднее слово далеко еще не сказано, остается еще немало темныхъ сторонъ, которыя придаютъ вопросу загадочный характеръ и этимъ еще болѣе возбуждаютъ къ себѣ интересъ изслѣдователей.

Что составляетъ характерную особенность анафилаксии, это то, что въ ней мы сталкиваемся съ рядомъ явленій парадоксальныхъ и идущихъ въ разрѣзъ съ обыденными представленіями объ иммунитетѣ и токсичности.

Такъ, напримѣръ, многолѣтній бактериологическій опытъ приучилъ насъ къ тому, чтобы животное, получившее разъ выпрыскиваніе, на второе такое же выпрыскиваніе реагировало гораздо слабѣе, чѣмъ на первое. Въ анафилаксии дѣло обстоитъ иначе: свинка, которая разъ получила подъ кожу хотя бы  $1/100$  кубика лошадиной сыворотки, реагируетъ дней черезъ пятнадцать или черезъ мѣсяць съ такой интенсивностью на вторичное выпрыскиваніе той же сыворотки, что минуты черезъ двѣ-три наступаетъ смерть при явленіяхъ конвульсій и асфиксии.

Что особенно поражаетъ въ анафилаксии и нарушаетъ наши представленія о токсичности, это тотъ фактъ, что смерть, о которой только что была рѣчь, наблюдается отъ выпрыскиванія такихъ безобидныхъ веществъ, какъ кровяная сыворотка, молоко или яичный бѣлокъ.

Гдѣ же причина этой неожиданной токсичности? Очевидно, ее нужно искать не только въ веществѣ, которое было выпрыснуто, но и въ животномъ организмѣ, который подъ влияніемъ перваго выпрыскиванія сдѣлался почему-то необычайно чувствительнымъ.

Дать точное объясненіе этой чувствительности при настоящемъ положеніи вопроса пока невозможно; но объясненіе приблизительное, которое временно удовлетворило бы умъ, дать можно.

Представимъ себѣ, что вещества въ родѣ лошадиной сыворотки, или коровьяго казеина, или куриного бѣлка, какъ бѣлки инородные для организма свинки, составляютъ для послѣдней настоящіе яды; если въ нормальныхъ условіяхъ свинка легко ихъ переноситъ, то, можетъ быть, только благодаря тому, что она обладаетъ по отношенію къ указаннымъ бѣлкамъ естественнымъ иммунитетомъ. Поступая въ организмъ уже въ отчасти свернутомъ видѣ, эти бѣлки быстро захватываются лейкоцитами, которые имъ такимъ образомъ отрѣзываютъ путь къ чувствительнымъ элементамъ, т. е. къ нервнымъ клѣткамъ.

Вотъ почему первое выпрыскиваніе проходитъ совершенно незамѣченнымъ для животного.

Совершенно иначе дѣло обстоитъ при вторичномъ выпрыскиваніи. Опытъ показываетъ, что для того, чтобы послѣднее произвело токсическій эффектъ, необходимо, чтобы оно было сдѣлано не раньше 12 дней послѣ перваго выпрыскиванія.

Въ этомъ-то 12-дневномъ промежуткѣ времени и кроется причина токсичности. Какъ показали многочисленные опыты, за это время животное успѣваетъ выработать противотѣло, названное нами сенсибилизиномъ. Это противотѣло оказываетъ, вѣроятно, между прочимъ, паралитическое дѣйствіе на лейкоциты въ моментъ втораго выпрыскиванія. Въ виду этого бѣлки — сывороточный, молочный или яичный, — не встрѣчая отпора со стороны фагоцитовъ, идутъ прямо къ нервнымъ клѣткамъ и вызываютъ со стороны ихъ реакцію, выражающуюся анафилактическими явленіями.

Если мы остановились на такой интерпретаціи анафилаксии, то потому, что аналогичное явленіе мы находимъ въ классическомъ опытѣ Pasteur'a относительно восприимчивости охлажденной курицы къ сибирской язвѣ.

Какъ извѣстно, курица обладаетъ естественнымъ иммунитетомъ къ сибирской язвѣ аналогично тому, какъ морская свинка, въ нашемъ случаѣ, обладаетъ естественнымъ иммунитетомъ къ лошадиной сывороткѣ. Но стоитъ временно ослабить этотъ иммунитетъ, подвергая курицу дѣйствію холода, какъ тотчасъ же она дѣлается восприимчивой и погибаетъ отъ сибиреязвенной септицеміи; точно также и свинка, когда она теряетъ свой естественный иммунитетъ подъ влияніемъ упомянутого выше сенсибилизина, дѣлается восприимчивой къ лошадиному бѣлку и заболѣваетъ сывороточной анафилаксіей.



Указанная аналогія можетъ быть и не абсолютна; можетъ быть, механизмъ смерти у охлажденной курицы и различается нѣсколько отъ механизма смерти при анафилаксіи; но что для насъ важно, это то, что, какъ показываетъ примѣръ съ курицей, быстрое появленіе восприимчивости (къ инороднымъ бѣлкамъ въ нашемъ случаѣ)—въ биологіи явленіе не единичное.

\* \* \*

Послѣ этихъ нѣсколькихъ замѣчаній, мы можемъ приступить къ детальному изложенію анафилаксіи.

Явленіе анафилаксіи было наблюдено впервые физиологомъ Richet во время изслѣдованія имъ яда, извлеченнаго изъ щупальцевъ актиній и названнаго имъ актиноконгестиномъ. Этотъ ученый замѣтилъ, что если одинъ разъ впрыснуть собакамъ малую дозу этого яда, отъ которой она быстро оправляется, то она дѣлается впоследствии особенно чувствительной къ этому яду. Эта чувствительность выражается въ томъ, что достаточно будетъ ввести вторично такому животному весьма слабую дозу актиноконгестина, чтобы оно обнаружило весьма тяжелыя явленія отравленія.

Первое слабое впрыскиваніе актиноконгестина анафилактизировало, такимъ образомъ, собаку къ этому яду.

Явленіе это было описано впервые въ 1902 году.

Годъ спустя появилась работа Arthus'a, сдѣланная имъ на кроликахъ; впрыскивая имъ лошадиную сыворотку, ему удалось воспроизвести у нихъ явленія, аналогичныя наблюденнымъ Richet у собакъ. Послѣ первыхъ двухъ-трехъ впрыскиваній лошадиной сыворотки подъ кожу кроликамъ у нихъ обыкновенно почти не наблюдается мѣстной реакціи; послѣ четвертаго впрыскиванія въ мѣстѣ введенія сыворотки образуется инфильтратъ, который при послѣдующихъ впрыскиваніяхъ разрастается и принимаетъ гангренозный характеръ. Этотъ же авторъ замѣтилъ, что если повторныя впрыскиванія сыворотки дѣлать кроликамъ не подъ кожу, а въ вены или въ брюшную полость, то можно подчасъ вызвать у нихъ смерть.

Нѣчто аналогичное v. Pirquet и Schick наблюдали у человека. Известно, что у лицъ, которымъ была впрыснута противодифтерійная или другая кака-либо сыворотка, дней черезъ 7—12 часто появляется сыпь, сопровождаемая болью въ суставахъ и повышенной температурой.

Эта, такъ называемая, сывороточная болѣзнь принимаетъ, по наблюденіямъ авторовъ, особенно рѣзкій характеръ и появляется съ особенной скоростью, иногда уже черезъ нѣсколько часовъ, у лицъ, которыя получаютъ сыворотку уже во второй разъ.

Мы, очевидно, имѣемъ здѣсь дѣло съ явленіемъ того же порядка, что и у кроликовъ Arthus'a или у собакъ Richet.

Изученіе сывороточныхъ явленій вступило въ особенно плодотворный фазисъ съ того момента, когда удалось перенести опыты на морскихъ свинокъ. Первые опыты въ этомъ направленіи были опубликованы въ 1906 году, одновременно въ Германіи—Otto и въ Америкѣ—Rosenau и Anderson'омъ.

Давно уже былъ подмѣченъ фактъ, что свинки, послужившія разъ для дозировки противодифтерійной сыворотки, оказываются впоследствии настолько чувствительными къ лошадиной сывороткѣ, что вторичное впрыскиваніе этой послѣдней въ брюшную полость вызываетъ у нихъ явленія остраго отравленія, кончающіяся подчасъ смертью.

Изучая это явленіе ближе, Otto, Rosenau и Anderson констатировали рядъ фактовъ несомнѣнной важности.

Такъ, они установили, что чувствительность, приобретаемая животнымъ послѣ перваго впрыскиванія, специфична; другими словами, такое животное реагируетъ только на впрыскиваніе той же сыворотки, которая была впрыснута въ первый разъ.

Далѣе, они установили другой, не менѣе важный фактъ, а именно, что второе впрыскиваніе сыворотки вызываетъ явленіе анафилаксіи только въ томъ случаѣ, когда со времени перваго впрыскиванія прошло не менѣе 10—12 дней.

Эти два наблюденія послужили исходнымъ пунктомъ для цѣлага ряда изслѣдованій, которыя мы постараемся здѣсь вкратцѣ резюмировать, не считаясь болѣе съ хронологическимъ порядкомъ ихъ явленія.

Для простоты изложенія, ограничимся анафилаксіей по отношенію къ сывороткамъ и прослѣдимъ различныя стадіи ея у морской свинки.

Начнемъ съ того, что впрыснемъ нормальной свинкѣ подъ кожу  $\frac{1}{100}$  кубика лошадиной сыворотки. Этой дозы совершенно достаточно, чтобы свинку анафилактизировать или, какъ говорятъ еще, сенсibilизировать. Это значитъ, что если мы когда-либо, но отнюдь не раньше истеченія 10—12 дней со времени этого впрыскиванія, введемъ этой свинкѣ подъ dura mater или же въ vena jugularis около  $\frac{1}{10}$  кубика той же сыворотки, то мы у нея вызовемъ тяжелыя явленія анафилаксіи, къ описанію которыхъ мы тотчасъ вернемся.

Почему же, спрашивается, эта свинка, получившая ничтожное количество ( $\frac{1}{100}$  куб.) сыворотки подъ кожу и на видъ нисколько не отличающаяся отъ всякой другой свинки, такъ именно будетъ реагировать?

Изслѣдованія, произведенныя въ этомъ направленіи, позволили уловить разницу между этой свинкой, на видъ только нормальной, и свинкой, дѣйствительно нормальной.

Оказывается, что свинка, получившая разъ хотя бы  $\frac{1}{100}$  кубика сыворотки, успѣла выработать противотѣлю, или сенсibiliзинъ, о которомъ у насъ уже была рѣчь выше.

Вотъ это-то появленіе противотѣля и обуславливаетъ, съ одной стороны, специфичность анафилаксіи, съ другой стороны, объясняетъ появленіе анафилаксіи только спустя 10—12 дней послѣ перваго впрыскиванія. Относительно способа дѣйствія сенсibiliзина мы пока сказать ничего положительнаго не можемъ; весьма вѣроятно, что сенсibiliзинъ фиксируется у свинокъ на нервныхъ кліткахъ; можетъ быть, въ моментъ втораго впрыскиванія сенсibiliзинъ оказываетъ ингибиціонное дѣйствіе на лейкоциты; но это пока только гипотеза, какъ не менѣе гипотетично мнѣніе, что сенсibiliзинъ есть не что иное, какъ преципитинъ.

Несомнѣнно то, что животное, выработавшее такой сенсibiliзинъ, реагируетъ на вторичное впрыскиваніе того же вещества, въ нашемъ случаѣ сыворотки, чрезвычайно характернымъ образомъ.

Если такой сенсibiliзированной свинкѣ ввести подъ *dura mater* или въ вену приблизительно  $\frac{1}{10}$  куб. сыворотки, то получаютъ слѣдующія явленія: приблизительно минуту послѣ впрыскиванія животное начинаетъ выказывать признаки безпокойства; оно почесываетъ носъ, покашливаетъ и усиленно дышетъ; затѣмъ, безпокойное состояніе усиливается, свинка начинаетъ бѣгать по столу, описывая кругъ; векорѣ съ ней дѣлаются судороги, она падаетъ на бокъ, дѣлаетъ глубокія дыханія, мускулы туловища и конечностей сильно напрягаются, и она погибаетъ при явленіяхъ асфиксіи. Всѣ эти явленія смѣняются съ большою быстротою одно за другимъ и требуютъ, въ среднемъ, не болѣе трехъ-четырехъ минутъ.

Всякая сыворотка способна вызвать указанные явленія; другими словами, всякая сыворотка токсична для животнаго сенсibiliзованнаго къ данной сывороткѣ. Не всѣ, однако, сыворотки токсичны въ одинаковой степени. Пользуясь субдуральнымъ методомъ впрыскиванія, мы можемъ для каждой сыворотки опредѣлить точно ея минимальную смертельную дозу. Такимъ образомъ, можно дозировать токсичность сыворотки съ любой точностью, какъ это практикуется для дозировки токсиновъ и ядовъ вообще.

Подобные опыты показали намъ, что сыворотки тѣмъ менѣе токсичны, чѣмъ онѣ старѣе. Наибольшею токсичностью обладаютъ сыворотки, полученныя въ день кровопусканія: уже менѣе  $\frac{1}{30}$  куб. с. въ мозгъ достаточно бываетъ, чтобы вызвать смерть у свинки. Токсичность сыворотки замѣтно убываетъ со временемъ, но совершенно она никогда не исчезаетъ даже послѣ многихъ лѣтъ (въ одномъ опытѣ сыворотка была испытана послѣ 13 лѣтъ).

Вопросъ о токсичности сыворотокъ имѣетъ большое практическое значеніе, такъ какъ ученые не безъ основанія полага-

ють, что сывороточная болѣзнь находится въ тѣсной зависимости отъ токсичности сыворотокъ; если бы удалось устранить послѣднюю, то рѣшился бы заодно и вопросъ о сывороточныхъ явленіяхъ у человѣка.

Къ вопросу этому подходятъ съ разныхъ сторонъ. Начали съ того, что сыворотки стали подвергать дѣйствію разныхъ агентовъ химическихъ, біологическихъ и физическихъ (марганцовокислый калий, алкоголь, перекись водорода, хлороформъ; ферменты; алкалоиды; діализъ; рентгеновскіе лучи и т. д.), но все это безъ малѣйшаго успѣха.

Наиболѣе рациональнымъ средствомъ оказалось нагрѣваніе до 100°; но это средство, къ сожалѣнію, непримѣнимо къ терапевтическимъ сывороткамъ, такъ какъ при этой температурѣ всѣ лечебныя свойства ихъ исчезаютъ.

Въ виду такого дѣйствія теплоты на токсичность, явилась мысль о томъ, нельзя ли умѣреннымъ нагрѣваніемъ, если и не совершенно лишить сыворотку токсичности, то, по крайней мѣрѣ, таковую въ значительной мѣрѣ ослабить. И опыты показали, что это дѣйствительно такъ: нагрѣваніе при 56° по часу въ день четыре дня сряду понижаетъ токсичность сыворотки въ 4 раза, не ослабляя при этомъ ея антитоксическихъ свойствъ. Мы думаемъ, что если во Франціи сывороточныя явленія наблюдаются сравнительно рѣдко и въ очень слабой формѣ, то это именно потому, что въ парижскомъ пастеровскомъ институтѣ всѣ терапевтическія сыворотки подвергаются такому четырехкратному нагрѣванію при 56°.

На этотъ способъ нагрѣванія все таки пужно смотрѣть только какъ на палліативъ, такъ какъ и грѣтыя сыворотки могутъ убивать сенсibiliзированныхъ свинокъ.

Чтобы предохранить послѣднихъ отъ токсического эффекта сыворотокъ, необходимо дѣйствовать не на сыворотки, а на само животное. Опыты, дѣйствительно, показали, что нѣтъ ничего легче, какъ сдѣлать послѣднее невоспримчивымъ къ сывороткамъ. Въ зависимости отъ постановки опыта, эта невоспримчивость можетъ быть скоропреходящей или продолжительной.

Начнемъ съ невоспримчивости скоропреходящей.

Исходя изъ того положенія, что анафилактическія явленія, вѣроятно, происхожденія центральнаго, мы допустили а priori, что, понизивъ чувствительность нервной системы, мы должны сдѣлать свинокъ мало чувствительными или совсѣмъ нечувствительными къ токсическому эффекту сыворотки. Такъ и случилось.

Опыты показали, что сенсibiliзованныя свинки, усыпленные парами эфира или подвергнутыя дѣйствію алкоголя, дѣйствительно, въ состояніи выдержать безусловно смертельную дозу сыворотки въ мозгъ или въ вены. Подъ влияніемъ алкоголя, введеннаго черезъ ротъ, прямую кишку или подъ кожу, свинки обнаруживаютъ невоспримчи-

вость не только на все время, пока продолжается наркозъ, но даже и послѣ того, какъ онъ совершенно оправился и пришелъ въ свое нормальное состояніе. Однако, болѣе сутокъ пріобрѣтенная такимъ образомъ невоспріимчивость къ сывороткамъ не продолжается.

Для того, чтобы получить невоспріимчивость настоящую, продолжительную, или то, что мы назвали состояніемъ антианафилаксіи, необходимо прибѣгнуть къ вакцинированію животныхъ.

Не вдаваясь въ излишнія детали, мы опишемъ здѣсь способъ вакцинаціи, который, по нашему мнѣнію, отвѣчаетъ всѣмъ desiderata безвредности, скорости и простоты исполненія. Мы имѣемъ въ виду методъ вакцинаціи малыми дозами, который заключается въ слѣдующемъ.

Морская свинка въ качествѣ вакцины получаетъ подъ кожу или въ какое угодно другое мѣсто своего тѣла, небольшую дозу той самой сыворотки, противъ которой ее желательнo предохранить. Этого достаточно, чтобы уже черезъ нѣсколько часовъ ей можно было бы безъ всякаго ущерба впрыснуть безусловно смертельную дозу.

Пояснимъ это примѣромъ. Впрыснемъ свинкѣ, сенсibilизированной къ лошадиной сывороткѣ, подъ кожу или въ брюшную полость  $\frac{1}{50}$  кубика лошадиной же сыворотки, т. е. дозу въ 20 разъ слабѣе дозы токсической; на такое малое количество сыворотки свинка, конечно, не реагируетъ, а между тѣмъ если ей, три-четыре часа спустя, ввести подъ dura mater  $\frac{1}{8}$  кубика лошадиной сыворотки, т. е. дозу безусловно смертельную, то она отнесется къ послѣдней такъ же индифферентно, какъ если бы дѣло шло о свинкѣ совершенно нормальной.

Что особенно интересно въ этомъ способѣ вакцинаціи, помимо его безвредности, это быстрота, съ какой наступаетъ невоспріимчивость. Въ извѣстныхъ случаяхъ послѣдняя наступаетъ черезъ два часа или же черезъ часъ, а иногда уже и черезъ нѣсколько минутъ послѣ вакцинаціи.

Скорость наступленія иммунитета зависитъ отъ того, какой путь былъ выбранъ для иммунизации.

Свинка, вакцинированная подкожно, дѣлается невоспріимчивой къ сывороткѣ, въ среднемъ, часа черезъ четыре; вакцинированная черезъ брюшную полость — часа черезъ два, а то даже черезъ часъ; съ такой же скоростью наступаетъ антианафилаксія и у свинокъ, вакцинируемыхъ черезъ спинной мозгъ; свинки же, вакцинируемые черезъ вены, дѣлаются антианафилактическими уже минутъ черезъ десять, самое позднее пятнадцать.

Благодаря этой изумительной скорости, съ которой устанавливается состояніе антианафилаксіи, мы можемъ продѣлать цѣлый рядъ послѣдовательныхъ вакцинацій въ нѣсколько часовъ и получить иммунитетъ такой прочности, что животное послѣ этого въ состояніи

вынести не одну или двѣ смертельныя дозы, а какое угодно количество смертельныхъ дозъ сыворотки, безъ всякой рѣшительно съ его стороны реакціи.

Возьмемъ для наглядности нѣсколько примѣровъ.

Допустимъ, что у насъ имѣется сенсibilизированная свинка, для которой  $\frac{1}{20}$  кубика сыворотки въ vena jugularis была бы минимальной смертельной дозой. Начнемъ съ того, что впрыснемъ ей, въ цѣляхъ вакцинаціи,  $\frac{1}{40}$  куб. сыворотки; въ виду отсутствія какихъ либо симптомовъ пять минутъ спустя мы можемъ ей впрыснуть  $\frac{1}{10}$  кубика, т. е. двѣ смертельныя дозы, и еще черезъ двѣ минуты —  $\frac{1}{4}$  кубика, т. е. пять смертельныхъ дозъ. Если мы обождемъ еще минуты двѣ, то свинка окажется въ состояніи перенести безъ всякаго ущерба цѣлый кубикъ въ вены, т. е. двадцать смертельныхъ дозъ. Всѣ эти впрыскиванія могутъ быть сдѣланы одно за другимъ безъ того даже, чтобы понадобилось вынуть иглу изъ вены. Меньше чѣмъ въ 10 минутъ можно такимъ образомъ вакцинировать свинку противъ 20 смертельныхъ дозъ сыворотки.

Возьмемъ еще другой примѣръ.

Свинка сенсibilизирована, допустимъ, такъ, что  $\frac{1}{40}$  куб. сыворотки въ вены болѣе чѣмъ достаточно, чтобы вызвать смерть въ двѣ-три минуты. Подвергнемъ ее вакцинаціи по способу послѣдовательныхъ впрыскиваній и начнемъ съ того, что введемъ ей полъ-кубика сыворотки въ брюшную полость. Полтора часа спустя впрыснемъ ей въ брюшную полость 5 кубиковъ; обождемъ еще два часа, послѣ чего мы безъ всякаго опасенія можемъ уже ввести въ vena jugularis  $\frac{1}{10}$  куб., т. е. по крайней мѣрѣ четыре смертельныя дозы. Въ виду того, что свинка нисколько не реагируетъ, мы ей пять минутъ спустя вводимъ въ ту же вену полъ-кубика сыворотки и еще пять минутъ погодя мы ей вводимъ въ другую вену сразу 5 кубиковъ сыворотки, т. е. по крайней мѣрѣ 200 смертельныхъ дозъ. Свинка продолжаетъ жить, какъ ни въ чемъ не бывало.

Опытъ показалъ намъ, что если такого рода вакцинированнымъ свинкамъ ввести нѣсколько смертельныхъ дозъ не въ вены, а въ головной мозгъ (или же въ спинной мозгъ, эффектъ получается тотъ же: свинка не реагируетъ).

Заканчивая главу объ антианафилаксіи, замѣтимъ, что возможность дѣлать свинокъ невоспріимчивыми къ впрыскиванію сыворотки въ спинной мозгъ позволяетъ надѣяться, что и у человѣка удастся избѣгнуть несчастныхъ случаевъ отъ введенія сыворотки въ спинной мозгъ.

\* \* \*

Намъ остается теперь коснуться въ общихъ чертахъ механизма анафилаксіи и антианафилаксіи.

Изъ многочисленныхъ теорій, предложенныхъ авторами, мы остановимся на наиболѣе популярныхъ.

По мнѣнію Richet, вещество, попадающее въ организмъ при вторичномъ впрыскиваніи, соединяется съ противотѣломъ, которое вырабатывается сенсibilизированнымъ животнымъ. Отъ взаимодействія обоихъ веществъ образуется третье вещество, апотоксинъ; это третье, новое, вещество и есть тотъ ядъ, который даетъ начало анафилактическимъ явленіямъ.

Нѣсколько иначе смотритъ на дѣло авторъ. По его мнѣнію, анафилаксія не обязана образованію новаго вещества, а исключительно быстротѣ соединенія двухъ веществъ: введенное при вторичномъ впрыскиваніи тѣло, въ нашемъ случаѣ сывороточный бѣлокъ, обладаетъ весьма энергичнымъ средствомъ къ своему противотѣлу, т. е. къ сенсibilизину; такъ какъ реакція соединенія происходитъ въ нервныхъ клеткахъ, гдѣ сенсibilизинъ былъ фиксированъ, то оттого и получается сильный шокъ, могущій закончиться смертью.

Указаніе на то, что дѣло происходитъ именно такъ, мы находимъ въ рядѣ фактовъ намъ уже знакомыхъ.

Такъ, мы знаемъ, что если сыворотку нагрѣть, т. е. если ее подвергнуть частичному свертыванію, то она дѣлается мало токсичной; этого и слѣдовало ожидать, принимая во вниманіе, что средство такой нагрѣтой сыворотки къ сенсibilизину должно быть значительно ослаблено.

Далѣе, мы знаемъ, что животное наркотизированное не реагируетъ вовсе на впрыскиваніе сыворотки; не указываетъ ли этотъ фактъ скорѣе на то, что усыпленная эфиромъ или алкоголемъ нервная клетка потеряла способность реагировать на процессъ соединенія, чѣмъ на то, что она сдѣлалась нечувствительна къ яду—апотоксину.

Наконецъ, самое явленіе антианафилаксії, достигаемое по способу малыхъ дозъ, также указываетъ на важность фактора—скорость—въ дѣлѣ анафилаксії; вся суть антианафилаксії въ томъ, чтобы предотвратить быстроту соединенія указанныхъ выше двухъ веществъ. Точно также антианафилаксія, приобретаемая способомъ послѣдовательныхъ впрыскиваній, есть не что иное, какъ цѣль перемежающихся анафилактическихъ шоковъ, въ которыхъ интенсивность реакціи доведена до мінімум'а, и конечный результатъ которыхъ есть десенсibilизація животного.

Явленія, аналогичныя сыворотной анафилаксії, были получены и съ другими бѣлками содержащими жидкостями—молокомъ, яичнымъ бѣлкомъ и т. д., а затѣмъ и съ различными клеточными элементами, съ бактеріями, съ различными экстрактами изъ нихъ и т. д. Правда, въ послѣднемъ случаѣ (клеточные элементы, бактеріи) анафилактическія явленія не отличаются такимъ постоянствомъ и такой ясностью и силой, какъ въ случаѣ сыворотокъ, молока и вообще бѣлокъ содержа-

щихъ жидкостей, однако накопившіеся до сихъ поръ факты позволяютъ думать, что все тѣла, обладающія свойствами антигеновъ, обладаютъ также способностью вызывать въ извѣстныхъ условіяхъ состояніе анафилаксії. Обстоятельство это, помимо теоретическаго интереса, имѣетъ и большое практическое значеніе, такъ какъ реакціями анафилаксії (повышенной чувствительности) широко пользуются для рѣшенія различныхъ діагностическихъ задачъ \*).

### Литература:

- Richet.—*Soc. biol.* 1902.  
 Arthus.—*Ibidem* 1903.  
 Th. Smith.—*Journ. of med. Res.* 1904.  
 Pirquet und Schick.—*Die Serumkrankheit* 1905.  
 Bezredka.—*Ann. и Bul. Pasteur* 1907—1911.  
 Онъ-же.—Kraus и Levaditi: дополнит. томъ 1911.  
 Biedl und Kraus.—*Ibidem*.  
 Doerr.—*Ibidem*, т. 2.  
 Онъ-же.—*Zeitschr. für Immunitätsforsch. Ref.* 1910.  
 Otto.—Kolle и Wassermann's *Handbuch* т. 2-й дополнит.  
 Michaelis.—*Oppenheimer's Handbuch der Biochemie* Bd. 2.  
 Moro.—*Ergebnisse der Allg. Path.* Bd. 14. 1910.  
 Черноцкій.—*Анафилаксія* 1909.  
 Рядъ оригинальныхъ работъ въ *Zeitsch. für Immunitätsforschung* отд. 1-й.

\*) См. соответствующую главу.

Отдѣлъ III.

---

Антигены и антиѣла. Реакціи иммунитета.

---

ГЛАВА VII.

Токсины. Антитоксины. Серотерапія. Теорія боковыхъ цѣпей. Антиферменты.

Проф. С. В. Коршунъ.

Т о к с и н ы.

Roix и Yersin впервые показали въ 1889 году, что *дифтерійныя* *бациллы* выдѣляютъ при своемъ ростѣ на искусственныхъ питательныхъ средахъ ядъ, токсинъ, который накапливается въ питательной средѣ (бульонѣ) и можетъ быть отдѣленъ отъ тѣлъ бактерій посредствомъ фильтрованія чрезъ фарфоровыя свѣчи. То же самое позже въ 1891 году показалъ Kitasato по отношенію къ *бацилламъ столбняка*.

Со времени этихъ классическихъ работъ бактерійныя токсины привлекли къ себѣ общее вниманіе изслѣдователей. Интересъ къ токсинамъ возросъ въ громадной степени, когда Behring и Kitasato, а также Roix со своей школой показали, что посредствомъ повторныхъ впрыскиваній животнымъ токсиновъ можно соопцить ихъ кровяной сывороткѣ способность нейтрализовать ядовитое дѣйствіе токсиновъ и даже излѣчивать животныхъ, зараженныхъ соответственными бактеріями. Свойства токсиновъ, условія ихъ образованія на искусственныхъ питательныхъ средахъ, взаимоотношеніе между токсинами и антитоксинами, т. е. сыворотками иммунизированныхъ животныхъ, сдѣлались предметомъ многочисленныхъ изслѣдованій.

Въ настоящее время подъ бактерійными токсинами понимаютъ специфическіе яды, которые выдѣляются бактеріями въ окружающую среду въ качествѣ продуктовъ ихъ жизнедѣятельности. Эти яды, будучи введены въ организмъ животного вызываютъ картину болѣзни и патолого-анатомическія измѣненія, соответствующія тѣмъ, которыя наблюдаются при зараженіи животныхъ живыми возбудителями. Ихъ химическая природа остается совершенно неизвѣстной, несмотря на мно-

гочисленные изслѣдованія въ этомъ направленіи. Неизвѣстно даже, принадлежатъ ли токсины къ бѣлкамъ или нѣтъ. Правда, по мѣрѣ усовершенствованія техники удается получить токсины, болѣе свободные отъ постороннихъ примѣсей. вмѣстѣ съ этимъ ихъ бѣлковый характеръ становится все менѣе выраженнымъ, такъ что уже не получаются обычные реакціи на бѣлокъ. Но отсюда далеко еще до какого либо окончательнаго заключенія, такъ какъ при чрезвычайной ядовитости токсиновъ, они могутъ находиться въ растворѣ въ такомъ ничтожномъ количествѣ, что сравнительно грубыми химическими приемами ихъ уже не удается открыть. Слѣдовательно, реакціи на бѣлокъ могутъ быть отрицательными даже при бѣлковомъ характерѣ токсиновъ.

Вслѣдствіе отсутствія определенныхъ химическихъ признаковъ, намъ приходится характеризовать токсины ихъ виѣшними біологическими признаками, а именно:

1) Токсины дѣйствуютъ въ чрезвычайно ничтожныхъ количествахъ. Такъ, мясопептонный бульонъ, на которомъ воспитывалась дифтерійная культура, убиваетъ морскую свинку вѣсомъ въ 250 грм. въ количествѣ 0,001-0,0005 куб. сант. Такому бульону, освобожденному отъ тѣлѣ бактерій, присвоено названіе дифтерійнаго токсина. На самомъ же дѣлѣ, мы здѣсь имѣемъ жидкость, въ которой находятся въ растворѣ весьма разнообразныя вещества, каковы соли, бѣлки и всѣ продукты жизнедѣятельности бактерій, среди которыхъ токсинъ въ собственномъ смыслѣ находится лишь въ неизмѣримо маломъ количествѣ. По своей чрезвычайной энергіи дѣйствія токсинъ находятъ себѣ аналогію въ энзимахъ.

2) Упомянутая аналогія между токсинами и энзимами сказывается особенно рельефно въ отношеніи тѣхъ и другихъ къ химическимъ и физическимъ воздѣйствіямъ.

Для токсиновъ характерна ихъ малая устойчивость по отношенію къ дѣйствію высокой температуры, свѣта и нѣкоторыхъ химическихъ агентовъ. Такъ, они ослабѣваютъ уже при 50° С., при нагрѣваніи же до 80° разрушаются почти моментально. Однако, извѣстны нѣкоторые токсины, напр. токсинъ, выделяемый *b. pyocyaneus*, которые отличаются значительной теплостойкостью.

Очень значительное вліяніе на устойчивость токсиновъ при нагрѣваніи оказываетъ составъ среды, въ которой они находятся. Такъ, при увеличеніи содержанія солей устойчивость токсиновъ значительно повышается. Низкая температура ослабляетъ или даже парализуетъ дѣйствіе токсиновъ. Въ этомъ отношеніи поучителенъ опытъ Morgenroth'a, который показалъ, что лягушка, получившая подъ кожу большое количество столбнячнаго токсина, остается совершенно здоровой, если ее держать при низкой температурѣ, и заболѣваетъ при типичныхъ симптомахъ, если ее перенести въ термостатъ при 37°. Даже развивающееся заболѣваніе можно остановить, если лягушку

перенести обратно въ прохладное помещеніе. Но низкая температура не разрушаетъ токсиновъ. Наоборотъ, замораживаніе является лучшимъ способомъ сохраненія токсиновъ безъ измененія ихъ біологическихъ свойствъ. Очень чувствительны токсины къ дѣйствію свѣта, особенно прямыхъ солнечныхъ лучей. По Kitasato, столбнячный ядъ разрушается на солнцѣ въ теченіе 18 часовъ. Токсины постепенно ослабляются даже при тщательномъ сохраненіи ихъ въ прохладномъ и темномъ мѣстѣ, такъ какъ для нихъ вреденъ доступъ кислорода воздуха. Поэтому, рекомендуется сохранять токсины подъ слоемъ толуола, или же устранять доступъ кислорода къ нимъ другимъ какимъ либо способомъ. Очень энергично разрушаютъ токсины всѣ окисляющія вещества, а также ферментъ оксидаза. Характерно отношеніе токсиновъ къ нѣкоторымъ химическимъ веществамъ. Карболовая кислота и хлороформъ не оказываютъ на токсины вреднаго дѣйствія, почему они съ успѣхомъ примѣняются для защиты токсиновъ отъ бактерійнаго загрязненія. Алкоголь, наоборотъ, разрушаетъ токсины.

Ниже мы увидимъ, что ядовитое дѣйствіе токсиновъ зависитъ отъ присутствія въ нихъ особой атомной группы, названной Ehrlich'омъ токсифорной. Іодъ и сѣроуглеродъ дѣйствуютъ именно на эту группу молекулы токсина, разрушая ее, что дало поводъ пользоваться іодомъ для ослабленія токсиновъ при иммунизации животныхъ (Behring).

Токсины принадлежатъ къ коллоиднымъ веществамъ, такъ какъ они не проходятъ черезъ животную перепонку (при діализѣ). Черезъ фарфоръ и другіе мелкопористые матеріалы токсины проходятъ безъ измененія.

Пищеварительные ферменты, особенно трипсинъ, быстро разрушаютъ токсины. Отсюда понятно, что большинство токсиновъ не дѣйствуетъ черезъ пищеварительный каналъ. Попытки сообщить крови животныхъ антитоксическія свойства посредствомъ кормленія токсинами не увѣнчались успѣхомъ. Только устойчивые по отношенію къ пищеварительнымъ сокамъ абринъ и рицинъ дали положительный результатъ. Ehrlich даже нашелъ, что для полученія сильной антирицинной сыворотки гораздо удобнѣе кормить мышей рициномъ, чѣмъ иммунизировать ихъ посредствомъ подкожныхъ впрыскиваній. Такъ же устойчивъ по отношенію къ пищеварительнымъ сокамъ токсинъ, вырабатываемый *бациллами ботулизма*, который вслѣдствіе этого дѣйствуетъ чрезвычайно энергично при введеніи черезъ желудокъ.

Весьма интересны наблюденія новѣйшаго времени, что токсины вслѣдствіе воздѣйствія нѣкоторыхъ химическихъ агентовъ, именно кислотъ, переходятъ въ недѣятельное состояніе, изъ котораго ихъ можно привести въ прежній видъ посредствомъ нейтрализаціи щелочами. Это явленіе впервые было отмѣчено Roux и Yersin'омъ

для дифтерійнаго токсина. Morgenroth показалъ, что гемолизинъ, а также невротоксинъ, содержащіеся въ ядѣ змѣи кобры, переходятъ при дѣйствіи на нихъ кислоты въ особую модификацію, отличающуюся отъ первоначальной молекулы токсина большей устойчивостью по отношенію къ высокой температурѣ (Kues и Sachs) и способностью проходить черезъ животныя перепонки. Эта модификація змѣйнаго яда уже не вступаетъ въ соединеніе со специфическимъ антитоксиномъ. При нейтрализаціи же щелочами снова восстанавливается невротоксическое и гемолитическое дѣйствіе змѣйнаго яда, а также прежнее отношеніе его къ антитоксической сывороткѣ. Это состояніе токсина получило названіе „обратимаго“ (reversible). Аналогичныя („обратимыя“) модификаціи доказаны Doerr'омъ для дифтерійнаго, дизентерійнаго и стафилококковаго токсиновъ. Однако, это явленіе нельзя считать общимъ для всѣхъ токсиновъ: нѣкоторые изъ нихъ подъ вліяніемъ кислоты теряютъ свою ядовитость, и ихъ дѣйствіе уже не восстанавливается при нейтрализаціи щелочами. Что дѣлается при этомъ съ молекулой токсина,—неизвѣстно. Morgenroth думаетъ, что происходитъ перегруппировка въ строеніи молекулы токсина, а Kues и Sachs высказываются за образованіе солей.

3) Слѣдующимъ характернымъ признакомъ токсиновъ является специфичность ихъ дѣйствія. Такъ, извѣстна чрезвычайная восприимчивость морскихъ свинокъ и лошадей къ дѣйствію столбнячнаго токсина и весьма малая чувствительность къ нему куръ и холоднокровныхъ животныхъ.

4) Далѣе, почти всѣ токсины развиваютъ свое дѣйствіе спустя нѣкоторый промежутокъ времени, послѣ введенія ихъ въ организмъ животнаго. Этотъ промежутокъ времени называется инкубаціей. Срокъ инкубаціи можно сократить посредствомъ увеличенія дозы токсина, но лишь до опредѣленнаго минимума, который остается постояннымъ, несмотря на дальнѣйшее увеличеніе дозы токсина. Въ этомъ отношеніи токсины сходны съ живыми возбудителями болѣзней, которыми они выдѣляются.

Но этотъ признакъ нельзя считать общимъ для всѣхъ токсиновъ. Въ новѣйшее время найдены истинные токсины, выдѣляемые нѣкоторыми вибрионами, которые дѣйствуютъ почти моментально безъ всякой инкубаціи (Kraus).

5) Весьма важнымъ, можно сказать, основнымъ признакомъ токсиновъ представляется то, что всѣ они безъ исключенія обладаютъ свойствами антигеновъ, т. е. будучи повторно введены въ организмъ животнаго, они вызываютъ въ послѣднемъ образованіе специфическихъ антитѣлъ. Если, слѣдовательно, мы будемъ иммунизировать животное къ данному токсину, то кровяная сыворотка его получитъ способность нейтрализовать ядовитое дѣйствіе соотвѣтствующаго токсина. Этимъ токсины рѣзко отличаются

отъ ядовъ органическаго и неорганическаго происхожденія, имѣющихъ опредѣленное химическое строеніе. Къ послѣднимъ организмъ можетъ привыкнуть, т. е. животное научается безъ вреда для себя переносить все большія дозы яда, но этотъ процессъ никогда не сопровождается накопленіемъ въ крови специфическаго противоядія.

Итакъ, резюмируя все вышесказанное, мы можемъ характеризовать токсины, какъ ядовитыя тѣла неизвѣстной химической структуры, которыя обладаютъ специфичностью дѣйствія и свойствами антигеновъ, имѣютъ инкубаціонный періодъ, отличаются малой устойчивостью по отношенію къ физическимъ и химическимъ воздѣйствіямъ, дѣйствуютъ въ неизмѣримо малыхъ количествахъ и принадлежатъ къ коллоиднымъ веществамъ.

Ehrlich нашелъ, что свойствами истинныхъ токсиновъ обладаютъ также нѣкоторые растительные яды (абринъ, рицинъ и кротинъ), а Calmette доказалъ то же самое для ядовъ животнаго происхожденія (змѣиный ядъ), Sachs для яда паука и т. д. Особенно большое значеніе для развитія ученія объ иммунитѣ имѣли опыты Ehrlich'a съ рициномъ. Этотъ ядъ, обладающій характернымъ дѣйствіемъ на кровяные шарикъ животныхъ, позволилъ впервые перенести наблюденія надъ процессомъ нейтрализаціи токсиновъ антитоксинами въ пробирку. Благодаря этому, изученіе основныхъ явленій иммунитета упростилось, такъ какъ можно было обойтись безъ посредства сложнаго животнаго организма. Къ этимъ опытамъ мы вернемся въ дальнѣйшемъ изложеніи.

Далеко не всѣ патогенные микробы выдѣляютъ при ростѣ на питательныхъ средахъ въ качествѣ своего секрета токсины или же выдѣляютъ ихъ въ весьма ничтожныхъ количествахъ. Наиболѣе яркими представителями токсичныхъ бактерій являются, *бациллы дифтеріи, столбняка и ботулизма*. Къ нимъ примыкаетъ *bac. dysenteriae*, выдѣляющій растворимый токсинъ, хотя въ гораздо меньшемъ количествѣ. Смертельная доза дизентерійнаго токсина для кролика и бѣлой мыши равняется 0,1 куб. сант., чаще же 0,15—0,5 куб. сант., хорошій же дифтерійный токсинъ убиваетъ морскую свинку вѣсомъ въ 250 гр. въ дозѣ 0,001—0,0005 к. с., а столбнячный токсинъ убиваетъ мышъ въ дозѣ 0,00001—0,000001 к. с. Весьма вѣроятно, что слабая сила дизентерійнаго токсина зависитъ отъ того, что мы не научились еще готовить подходящую питательную среду для этихъ бактерій или не знаемъ условій, при которыхъ *дизентерійными бациллами* вырабатывается максимумъ токсиновъ при ростѣ вѣ организма. Дѣйствительно, при первыхъ опытахъ съ дифтерійнымъ токсиномъ доза его, убивающая морскую свинку, достигала 0,1 куб. сант. Кромѣ того, необходимо считаться съ тѣмъ фактомъ, что не всѣ виды бактерій,



принадлежащихъ къ одному и тому же роду, обладаютъ одинаковой способностью вырабатывать дѣятельные токсины. Такъ, для получения сильнаго дифтерійнаго токсина приходится выискивать среди *дифтерійныхъ бацилл* различнаго происхожденія культуру, отличающуюся наибольшей токсичностью. Особую извѣстность въ этомъ отношеніи приобрѣла дифтерійная культура, выдѣленная въ Америкѣ, которой пользовались и отчасти пользуются до сихъ поръ лабораторіи всего земнаго шара для приготовления сильныхъ токсиновъ. Еще менѣе удачными остаются до сихъ поръ попытки приготовить на искусственныхъ питательныхъ средахъ токсины тифа и холеры, хотя клиническія наблюденія съ полной достовѣрностью говорятъ за то, что картина этихъ болѣзней обуславливается отравленіемъ организма ядовитыми продуктами упомянутыхъ бактерій. Мы знаемъ, на примѣръ, случаи молніеносной холеры, убивающей человѣка въ нѣсколько часовъ при явленіяхъ острой интоксикаціи.

Такова сила холернаго яда, вырабатываемаго вибрионами въ организмъ животнаго.

Первое болѣе достовѣрное сообщеніе объ искусственномъ приготовленіи холерныхъ токсиновъ принадлежитъ Ransom'у и Мечникову, Roux и Salimbeni. Проверочныя работы другихъ авторовъ долгое время не могли подтвердить этихъ наблюденій. Только опыты Kraus'a въ 1903 г. съ *холеро-подобными* (*v. Nasik*) бактеріями показали возможность выдѣленія истинныхъ токсиновъ вибрионами, а Braun и Denier доказали то же для истинныхъ *холерныхъ вибрионовъ*. Но искусственные холерные токсины настолько слабо дѣятельны, что для умерщвленія морской свинки требуется 1—2 куб. сант. Нѣкоторые авторы (Pfeiffer, Oppenheimer и др.) высказываютъ мнѣніе, что растворимые холерные и тифозные токсины, получаемые нами на искусственныхъ питательныхъ средахъ, суть не тѣ яды, которыми *холерныя* и *тифозныя бактеріи* отравляютъ зараженный организмъ. Основанія для такого утвержденія слѣдующія:

1) Въ кровяной сывороткѣ людей, перенесшихъ холеру, накапливаются вещества, дѣйствующія прямо на *холерныхъ вибрионовъ* (такъ наз. бактерицидныя вещества, агглютинины), специфическихъ же анти-токсиновъ обнаружить не удалось.

2) При взаимодействіи между токсинами и антитоксинами имѣетъ силу такъ называемый законъ кратныхъ отношеній дѣйствующихъ объемовъ („Gesetz der Multipla“). По этому закону, если количество токсина увеличивается въ определенное число разъ, на примѣръ въ 10, 100 и т. д., то для нейтрализаціи его нужно увеличить количество антитоксина въ такое-же число разъ, т. е. также въ 10, 100 и т. д. Но этотъ законъ имѣетъ значеніе для холерныхъ токсиновъ лишь въ весьма узкихъ предѣлахъ, такъ какъ, если мы увеличиваемъ смертельную дозу холернаго токсина болѣе чѣмъ въ 8—10 разъ, то такія количества токсина уже не нейтрали-

зуются, несмотря ни на какое увеличеніе количества специфической сыворотки. Поэтому, Pfeiffer объясняетъ токсическія явленія при холерѣ и тифѣ дѣйствіемъ освобождающихся при погибаніи бактерій ядовъ, тѣсно связанныхъ съ бактерійной протоплазмой при жизни бактерій. Такіе яды получили названіе эндотоксиновъ.

**Эндотоксины.** Итакъ, мы видимъ, что нѣкоторые патогенные микроорганизмы, каковы *v. cholerae asiatic.* и *b. typhi abd.*, выдѣляютъ очень мало или даже совсѣмъ не выдѣляютъ растворимыхъ ядовитыхъ продуктовъ при ростѣ на искусственныхъ питательныхъ средахъ. Но если отфильтровать тѣла бактерій и, умертвивъ ихъ нагрѣваніемъ или прибавленіемъ карболовой кислоты, впрыснуть животному, то животное погибаетъ при явленіяхъ коллапса уже отъ нѣсколькихъ миллиграммовъ бактерійной массы. Такимъ образомъ, здѣсь мы имѣемъ дѣло съ ядовитыми веществами, которыя тѣсно связаны съ протоплазмой тѣлъ бактерій и не могутъ быть отдѣлены отъ послѣдней. Они получили названіе эндотоксиновъ. Въ организмъ животнаго эндотоксины могутъ освободиться вслѣдствіе растворенія тѣлъ бактерій и такимъ образомъ развитъ свое ядовитое дѣйствіе. Если животному вводить постепенно возрастающія количества мертвыхъ или живыхъ тѣлъ бактерій, то сыворотка такихъ иммунизированныхъ животныхъ получаетъ способность извѣстнымъ образомъ воздѣйствовать на соответственные виды бактерій (ихъ растворять или склеивать въ кучки), но она не нейтрализуетъ эндотоксины. Слѣдовательно, антиэндотоксиновъ при иммунизации не образуется. Этимъ эндотоксины существенно отличаются отъ растворимыхъ токсиновъ. Отсюда понятно, почему антихолерная или анти тифозная сыворотки, полученныя посредствомъ иммунизации животныхъ бактерійными культурами не обладаютъ лечебнымъ дѣйствіемъ.

**Бактерійные протеины.** Но есть еще бактеріи (напр., *палочка сибирской язвы*), которыя не образуютъ совсѣмъ токсиновъ и не имѣютъ ихъ въ своей протоплазмѣ. Тѣмъ не менѣе, и ихъ тѣламъ свойственно неспецифическое піогенное (гноеродное) дѣйствіе, которое можно считать общимъ для всѣхъ бактерій. Это дѣйствіе относится на счетъ протеиновъ, заключающихся въ тѣлѣ всѣхъ безъ исключенія бактерій. Въ данномъ случаѣ, бактерійные протеины дѣйствуютъ піогенно, какъ чуждый организму бѣлокъ.

Мы познакомились съ бактерійными токсинами и эндотоксинами, которые обладаютъ болѣе или менѣе сильнымъ общимъ ядовитымъ дѣйствіемъ на организмъ животнаго. Но кромѣ того, многія бактеріи выдѣляютъ изъ себя яды, дѣйствующіе на определенныя клѣтки организма. Наболѣе изучены такъ называемые бактерійные гемолитины. Послѣдніе растворяютъ красныя кровяныя тѣльца, причѣмъ кровь дѣлается лаковой: гемоглобинъ отдѣляется отъ стромы шариковъ и переходитъ въ растворъ.

Нѣкоторыя бактеріи одновременно выделяютъ нѣсколько различныхъ токсиновъ. Такъ, въ бульонѣ, на которомъ воспитывалась столбнячная культура, заключается тетано-спазминъ—ядъ, вызывающій характерныя судороги у животнаго, и тетанолизинъ, растворяющій красныя кровяныя шарики. Въ культурахъ *стафилококка* находится стафилококколлизинъ и стафилококкотоксинъ и т. д. Ученіе о выдѣленіи бактеріями одновременно нѣсколькихъ различныхъ токсиновъ получило большое теоретическое и практическое значеніе при изученіи взаимоотношенія между токсинами и антитоксинами.

#### Антитоксины. Серотерапія.

Behring и Kitasato показали въ 1890 году, что кровяная сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ къ яду столбняка, заключаетъ въ себѣ вещество, нейтрализующее столбнячный ядъ. Ehrlich показалъ то же самое для токсиновъ растительнаго происхожденія, а Behring и Wernicke для дифтерійнаго токсина. Эти классическія работы легли въ основаніе современной серотерапіи. Именно, было установлено, что антитоксическія сыворотки обезвреживаютъ токсины не только при предварительномъ смѣшеніи ихъ въ пробиркѣ или одновременномъ введеніи въ организмъ животнаго, но также и послѣ того, какъ у зараженнаго животнаго развились явленія отравленія токсинами. Въ послѣднемъ случаѣ, однако, для того, чтобы спасти животное, приходится вводить ему сравнительно громадныя количества антитоксической сыворотки. Такимъ образомъ, антитоксины нашли примѣненіе у постели больного.

Для практическихъ цѣлей необходимо имѣть сыворотки съ наибольшимъ богатствомъ содержаніемъ антитоксиновъ. Этого удалось достигнуть лишь постепенно, при дружномъ участіи многочисленныхъ работниковъ.

Для иммунизации съ цѣлью полученія лечебныхъ сыворотокъ оказались наиболѣе пригодными лошади, такъ какъ отъ нихъ можно получать большія количества сильной сыворотки. Первоначальный типъ иммунизации, практиковавшійся Behring'омъ и Roux и практикующійся до сихъ поръ въ нѣкоторыхъ лабораторіяхъ, заключается въ томъ, что животному вприскиваютъ подъ кожу съ промежутками въ 5—7 дней постепенно возрастающія дозы токсина, причемъ стремятся вводить заразъ возможно большее количество послѣдняго. Лошадь сильно болѣетъ. На мѣстѣ вприскиванія образуются большіе инфильтраты. Температура поднимается до 40 градусовъ. Животное оправляется въ теченіе нѣсколькихъ дней и становится способнымъ переносить большія количества токсина. По истеченіи 3—4, а иногда и больше мѣсяцевъ, когда лошадь переноситъ

уже громадныя количества токсина (до 200—500 и болѣе к. с.), у нея берется кровь.

Однако, впоследствии было установлено (Коршунъ), что сильная болѣзненная реакція не способствуетъ, а скорѣе вредитъ образованію антитоксиновъ въ организмѣ животнаго, и что привыканіе къ большимъ дозамъ токсина отнюдь не идетъ параллельно съ накопленіемъ антитоксиновъ въ крови. По наблюденіямъ Коршуна, а также Недригайлова и Острянина, лошади, получающія небольшую максимальную дозу дифтерійнаго токсина (15—20 к. с.), часто даютъ гораздо болѣе сильную антитоксическую сыворотку, чѣмъ переносящія громадныя количества токсина (250—500 куб. сант.).

Кромѣ перечисленныхъ способовъ употребляется еще такъ называемый американскій, или смѣшанный способъ, когда одновременно съ токсиномъ вприскивается животному антитоксическая сыворотка.

Вприскиваніе токсиновъ непосредственно въ кровь (въ вену) не даетъ хорошихъ результатовъ.

**Свойства антитоксиновъ.** Наши знанія относительно химической природы антитоксиновъ весьма ничтожны. Пока съ точностью установлено, что антитоксины находятся въ тѣсной связи съ глобулинами и выпадаютъ изъ раствора вмѣстѣ съ послѣдними при опредѣленномъ насыщеніи сѣрнокислымъ аммоніемъ, при обработкѣ солями тяжелыхъ металловъ и при обдѣлкѣ сыворотки солями при діализаціи. Нѣкоторые авторы указываютъ, что антитоксическія сыворотки болѣе богаты глобулинами, чѣмъ сыворотки нормальныхъ животныхъ.

Гораздо лучше изучено отношеніе антитоксическихъ сыворотокъ къ воздѣйствію физическихъ и химическихъ факторовъ, причемъ въ этомъ отношеніи наилучше изучена противодифтерійная сыворотка. При этомъ оказалось, что при кипяченіи противодифтерійная сыворотка очень быстро теряетъ свои антитоксическія свойства. Нагрѣваніе до 58°—60° въ теченіе 30—60 минутъ оказываетъ ничтожное дѣйствіе, такъ что этимъ способомъ можно пользоваться для стерилизации сыворотки. Но продолжительное воздѣйствіе сравнительно низкихъ температуръ въ 20°—30° С. оказывается вреднымъ. Также вреденъ для антидифтерійной сыворотки обильный доступъ кислорода воздуха и свѣта. Высушенная при низкой температурѣ сыворотка гораздо болѣе устойчива. Поэтому, если хотятъ сохранить сыворотки очень продолжительное время, то ихъ высушиваютъ, и держатъ въ занаянныхъ безвоздушныхъ пробиркахъ въ прохладномъ и темномъ мѣстѣ.

Антитоксины не проходятъ при діализаціи черезъ животныя перепонки. Они обладаютъ сравнительно крупной молекулой, такъ что часть антитоксина задерживается при фильтрованіи черезъ свѣчи Chamberland и Berkefeld'a; если же поры свѣчей

уменьшены пропитываніемъ желатиной, то черезъ такой фильтръ антитоксины не проходятъ совсѣмъ.

**Отношеніе токсиновъ къ антитоксинамъ.** Мы упоминали выше, что специфическая антитоксическая сыворотка уничтожаетъ вредное дѣйствіе токсина на организмъ животнаго.

Roux и Buchner объясняютъ это явленіе такимъ образомъ, что антитоксины уменьшаютъ чувствительность клѣтокъ къ токсину, благодаря чему животное безъ вреда переноситъ впрыскиваніе токсина. По ихъ мнѣнію, антитоксины не оказываютъ прямого дѣйствія на токсины. Одновременно Behring'омъ и Ehrlich'омъ высказанъ диаметрально противоположный взглядъ.

Они принимаютъ, что антитоксины вступаютъ въ реакцію непосредственно съ токсинами, образуя при этомъ физиологически недѣятельное соединеніе. Слѣдовательно, антитоксины обезвреживаютъ токсины безъ помощи живыхъ силъ организма. Последнее мнѣніе, которое разсматриваетъ взаимоотношеніе между токсинами и антитоксинами какъ химическую реакцію, можно считать въ настоящее время общепринятымъ.

Еще Denys и van de Velde показали, что сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ къ *стафилококку*, способна нейтрализовать *in vitro* безъ участія живыхъ клѣтокъ лейкоцидинъ, — токсинъ, вырабатываемый *стафилококкомъ*. Этотъ токсинъ, будучи прибавленъ къ экссудату, богатому лейкоцитами, растворяетъ послѣдніе, шадя ихъ ядро. Если же къ лейкоцидину прибавить опредѣленное количество антилейкоцидической сыворотки, то бѣлые кровяные шарики остаются неизмѣненными. Нѣсколько позже Konthack демонстрировалъ въ физиологическомъ обществѣ въ Лондонѣ трубочки, въ которыхъ створаживающее кровь дѣйствіе яда змѣи кобры было задержано специфической противоядной сывороткой.

Но главная заслуга при выясненіи этого важнаго вопроса принадлежитъ Р. Ehrlich'у. Сущность его опытовъ сводится къ слѣдующему. Рицинъ, ядъ содержащійся въ рициновомъ сѣмени, будучи прибавленъ къ краснымъ кровянымъ шарикамъ, отмытымъ отъ сыворотки и взвѣшеннымъ въ физиологическомъ растворѣ поваренной соли, собираетъ ихъ въ кучки, склеивая между собою. Такія кучки склеенныхъ кровяныхъ шариковъ быстро осѣдаютъ на дно пробирки, причѣмъ надъ ними образуется прозрачный слой жидкости. Эти комочки видны при взбалтываніи простымъ глазомъ. Если къ раствору рицина прибавить специфической антирицинной сыворотки, то склеиваніе кровяныхъ шариковъ болѣе не наблюдается. Простыми опытами можно опредѣлить наименьшее количество сыворотки достаточное, чтобы лишить данное количество раствора рицина его способности агглютинировать кровяные шарики. Какъ извѣстно, рицинъ, кромѣ того, является сильнымъ ядомъ для животныхъ. И вотъ, если мы упомянутую

смѣсь рицина и антирицинной сыворотки, уже не агглютинирующую кровяныхъ шариковъ, впрыснемъ бѣлой мышкѣ или кролику, то мы увидимъ, что она совершенно безвредна для животнаго. Замѣчательно, что для нейтрализаціи ядовитаго дѣйствія рицина нужно то же самое количество сыворотки, что и для устраненія склеиванія кровяныхъ шариковъ, т. е. нейтрализующее дѣйствіе сыворотки *in vitro* и *in vivo* количественно совершенно совпадаетъ.

Весьма наглядный примѣръ дѣйствія антитѣлъ на антигены безъ участія организма мы имѣемъ въ антиферментахъ и ферментахъ. Последніе имѣютъ объектомъ своего дѣйствія мертвый субстратъ и весь процессъ нейтрализаціи ферментовъ антиферментами наблюдается въ пробиркахъ. Далѣе, мы наглядно видимъ дѣйствіе преципитиновъ (антитѣла) на растворы бѣлка (антигены), которые вообще недѣятельны по отношенію организма животнаго.

Возвращаясь къ токсинамъ, мы видимъ, что для нейтрализаціи послѣднихъ нужно значительно меньше антитоксина, если мы ихъ предварительно смѣшаемъ въ пробиркѣ, чѣмъ при раздѣльномъ впрыскиваніи токсина и антитоксина животному. Если бы Roux и Buchner были правы, то мы наблюдали бы обратное отношеніе. Далѣе, Ehrlich, Knott и др. авторы показали, что смѣсь токсиновъ и антитоксиновъ съ теченіемъ времени дѣлается все болѣе недѣятельной, т. е. антитоксины связываютъ постепенно все большее количество токсиновъ, и скорость этой реакціи зависитъ, подобно другимъ химическимъ реакціямъ, отъ концентраціи дѣйствующихъ растворовъ, отъ содержанія въ нихъ солей, отъ температуры и пр. Выше мы уже упоминали, что такъ наз. Gesetz der Multipla находитъ полное примѣненіе при дѣйствіи антитоксиновъ на токсины.

Кромѣ виталистическаго взгляда Roux и Buchner'a и химическаго Ehrlich'a и Behring'a существуютъ еще попытки объяснить взаимоотношеніе между токсинами и антитоксинами физической адсорбціей на основаніи законовъ химіи коллоидныхъ веществъ. Дѣйствительно, токсины и антитоксины съ большой вѣроятностью относятся къ коллоиднымъ веществамъ, и въ отношеніи между ними наблюдаются явленія, имѣющія извѣстную аналогію съ явленіями, извѣстными изъ химіи коллоидныхъ веществъ. Но, помимо всего вышесказаннаго, съ этой точки зрѣнія весьма трудно объяснить чрезвычайное разнообразіе антитѣлъ и строго специфическое отношеніе ихъ къ антигенамъ. То, что интересующія насъ тѣла принадлежать къ коллоидамъ и что, какъ таковымъ, имъ свойственны нѣкоторыя реакціи коллоидныхъ веществъ, не исключаетъ того, что въ ихъ составъ входятъ опредѣленныя атомныя группы, благодаря присутствію которыхъ они вступаютъ между собой въ химическую реакцію на основаніи законовъ стереохиміи. Свой химическій взглядъ Ehrlich формулировалъ такъ: „нужно принять, что эта способность связывать ан-

титѣла должна быть отнесена на счетъ присутствія специфической атомной группы въ частицѣ яда, которая обнаруживаетъ максимальное специфическое сродство къ определенной атомной группѣ частицы антитоксина и къ ней легко приходится какъ ключъ къ замку, по известному сравненію Emil'я Fischer'a.

При сложномъ химическомъ строеніи антигеновъ легко допустить возможность, что помимо специфическихъ, характерныхъ для каждаго въ отдѣльности антигена атомныхъ группъ, нѣсколько различныхъ антигеновъ могутъ имѣть общія для нихъ группы. Поэтому, съ точки зрѣнія Ehrlich'a вполне понятно, что нѣкоторыя антитѣла вступаютъ въ реакцію не съ однимъ только антигеномъ, но съ нѣсколькими. Чаще всего это явленіе наблюдается среди агглютининовъ, преципитиновъ и амбоцепторовъ. Такъ, преципитины, полученные съ помощью человѣческой кровяной сыворотки, даютъ осадки не только съ послѣдней, но и съ сывороткой обезьянъ; агглютинины, полученные съ *вибриономъ азіатской холеры* склеиваютъ также и другіе вибрионы, принадлежащіе къ *псевдо-холернымъ*. Сыворотка, полученная при иммунизации кролика кровяными шариками козы, растворяетъ также кровяные шарики барана и т. д. Подобное же явленіе встрѣчается и у токсиновъ, хотя гораздо рѣже; напр., Calmette показалъ, что посредствомъ иммунизации животнаго змѣинымъ ядомъ получается антитоксическая сыворотка, дѣйствующая при укусахъ скорпионовъ.

Итакъ, можно считать прочно установленнымъ, что антитѣла дѣйствуютъ непосредственно на соответствующіе имъ антигены. Чтобы покончить съ этимъ, намъ остается еще остановиться на вопросѣ, что получается при дѣйствіи антитѣлъ на антигены. Образуется ли при этомъ новое соединеніе физиологически недѣйтельное, или же антитѣла разрушаютъ антигены? Нѣкоторымъ авторамъ удалось показать, что посредствомъ воздѣйствія физическихъ (фильтрованіе черезъ фарфоровыя свѣчи, дѣйствіе высокой температуры) и химическихъ факторовъ (соляная кислота) удается возстановить изъ нейтральной смѣси токсина — антитоксина ту или другую дѣйствующую часть. Такъ, Calmette показалъ, что змѣиный ядъ выдерживаетъ безъ ослабленія нагреваніе въ теченіе 10 минутъ при 68° С., антитоксическое же дѣйствіе соответственной сыворотки при этомъ совершенно уничтожается. Приготовивъ смѣсь змѣинаго яда и специфической сыворотки, которая при впрыскиваніи кролику не вызывала никакихъ болѣзненныхъ явленій, онъ нагревалъ ее до 68°. Послѣ этого смѣсь снова приобрѣтала ядовитыя свойства. То же самое отношеніе нашелъ Wassermann, смѣшивая токсинъ *b. pyocyaneus* съ соответственной антитоксической сывороткой и нагревая смѣсь до кипѣнія. При этомъ антитоксинъ разрушался, и животныя, получившія нагрѣтую смѣсь, погибали, а ненагрѣтую — оставались здоровыми. Mogenghi нагревалъ индифферентную смѣсь дифтерійнаго токсина и антитоксина до 60° и выше. При этихъ условіяхъ дифтерійный токсинъ разрушался и смѣсь обнаруживала антитоксическія свойства. Большой интересъ представляютъ опыты Martin и Cherry. Они, повторяя опыты Calmette, нашли, что посредствомъ нагреванія до 68° нельзя было отдѣлить змѣиный ядъ отъ антитоксина, если смѣсь простояла до 15 минутъ при температурѣ 20°—23°, но это удавалось еще при фильтрованіи смѣси черезъ фарфоровыя свѣчи, пропитанныя желатиной. Токсины, обладающіе мень-

шей молекулой, проходили черезъ свѣчи, тогда какъ антитоксины задерживались. Для животнаго же смѣсь становилась недѣйтельной уже спустя 8 минутъ. Это явленіе можно объяснить такимъ образомъ, что токсинъ связывается антитоксиномъ очень скоро, черезъ нѣсколько (8) минутъ, но связь эта въ началѣ бываетъ весьма непрочной и легко нарушается подъ вліяніемъ высокой температуры. Спустя 15 минутъ получается уже болѣе стойкое соединеніе, не поддающееся дѣйствію высокой температуры. Но часть токсина удается еще отщепить отъ антитоксина посредствомъ фильтрованія черезъ свѣчи, пропитанныя желатиной. Позже остается безрезультатнымъ и этотъ способъ. Morgenroth возстановилъ изъ нейтральной смѣси яда кобры со специфической сывороткой дѣйствующія составныя части посредствомъ слѣдующаго метода. Онъ кипятилъ смѣсь токсина и антитоксина съ прибавленіемъ слабой соляной кислоты. При этомъ антитоксинъ разрушается, токсинъ же переходитъ въ „обратимую“ (reversible) модификацію, отличающуюся, какъ было сказано выше, большою теплоустойчивостью. Если къ раствору прибавить лецитина, то гемолитическій токсинъ соединяется съ лецитиномъ и вынадеетъ въ видѣ нерастворимаго осадка — лецитида. Въ растворѣ останется невротоксинъ. Этимъ способомъ удается отдѣлить невротоксинъ отъ антитоксина даже изъ трехмѣсячной смѣси. Такимъ же образомъ Morgenroth'у удалось выдѣлить дифтерійный токсинъ изъ нейтральнаго соединенія его съ антитоксиномъ. На основаніи изложеннаго необходимо прийти къ заключенію, что антитоксинъ не разрушаетъ токсина, а образуетъ съ нимъ физиологически индифферентное тѣло.

**Рецепторы и гаптофорныя группы.** Изученіе химическаго строенія растительныхъ алкалоидовъ — стрихнина, хинина и кокаина показало, что упомянутыя вещества обязаны своимъ характернымъ дѣйствіемъ присутствію въ нихъ определенныхъ атомныхъ группъ. Это дало возможность синтетическимъ путемъ построить новыя соединенія, обладающія наркотическимъ и жаропонижающимъ дѣйствіемъ. Таковы — антипиринъ, фенацетинъ, эукаинъ, ортоформъ, нирванинъ и пр.

Такимъ образомъ, была установлена связь между химическимъ строеніемъ вещества и его фармакодинамическимъ дѣйствіемъ.

Но, кромѣ химическаго строенія, для фармакодинамическаго и токсикологическаго дѣйствія имѣетъ громадное значеніе распредѣленіе даннаго вещества въ организмѣ, накопленіе его въ определенныхъ органахъ. Пользуясь выработаннымъ имъ методомъ, Ehrlich показалъ, что способность окрашивать нервное вещество принадлежитъ лишь немногимъ и именно основнымъ анилиновымъ краскамъ (хризоидинъ, бисмаркбраунъ, нейтральротъ, фоефинъ, флаванинъ, метиленблау). Эти краски Ehrlich назвалъ невротропными. Далѣе выяснилось, что различныя краски неодинаково относятся къ различнымъ органамъ и тканямъ. Есть краски, окрашивающія только определенную ткань, напр., жировую. Но большинство ихъ принадлежитъ къ поли-тропнымъ, т. е. избирательно окрашивающимъ нѣсколько органовъ или тканей, напр., нервную и жировую. Если ввести въ невротропныя краски остатокъ сѣрной кислоты, то онѣ уже болѣе не красятъ сѣ-

раго перваго вещества. Такимъ образомъ, введеніе названной кислотной группы измѣняетъ распредѣленіе красящаго вещества въ организмъ. Съ этой точки зрѣнія становится понятнымъ давно извѣстный фактъ, что многія ядовитыя вещества теряютъ свое дѣйствіе при измѣненіи ихъ химическаго строенія.

Эти изслѣдованія убѣдили Ehrlich'a въ томъ, что для того, чтобы данное вещество могло развить свое дѣйствіе, оно 1) должно имѣть химическое сродство къ тканямъ и органамъ животнаго, т. е. имѣть въ своемъ составѣ извѣстную атомную группу, реагирующую съ соответственной группой, входящей въ составъ клѣтки, и 2) оно должно накопляться въ важныхъ для жизни органахъ.

Когда Ehrlich перешелъ къ изученію способа дѣйствія на организмъ животнаго сложныхъ тѣлъ, неопредѣленнаго химическаго строенія, каковы токсины бактерійнаго и растительнаго происхожденія, то онъ прежде всего отмѣтилъ, что токсины прочно связывались органами животнаго посредствомъ максимальныхъ химическихъ силъ, такъ что изъ этого соединенія ихъ невозможно было возстановить никакими приемами. Чтобы уяснить себѣ эти отношенія, намъ нужно обратиться къ ученію Ehrlich'a о строеніи протоплазмы. По Ehrlich'у, частица протоплазмы весьма велика и сложно построена. Она имѣетъ ядро (Leistungskern — руководящее ядро), которое отличается устойчивостью въ отношеніи своего химическаго состава и своимъ присутствіемъ обуславливаетъ своеобразную, свойственную данной клѣткѣ функцію. Около этого центра группируются въ разнообразныхъ комбинаціяхъ многочисленныя другія атомныя группы, которыя могутъ отщепляться и существовать отдѣльно. Такое представленіе о строеніи протоплазмы взято Ehrlich'омъ изъ органической химіи. Итакъ, въ громадной бѣлковой молекулѣ существуютъ частичныя молекулы разнообразнаго порядка и конфигураціи, которыя могутъ выполнять различныя функціи. Это — такъ называемыя боковыя цѣпи, которыми протоплазма пользуется главнымъ образомъ для питанія, присоединяя къ себѣ съ ихъ помощью ассимилируемыя вещества. Впослѣдствіи Ehrlich назвалъ эти атомныя группы рецепторами по ихъ функціи улавливать вещества изъ окружающей среды. Тѣ же атомныя группы въ питательныхъ веществахъ, которыя обладаютъ химическимъ сродствомъ къ рецепторамъ и благодаря которымъ происходитъ ихъ присоединеніе къ протоплазмѣ, Ehrlich назвалъ „гантофорными“.

Мы уже видѣли, что токсины, въ отличіе отъ соединеній опредѣленнаго химическаго строенія, вступаютъ въ прочную связь съ протоплазмой клѣтки и въ этомъ отношеніи они представляютъ полную аналогію съ питательными веществами.

Изъ вышесказаннаго также ясно, что для такого соединенія необходимо, чтобы токсины имѣли гантофорную группу, подходящую къ рецепторамъ протоплазмы.

Въ полномъ соответствіи съ этимъ, Behring и Knorr, а вслѣдъ за ними рядъ другихъ авторовъ, показали что кровь, взятая вскорѣ послѣ внутривеннаго впрыскиванія токسينа, совершенно неядовита. Радоа, впрыскивая дифтерійный токсинъ въ мезентеріальную вену животнаго, не могъ обнаружить его въ печеночной венѣ.

Насколько быстро фиксируется токсинъ въ чувствительныхъ органахъ, показываетъ опытъ Neuman'a. Онъ впрыскивалъ животному внутривенно дифтерійный и столбнячный токсины и немедленно же выпускалъ возможно больше крови, замѣняя ее свѣжею. Тѣмъ не менѣе, уже черезъ 1—2 минуты послѣ впрыскиванія, не удавалось спасти животное отъ отравленія.

Связь токسينа съ рецепторами сначала бываетъ нестойкая, такъ что ее удается разрушить съ помощью большихъ дозъ антитоксина. Однако, если послѣ впрыскиванія токسينа прошло болѣе 45 мин., то животное не можетъ быть спасено, несмотря на громадное количество антитоксина.

Очень наглядно можно показать связываніе токسينа чувствительными клѣтками слѣдующимъ опытомъ Sachs'a. Арахнолизинъ (гемолитическій ядъ, выдѣляемый крестовымъ паукомъ) растворяетъ кровяные шарики кролика и совѣмъ не дѣйствуетъ на шарики морской свинки. Если въ двѣ пробирки налить раствора арахнолизина и въ одну изъ нихъ прибавить кровяные шарики кролика, а въ другую кровяные шарики свинки и затѣмъ, спустя очень короткій промежутокъ времени, пока въ первой пробиркѣ не наступилъ еще гемолізъ, отдѣлить кровяные шарики отъ жидкости центрофугированіемъ, то мы убѣдимся, что въ жидкости, слитой съ кровяныхъ шариковъ кролика, арахнолизинъ исчезъ, а въ слитой съ кровяныхъ шариковъ морской свинки онъ содержится въ прежнемъ количествѣ. Слѣдовательно, шарики кролика связываютъ арахнолизинъ, а шарики морской свинки нѣтъ.

Отсюда мы должны заключить, что невосприимчивость животныхъ къ яду можетъ обуславливаться отсутствіемъ рецепторовъ. Дѣйствительно Мечниковъ, Asakawa, Fermi и Pernossi показали, что столбнячный ядъ долго циркулируетъ въ крови нечувствительныхъ къ нему животныхъ (птицъ и холоднокровныхъ), исчезая лишь постепенно.

Но помимо отсутствія рецепторовъ нечувствительность къ токсину можетъ зависѣть отъ того, что рецепторы находятся въ мало важныхъ для жизни тканяхъ. Въ такомъ случаѣ животное не заболѣваетъ послѣ впрыскиванія ему токسينа, хотя послѣдній быстро исчезаетъ изъ крови. Хорошій примѣръ такого рода отношеній мы имѣемъ въ скорпіонѣ. Мечниковъ говоритъ, что скорпіонъ иммуненъ къ столбнячному токсину, несмотря на то, что послѣдній быстро исчезаетъ изъ крови скорпіона. Далѣе, Roux и Vogel показали, что кролики погибаютъ скорѣе и отъ меньшихъ дозъ, если столбняч-

ный токсинъ впрыскивается имъ не подъ кожу, а въ полость черепа. Для морскихъ же свинокъ такой разницы нѣтъ. Это явленіе объясняется тѣмъ, что у кроликовъ столбнячный токсинъ связывается не только мозговымъ веществомъ, но и въ другихъ органахъ. Следовательно, при подкожномъ впрыскиваніи лишь часть токсина достигаетъ нервныхъ клѣтокъ и фиксируется на нихъ, вызывая характерныя явленія отравленія. У свинокъ же токсинъ связывается только мозговымъ веществомъ, почему мѣсто впрыскиванія не вліяетъ на величину смертельной дозы токсина. Распредѣленіемъ рецепторовъ въ организмъ объясняется также неодинаковая чувствительность различныхъ животныхъ къ токсину, т. е. то явленіе, которое мы называемъ специфическимъ дѣйствіемъ токсина. Такъ, для того, чтобы убить ту же единицу живой протоплазмы, нужно для мыши въ 200,000 разъ больше тетаническаго токсина, чѣмъ для лошади.

Первое экспериментальное подтвержденіе рецепторной теории Ehrlich'a дали Wassermann и Takaki. Эти изслѣдователи приготовляли эмульсію изъ мозга и другихъ органовъ морской свинки и смѣшивали ее съ тетаническимъ токсиномъ. Оказалось, что мозговая эмульсія обезвреживала токсины, а эмульсія изъ другихъ органовъ такого дѣйствія не имѣли. Однако, Мечниковъ отрицаетъ, чтобы въ данномъ случаѣ имѣло мѣсто химическое связываніе токсина мозговымъ веществомъ. Онъ утверждаетъ, что мозговая эмульсія, будучи вприсунута животному въ смѣси съ токсиномъ, привлекаетъ лейкоциты, которые собственно и обезвреживаютъ токсинъ. Мечниковъ ссылается на опытъ Студентекаго, который показалъ что порошокъ кармина также уменьшаетъ ядовитость тетаническаго токсина. Но, если бы мы имѣли дѣло съ простой адсорбціей, то было бы совершенно непонятно, почему эмульсія изъ паренхиматозныхъ органовъ кролика нейтрализуетъ токсины, а эмульсія изъ тѣхъ же органовъ морской свинки такимъ дѣйствіемъ не обладаетъ; далѣе, сѣрое вещество мозга связываетъ тетаническій токсинъ, а бѣлое нѣтъ (Dönitz). Равнымъ образомъ связываются мозговымъ веществомъ токсинъ ботулизма и змѣиный ядъ, дѣйствующіе на нервную систему.

Весьма интересно, что нѣкоторые гемолитическіе яды связываются кровяными шариками уже при 0°, а развиваютъ свое дѣйствіе лишь при болѣе высокой температурѣ. Таковы: тетанолизинъ, стафилолизинъ и гемоллизинъ кровяныхъ сыворотокъ.

Итакъ, можно считать достаточно установленнымъ, что между чувствительностью протоплазмы къ дѣйствію токсина и способностью ее связывать токсинъ существуетъ параллелизмъ.

Такимъ образомъ, рецепторы обуславливаютъ чувствительность животного къ токсину, если они находятся на важныхъ для жизни органахъ, и они же играютъ защитительную роль, если распредѣлены

въ маловажныхъ для жизни органахъ и тканяхъ. Въ послѣднемъ случаѣ токсины отвлекаются отъ важныхъ органовъ и тѣмъ самымъ животное спасается отъ гибели. Теперь остается одинъ шагъ до заключенія, что можно искусственно сообщить животному иммунитетъ, измѣнивъ распредѣленія рецепторовъ въ организмѣ. Такого рода допущеніе составляетъ существенную часть теоріи „боковыхъ цѣпей“ Ehrlich'a.

#### Токсоиды. Строеніе дифтерійнаго токсина. Опредѣленіе силы противодифтерійной сыворотки. Противостолбнячная и противодизентерійная сыворотки.

Въ предыдущемъ изложеніи мы видѣли, что токсины 1) вступаютъ въ химическую реакцію съ антитоксинами, 2) соединяются съ рецепторами клѣтокъ также при помощи химическаго сродства и 3) обладаютъ специфическимъ ядовитымъ дѣйствіемъ. Посмотримъ, какъ можно объяснить такую тройную біологическую функцію токсиновъ.

Рецепторы, находясь на маловажныхъ для жизни органахъ и тканяхъ, отвлекаютъ на себя токсины и тѣмъ спасаютъ животное отъ гибели. Если приготовить эмульсію изъ мозга морской свинки и прибавить ее къ столбнячному токсину, то послѣдній обезвреживается точно такъ же, какъ мы наблюдаемъ это при прибавленіи къ токсину специфической антитоксической сыворотки (опытъ Wassermann'a). Мало того, мозговая эмульсія и антитоксинъ при смѣшеніи суммируютъ свое дѣйствіе, замѣняя другъ друга въ реакціи съ токсиномъ. Такъ какъ дѣйствіе антитоксина строго специфическое, т. е. антидифтерійная сыворотка нейтрализуетъ дифтерійный токсинъ, антитетаническая сыворотка нейтрализуетъ тетаническій токсинъ и т. д., то мы должны заключить, что въ мозговой эмульсії и въ органахъ, которые связываютъ токсинъ, должны находиться тѣ же самыя атомныя группы, которыя дѣйствуютъ на токсинъ въ антитоксической сывороткѣ. Отсюда мы заключаемъ о тождественности рецепторовъ и антитоксиновъ, а также, что въ токсинахъ содержится особая группа, которую Ehrlich называетъ гаптофорной, соединяющаяся какъ съ рецепторами, такъ и съ антитоксинами. Следовательно, первыя двѣ функціи токсина обуславливаются одной и той же „гаптофорной“ группой. Но третья функція токсина не находится въ непосредственной связи съ первыми двумя и можетъ быть отдѣлена отъ нихъ въ естественныхъ условіяхъ или при помощи разнообразныхъ воздѣйствій на токсинъ, какъ это мы увидимъ ниже. Ту часть молекулы токсина, которая обладаетъ токсической функціей, Ehrlich называетъ „токсофорной группой“. Для дѣйствія токсифорной группы необходимо, чтобы молекула токсина была предварительно присоединена къ протоплазмѣ при помощи своей гаптофорной группы. Кромѣ того, для физиологическаго дѣйствія токсифорной группы необходимы еще нѣкоторыя условія,

напр., подходящая температура. Время инкубации зависит от того, что гаптофорная группа быстро присоединяется къ протоплазмѣ, но токсифорная группа лишь медленно развивает свое дѣйствіе на клѣтку, нанося ущербъ функции клѣтки, выражающійся опредѣленными явлениями. Токсифорная группа менѣе устойчива и можетъ быть разрушена въ то время, какъ гаптофорная сохраняетъ свою цѣлость. Вслѣдствіе этого возникаетъ неядовитая разновидность токсина, сохраняющая свое сродство къ рецепторамъ протоплазмы и къ антитоксинамъ. Эта разновидность названа Ehrlich'омъ токсонидомъ.

Еще въ 1893 году, работая надъ ядомъ столбняка, Ehrlich замѣтилъ, что его токсическое дѣйствіе и способность связывать антитоксины не всегда идутъ параллельно между собою. Если обработать токсинъ сѣрнымъ углеродомъ, то онъ обезвреживается настолько, что бѣлая мышь безъ замѣтнаго вреда переноситъ 0,5—1,0 куб. сант. токсина. Тѣмъ не менѣе, мышь уже на 8-й день послѣ впрыскиванія ослабленнаго токсина приобретаетъ прочный иммунитетъ. Далѣе, Ehrlich и Hübener показали, что ядъ столбняка, ослабленный сѣрнымъ углеродомъ, сохраняетъ свою способность связывать антитоксины. Тогда еще, по словамъ Ehrlich'a, у него явилась мысль о существованіи неядовитой, разновидности токсина, специфически связывающей антитоксинъ. Главныя же работы, которыя убѣдили Ehrlich'a въ правильности его предположенія, были имъ сдѣланы съ дифтерійнымъ токсиномъ. При этомъ онъ съ непоколебимой точностью установилъ, что двѣ главныя функции токсина—ядовитое дѣйствіе и способность вступать въ реакцію съ антитоксиномъ—не стоятъ между собою въ прямой связи и могутъ быть раздѣлены. Дифференцировка гаптофорной и токсифорной группы въ молекулѣ токсина возможна вслѣдствіе того, что обѣ эти группы неодинаково устойчивы по отношенію къ физическимъ и химическимъ воздѣйствіямъ. Токсифорная группа вообще менѣе устойчива, такъ что она разрушается уже при продолжительномъ храненіи токсиновъ. Такую разновидность токсина, у котораго токсифорная группа разрушена и, слѣдовательно, отсутствуетъ ядовитое дѣйствіе, а гаптофорная группа существуетъ, слѣдовательно, сохранена прежняя способность соединяться съ антитоксиномъ, Ehrlich назвалъ „токсонидомъ“. Такъ какъ токсины вступаютъ въ соединеніе съ рецепторами клѣтокъ при помощи той же самой гаптофорной группы, которая вступаетъ въ реакцію съ антитоксиномъ, то токсониды, сохраняющіе эту группу неизмѣнной, сохраняютъ также по прежнему сродство къ рецепторамъ. При дѣйствіи токсонидовъ на клѣтку получается интересное явленіе: рецепторы клѣтокъ замѣщаются токсонидомъ и не могутъ уже присоединять къ себѣ токсина.

Поэтому, такія клѣтки не подвергаются дѣйствію токсиновъ, т. е. остаются неповрежденными при соприкосновеніи со свѣжими токсинами.

Иногда при разрушеніи токсифорной группы химическое сродство токсонидовъ, т. е. ихъ гаптофорной группы, къ рецепторамъ повышается. Вслѣдствіе этого можетъ произойти явленіе, описанное Madsen'омъ и Walbaum'омъ, что прибавленіе небольшихъ количествъ антирициновой сыворотки къ раствору рицина повышаетъ ядовитость послѣдняго. Здѣсь антитоксины соединяются съ токсонидомъ, токсинъ же остается свободнымъ. Если раньше впрыскивалось животному опредѣленное количество раствора рицина, то токсониды, заключавшіеся въ растворѣ наряду съ токсинами, соединялись съ рецепторами клѣтокъ и защищали послѣднія отъ дѣйствія токсиновъ. Освобожденный же отъ токсонидовъ рицинъ дѣйствовалъ на клѣтки болѣе энергично.

Работы Ehrlich'a съ дифтерійнымъ токсиномъ имѣютъ громадное значеніе не только теоретическое, но и практическое, такъ какъ онѣ легли въ основаніе его теоріи „боковыхъ цѣпей“ и его способа опредѣленія силы противодифтерійной сыворотки. Поэтому я считаю необходимымъ остановиться на нихъ нѣсколько подробнѣе. Но прежде, чѣмъ перейти къ нимъ, я долженъ начать съ условныхъ обозначеній, которыми мы будемъ пользоваться въ дальнѣйшемъ изложеніи.

Простой или минимальной смертельной дозой (Т) дифтерійнаго яда Ehrlich называетъ такую, которая при подкожномъ впрыскиваніи убиваетъ всякую безъ исключенія морскую свинку, вѣсомъ въ 250 граммъ, на 4-ый или 5-ый день. Отъ этой дозы особенно чувствительныя животныя могутъ погибать черезъ 36—48 часовъ.

Однократной антитоксической сывороткой по предположенію Behring'a называется такая, которая въ количествѣ 0,1 к. сант. вполне нейтрализуетъ 10 простыхъ смертельныхъ дозъ токсина. 1 куб. сант. такой сыворотки нейтрализуетъ 100 простыхъ смертельныхъ дозъ токсина и заключаетъ въ себѣ одну единицу антитоксина. Итакъ, мы видимъ, что мѣрило для опредѣленія антитоксической дѣйствія сыворотки взято совершенно произвольно, именно за единицу принимается то количество сыворотки, которое нейтрализуетъ при опытахъ на животныхъ 100 смертельныхъ дозъ токсина. Если, слѣдовательно, для нейтрализаціи упомянутого количества токсина потребуется 0,01 к. с. сыворотки, то такая сыворотка въ 100 разъ сильнѣе однократной или содержитъ въ 1 к. с. 100 иммунитетныхъ единицъ антитоксина. Такую сыворотку называютъ 100-кратной. Если для нейтрализаціи той же дозы токсина нужно  $\frac{1}{500}$  к. с. сыворотки, то мы имѣемъ 500-кратную сыворотку и т. д. Для характеристики свойствъ токсина Ehrlich предлагаетъ опредѣлять двѣ дозы его. Первая, которую Ehrlich называетъ  $L_0$  (limes нуль) представляетъ то количество токсина, которое вполне нейтрализуется одной единицей антитоксина, такъ что въ смѣси не остается ни одного свободного элемента ни токсина, ни антитоксина. Эта смѣсь, будучи впрыс-

пуга морской свинки под кожу, не вызывает у нея ни малѣйшихъ болѣзненныхъ явленій ни мѣстныхъ, ни общихъ. Вторая характерная доза дифтерійнаго яда есть та, которая въ смѣси съ 1 единицей антитоксина убиваетъ свинку въ 4—5 дней, т. е. дѣйствуетъ такъ, какъ если бы мы вприсыпали животному простую смертельную дозу токсина. Ее Ehrlich назвалъ  $L_+$  (limes смерть).

Если мы изъ  $L_+$  вычтемъ  $L_0$ , то получимъ разницу (Д), выраженную въ числѣ кубическихъ сантиметровъ и указывающую, сколько нужно прибавить къ  $L_0$  дифтерійнаго яда, чтобы превратить ее въ  $L_+$ .

Каждую изъ этихъ величинъ можно выразить въ количествѣ простыхъ смертельныхъ дозъ, заключающихся въ нихъ. Для этого нужно  $L_+$ ,  $L_0$  и Д раздѣлить на простую смертельную дозу (Т). Если бы дифтерійный ядъ, т. е. бульонъ, на которомъ размножились *дифтерійныя бактерии*, освобожденный отъ тѣлъ бактерий, содержалъ въ себѣ только одно вступающее въ реакцію съ антитоксиномъ тѣло, т. е. одинъ только токсинъ, то  $L_0$  заключала бы въ себѣ 100 простыхъ смертельныхъ дозъ токсина (100 Т), а  $L_+$  на одну смертельную дозу больше, т. е. 101 Т. На самомъ же дѣлѣ, когда Ehrlich подвергъ анализу много дифтерійныхъ ядовъ различнаго приготовления и различной давности храненія, то онъ убѣдился, что это не соответствуетъ истинѣ. Количество простыхъ смертельныхъ дозъ въ  $L_0$  колебалось въ различныхъ ядахъ отъ 20 до 120. А для того, чтобы превратить  $L_0$  въ  $L_+$ , требовалось прибавлять не то количество яда, которое соответствуетъ одной простой смертельной дозѣ, а значительно больше. Такъ, Д только въ одномъ изъ опытовъ Ehrlich'a равнялось 1,7 Т, обыкновенно же достигало 5-10 и даже 28 Т.

Особенно интересно слѣдующее наблюдение Ehrlich'a. Для одного свѣжаго дифтерійнаго яда, приготовленнаго обычнымъ способомъ изъ 22-дневной бульонной дифтерійной культуры, онъ опредѣлилъ  $L_0 = 0,31$  к. с. Простая же смертельная доза этого яда равнялась 0,003 к. с., слѣдовательно,  $L_0$  заключало въ себѣ  $0,31 : 0,003 = 100$  Т. Когда тотъ же ядъ былъ изслѣдованъ Ehrlich'омъ черезъ  $\frac{3}{4}$  года, то токсичность его значительно уменьшилась, такъ что Т сдѣлалась равнымъ 0,009 к. с., т. е. увеличилась въ 3 раза,  $L_0$  по прежнему равнялась 0,31, т. е. осталась безъ перемѣны. Такимъ образомъ,  $\frac{2}{3}$  токсиновъ утеряли свою токсифорную группу и превратились въ токсиды.

Присутствіемъ же токсидовъ въ дифтерійномъ ядѣ объясняется, почему для связыванія равнаго количества антитоксиновъ требуется различное количество токсическихъ единицъ. Мы упоминали уже, что у различныхъ ядовъ  $L_0$  заключала въ себѣ отъ 20—120 простыхъ смертельныхъ дозъ (токсическихъ единицъ). Очевидно, что въ дифтерійномъ бульонѣ, кромѣ токсиновъ, содержится различное количество токсидовъ, обладающихъ той же степенью сродства къ антитоксинамъ, какъ токсины.

Но присутствіемъ токсидовъ еще нельзя объяснить различныя величины для Д у различныхъ ядовъ. Приходится принять, что въ дифтерійномъ ядѣ кромѣ токсиновъ и токсидовъ находятся еще вещества, обладающія меньшимъ сродствомъ къ антитоксинамъ. Ehrlich пришелъ къ заключенію, что эти вещества, названныя имъ „токсонами“, вырабатываются дифтерійными бактеріями независимо отъ токсиновъ и отличаются отъ нихъ, кромѣ меньшаго сродства къ антитоксинамъ, своимъ дѣйствіемъ на животныхъ. Именно, они не убиваютъ животныхъ при явленіяхъ остраго отравленія, а вызываютъ некрозъ на мѣстѣ вприскиванія, исхуданіе и поздніе параличи (на 2—4 недѣлѣ). Мы видѣли, что въ смѣси  $L_0 + I. J. E.$  (иммунитетная единица) нужно прибавить не одну, а нѣсколько Т, чтобы убить животное на 4—5 день. Однако, „зона свободныхъ токсиновъ“, т. е. смѣсь дифтерійнаго яда и антитоксина въ предѣлахъ  $L_+ I. J. E.$  и  $L_0 + I. J. E.$  не индифферентна, а характеризуется вышеуказаннымъ дѣйствіемъ на животныхъ, благодаря присутствію въ ней свободныхъ токсиновъ. Главныя же факты, побудившіе Ehrlich'a отдѣлить токсоны отъ токсидовъ, это—нахожденіе токсиновъ въ самыхъ свѣжихъ дифтерійныхъ культурахъ и неизмѣняемость ихъ количества, несмотря на болѣе или менѣе далеко зашедшее разложеніе токсиновъ.

Чтобы легче уяснить себѣ вліяніе токсиновъ на величину Д и  $L_+$ , мы приведемъ слѣдующій примѣръ (Ehrlich). Допустимъ, что нашъ ядъ состоитъ изъ смѣси равныхъ количествъ единицъ токсина и токсона. Тогда въ  $L_0$ , заключающей въ себѣ 100 единицъ токсина, будетъ находиться еще 100 единицъ токсона. Послѣ прибавленія  $I. J. E.$  антитоксина, мы получаемъ вполне индифферентную смѣсь, насыщая антиоксиномъ все элементы токсина и токсона, такъ что  $L_0 + I. J. E. = 100$  токсиновъ — антитоксидовъ + 100 токсиновъ — антитоксидовъ.

Если къ этой смѣси мы прибавимъ такое количество яда, которое заключаетъ въ себѣ одну смертельную дозу токсина, то, такъ какъ нашъ ядъ наряду съ токсинномъ содержитъ равное количество токсона, мы введемъ вмѣстѣ съ токсинномъ также одну единицу токсона и наша формула выразится слѣдующимъ образомъ: 101 токсинъ — антитоксинъ + 99 токсонъ — антитоксинъ + 1 токсонъ (вытѣсненный токсинномъ изъ соединенія съ антиоксиномъ) + 1 токсонъ (добавленный вмѣстѣ съ токсинномъ).

Далѣе, всякая новая единица токсина, добавленная къ смѣси, въ силу своего большаго сродства къ антиоксину будетъ вытѣснять токсонъ изъ соединенія съ антиоксиномъ и становиться на его мѣсто, подобно тому, какъ болѣе сильная кислота вытѣсняетъ болѣе слабую изъ ея соединенія съ металлами. Свободную единицу токсина мы можемъ получить въ смѣси только послѣ того, какъ весь токсонъ вытѣсненъ изъ его соединенія съ антиоксиномъ, для чего въ данномъ примѣрѣ должно прибавить 101 единицу токсина. Это выразится слѣдующей формулой: 100 токсиновъ — антитоксидовъ (первоначальныхъ) + 100 токсиновъ — антитоксидовъ (прибавленныхъ) + 100 токсиновъ свободныхъ (первоначальныхъ) + 101 токсонъ свободный (прибавленные) + 1 токсинъ свободный (прибавленный), откуда  $L + I. J. E. = 200$  токсиновъ антитоксидовъ + 201 токсонъ свободный + 1 токсинъ свободный. Изъ этого примѣра видно, что чѣмъ больше дифтерійный ядъ содержитъ въ себѣ токсиновъ, тѣмъ больше его нужно прибавить къ  $L_0$ , чтобы вытѣснить токсоны изъ ихъ соединенія съ антиоксинами и полу-



чить одну единицу токена свободную, т. е. чтобы смѣсь могла убить свинку въ 4—5 дней. Отсюда понятна зависимость L+и D отъ содержанія токсиновъ въ дифтерійномъ ядѣ.

Образованія, аналогичныя токсоидамъ, доказаны у различныхъ другихъ веществъ. Такъ, Ehrlich и Sachs обнаружили ихъ у комплекментовъ, С. Коршунъ у ферментовъ, Kraus и Pirquet у преципитиновъ, Eisenberg и Volk у агглютининовъ и пр. Такимъ образомъ, существованіе токсоеидовъ представляется очень распространеннымъ биологическимъ явленіемъ. При разсмотрѣніи ученія Ehrlich'a о строеніи дифтерійнаго яда мы указали, что Ehrlich допускаетъ выдѣленіе бактеріями при своемъ развитіи разнородныхъ ядовъ въ окружающую среду. Такъ, *дифтерійныя бактеріи* вырабатываютъ, кромѣ токсиновъ, еще своеобразный ядъ токсонъ. Это явленіе нужно признать весьма распространеннымъ, на что мы уже имѣли случай указать въ главѣ о токсинахъ. Токсинъ, какъ онъ попадаетъ намъ въ руки, въ видѣ бульона, на которомъ развивались бактеріи, представляется весьма сложнымъ тѣломъ, въ составъ котораго могутъ входить разнообразныя яды, обладающіе различнымъ средствомъ къ антитоксину. Этимъ обстоятельствомъ Ehrlich объясняетъ тѣ явленія, которыя наблюдаются при нейтрализаціи токсиновъ антитоксинами. Однако, толкованіе Ehrlich'a встрѣтило возраженіе со стороны выдающагося физиолога-химика Arrhenius'a. Последній на основаніи своихъ многочисленныхъ изслѣдованій утверждаетъ, что реакція между токсиномъ и антитоксиномъ протекаетъ такъ, какъ это установлено для тѣлъ, обладающихъ слабымъ химическимъ средствомъ, напр., борной кислоты и амміака.

Въ такихъ случаяхъ, какъ извѣстно, не наступаетъ полной нейтрализаціи и подъ конецъ устанавливается извѣстнаго рода равновѣсіе, когда наряду съ образовавшимся новымъ соединеніемъ существуютъ въ свободномъ состояніи оба реагирующія вещества. Слѣдовательно, въ смѣси токена съ антитоксиномъ, даже если имъ дано достаточно времени для возможно полнаго соединенія, всегда остаются по Arrhenius'у свободными части токена и антитоксина. Это дѣйствительно удалось доказать Arrhenius'у и другимъ авторамъ (Eisenberg и Volk), для агглютининовъ, преципитиновъ, тетанолизина и пр. Если реакція протекаетъ *неполно*, то устанавливается химическое равновѣсіе, и таковое должно измѣняться при всякомъ измѣненіи условій, прежде всего при измѣненіи температуры и концентраціи реагирующихъ веществъ. Именно, съ повышеніемъ температуры диссоціація усиливается. Это было доказано для нѣкоторыхъ агглютининовъ, а также для соединенія гемолизинновъ съ красными кровяными тѣльцами.

Я не буду останавливаться на изложеніи очень интереснаго спора школы Ehrlich'a со сторонниками Arrhenius'a, такъ какъ для этого по-

требовалась бы особая глава. Ограничусь только замѣчаніемъ, что Arrhenius'у не удалось лишить ученіе Ehrlich'a о токсинахъ почвы и свести все явленія, наблюдаемыя при реакціи между антигенами и антитѣлами, на законы физико-химіи. Эта интересная и трудная область нуждается еще въ дальнѣйшей разработкѣ.

Прежде, содержаніе антитоксина въ **антидифтерійной сывороткѣ** опредѣлялось слѣдующимъ образомъ. Опытами на морскихъ свинкахъ опредѣлялось количество дифтерійнаго токена, убивающее животное на 4—5 день. Эта простая смертельная доза яда удешевлялась и отыскивалось то количество испытуемой сыворотки, которое какъ разъ достаточно, чтобы вполне нейтрализовать данное количество токена (т. е. 10-кратную смертельную дозу его). Если такую смѣсь токена и сыворотки выпрыснуть морской свинкѣ подъ кожу, то на мѣстѣ выпрыскиванія не должно получиться ни малѣйшаго инфильтрата. Этотъ, такъ называемый, старый способъ Ehrlich'a „на отекъ“ былъ недостаточно объективенъ, такъ какъ не всегда можно было съ точностью рѣшить, имѣется ли въ данномъ случаѣ ничтожный инфильтратъ, или его нѣтъ. Во-вторыхъ, результаты опыта получались неодинаковыми, смотря по тому, попадала ли смѣсь при выпрыскиваніи строго подъ кожу, или же подъ фасцію или въ мышцу. Наиболее чувствительна къ токсину подкожная клѣтчатка, менѣе чувствительны мышцы. Кромѣ того, какъ это было упомянуто выше, ядовитость токена для животныхъ и его способность связывать антитоксинъ не всегда идутъ строго параллельно. Поэтому, являлось опасеніе, что, если взять за единицу сравненія 10-кратную смертельную дозу, то разные токсины потребуютъ для своей нейтрализаціи разное количество сыворотки; слѣдовательно, при испытаніи одной и той же сыворотки помощью различныхъ токсиновъ могутъ получиться разные результаты. Все это побудило Ehrlich'a заняться усовершенствованіемъ способа опредѣленія силы противодифтерійной сыворотки.

Прежде всего нужно было позаботиться о сохраненіи постоянства единицы для измѣренія антитоксической силы сыворотки. Если одинъ токсинъ былъ израсходованъ, то второй токсинъ устанавливался по одной своей функціи—ядовитости для животныхъ, другая же его функція—способность связывать антитоксинъ—оставлялась безъ вниманія. Взять же одинъ какой либо токсинъ, какъ единицу измѣренія, чтобы къ нему подгонять другіе токсины, невозможно, такъ какъ токсинъ съ теченіемъ времени ослабѣваетъ, слѣдовательно, его нельзя сохранять неопредѣленно долгое время. Ehrlich нашелъ слѣдующій выходъ изъ этого положенія. Онъ точно опредѣлилъ количество иммунитетныхъ единицъ въ сывороткѣ по имѣвшемуся въ его лабораторіи токсину, высушилъ эту сыворотку въ вакуумъ-аппаратѣ при низкой температурѣ и сталъ сохранять ее въ особомъ аппаратѣ.

Въ одномъ колѣнѣ аппарата (рис. 70) находится сухая сыворотка, въ другомъ фосфорный ангидридъ. Черезъ отвѣтвление трубочки *a* выкачивается воздухъ, затѣмъ оно запаивается.

Такимъ образомъ, сухая сыворотка находится въ безвоздушномъ пространствѣ, фосфорный же ангидридъ удаляетъ изъ нея послѣдніе слѣды влаги.

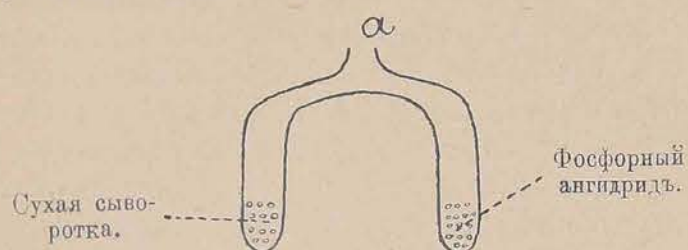


Рис. 70.

Если такой аппаратъ хранить въ темномъ и прохладномъ мѣстѣ, то содержаніе антитоксина въ сывороткѣ сохраняется неопредѣленно долгое время.

Эта сыворотка называется Standardserum и служитъ для того, чтобы по ней устанавливать новые токсины, или время отъ времени проверять старые. Дѣлается это такъ. Допустимъ, что въ томъ количествѣ сыворотки, которое находится въ аппаратѣ, содержится 1000 имунит. единицъ. Если его растворить въ 100 к. с. жидкости (для раствора Ehrlich беретъ смѣсь изъ равныхъ частей глицерина и 10% поваренной соли), то въ 1 к. с. такого раствора будетъ заключаться 10 имунит. единицъ. Въ такомъ видѣ Standardserum разсылается во все лабораторіи міра. Намъ остается взять 1 к. с. этого раствора и къ нему прибавить 9 к. с. физиологическаго (0,85%) раствора поваренной соли; тогда мы имѣемъ 1 имунит. единицу антитоксина въ 1 к. с. жидкости. Теперь мы подыскиваемъ такое количество токсина, которое въ смѣси съ 1 имунит. единицей убиваетъ морскую свинку въсомъ въ въ 250 гр. на 4—5 дней, другими словами, мы опредѣляемъ L+ дозу токсина. Найденная такимъ образомъ доза токсина служитъ въ свою очередь для опредѣленія антитоксической силы неизвѣстной сыворотки. Понятно, что то количество испытуемой сыворотки, которое въ смѣси съ этой дозой токсина убьетъ свинку на 4—5 день, будетъ заключать въ себѣ также 1 имунит. единицу. Если для этого нужно  $\frac{1}{100}$  к. с. сыворотки, то въ 1 к. с. ея будетъ содержаться 100 имунит. единицъ антитоксина, если  $\frac{1}{250}$ , то 250 имунит. единицъ антитоксина и т. д. Способъ этотъ отличается большой точностью, давая лишь 2% ошибки. Кроме того онъ объективенъ, такъ какъ показателемъ является выживание или смерть животного. Въ силу этого онъ теперь принятъ всеми лабораторіями. Но для того, чтобы получить точные результаты, необходимо работать съ извѣстными предосторожностями. Поэтому, на съѣздѣ русскихъ бактериологовъ въ Москвѣ въ 1905 году по предложенію съѣзда была выработана С. Коршунѣмъ инструкция, принятая за руководство почти всеми русскими лабораторіями.

Кромѣ Ehrlich'овскаго способа опредѣленія силы противодифтерійной сыворотки по содержанію въ ней антитоксиновъ, во Франціи употребляется способъ Roux, который состоитъ въ опредѣленіи предохранительнаго и лечебнаго дѣйствія сыворотки. Способъ Roux заключается въ томъ, что одному животному впрыскиваютъ антитоксическую сыворотку за 12 час. до впрыскиванія токсина (опредѣленіе предохранительнаго дѣйствія), а другому сначала впрыскиваютъ токсинъ, а затѣмъ черезъ 6 час. антитоксическую сыворотку (опредѣленіе лечебнаго дѣйствія сыворотки). При этомъ Roux исходилъ изъ мысли, что лечебное дѣйствіе сыворотки и содержаніе въ ней единицъ антитоксина, опредѣленное путемъ смѣшенія сыворотки и токсина въ пробиркѣ, не идутъ между собою параллельно. Gruveilhier, ученикъ Roux, представилъ этому экспериментальное доказательство. Marx, однако, на основаніи своихъ обстоятельныхъ изслѣдованій пришелъ къ обратному заключенію о полномъ соответствіи между лечебнымъ дѣйствіемъ сыворотки и содержаніемъ въ ней единицъ антитоксина. Къ такому же выводу пришелъ и Belfanti.

Въ послѣднее время Kraus и Schwoner вновь подвергли сомнѣнію результатъ опытовъ Marx'a и Belfanti. Но Berghaus на громадномъ числѣ животныхъ показалъ, что въ опытахъ Kraus и Schwoner заключались ошибки при опредѣленіи содержанія антитоксина въ сывороткѣ. Berghaus снова подтвердилъ правильность воззрѣнія Ehrlich'a, такъ что въ настоящее время можно считать вполне установленнымъ, что иммунизирующій и лечебный эффектъ противодифтерійной сыворотки прямо пропорционаленъ содержанію въ ней имунитет. единицъ.

**Противостолбнячная антитоксическая сыворотка.** Кроме противодифтерійной сыворотки нашла практическое примѣненіе противостолбнячная сыворотка, приготовляемая посредствомъ иммунизации лошадей столбнячнымъ токсиномъ. Удастся получить сыворотку весьма богатую антитоксинами. Но лечебный эффектъ ея стоитъ гораздо ниже, чѣмъ противодифтерійной сыворотки. Это легко объясняется тѣмъ, что къ леченію столбняка приступаютъ поздно, когда обнаружилась явленія пораженія центральной нервной системы. Въ это время токсинъ успѣлъ уже вступить въ соединеніе съ важными для жизни органами—нервными клетками, и это соединеніе настолько прочно, что его удастся разрушить лишь съ большимъ трудомъ громадными количествами антитоксина. При леченіи дифтеріи мы находимся въ лучшихъ условіяхъ, такъ какъ здѣсь обращаются къ сывороткѣ въ то время, когда процессъ остается еще главнымъ образомъ мѣстнымъ, и отравленіе нервной системы не зашло еще очень далеко. Лечебное достоинство противостолбнячной сыворотки опредѣляется, подобно противодифтерійной, опытами на животныхъ, получа-

ющихъ смѣсь токсина и антитоксической сыворотки. Опытными животными служатъ бѣлыя мыши. За единицу токсина принимается такое количество его, которое убиваетъ 4 миллиона бѣлыхъ мышей, вѣсомъ по 10 гр. каждая. Единицей антитоксина называется количество сыворотки, потребное для нейтрализаціи единицы токсина. Въ Германіи принято принимать за лечебную дозу 100 единицъ антитоксина и за предохранительную 20 единицъ антитоксина.

**Противодизентерійная сыворотка** готовится посредствомъ иммунизации лошадей токсинами и культурами дизентеріи. Она содержитъ уже гораздо меньше антитоксина, чѣмъ противодифтерійная и противостолбнячная сыворотки, и наряду съ антитоксиномъ содержитъ также вещества, дѣйствующія непосредственно на *дизентерійныя* *бациллы* (бактерицидныя вещества, агглютинины, опсонины и пр.). Эта сыворотка несомнѣнно обладаетъ лечебнымъ дѣйствіемъ, что подтверждается многочисленными клиническими наблюденіями во всѣхъ странахъ свѣта. При этомъ мы, конечно, должны имѣть въ виду бациллярную форму дизентеріи, а не амѣбную.

Лечебное достоинство противодизентерійной сыворотки опредѣляется также по ея антитоксическому дѣйствію при смѣшеніи ея съ дизентерійнымъ токсиномъ. Для опытовъ пользуются кроликами. Kolle, однако, считаетъ этихъ животныхъ мало подходящими, вследствие того, что у отдѣльныхъ индивидуумовъ наблюдаются чрезвычайныя колебанія чувствительности по отношенію къ дизентерійному токсину. Поэтому Kolle предлагаетъ пользоваться бѣлыми мышами. Мы должны признать, что методъ опредѣленія лечебнаго достоинства противодизентерійной сыворотки еще недостаточно разработанъ.

Кромѣ бактериіныхъ антитоксическихъ сыворотокъ нашла практическое примѣненіе еще **сыворотка Calmette'a** противъ з м ѣ и н а г о я д а.

Далѣе мы увидимъ, что при иммунизации животныхъ тѣлами бактериі получаютъ сыворотки, которыя убиваютъ бактериі, растворяя ихъ, но не нейтрализуютъ эндотоксиновъ, освобождающихся при раствореніи тѣлъ бактериі: такія сыворотки, напр. тифозная и холерная, обладаютъ лишь предохранительнымъ дѣйствіемъ, но совершенно лишены лечебнаго эффекта.

Совершенно обособленное положеніе среди другихъ сыворотокъ занимаетъ **противострептококковая** (поливалентная, скарлатинозная и пр.), нашедшая довольно широкое примѣненіе съ лечебной цѣлью. Она не антитоксична и почти не бактерицидна, а дѣйствуетъ, повидимому, при помощи опсонинновъ, которые она содержитъ въ значительномъ количествѣ.

### Происхожденіе антитоксиновъ.

До сихъ поръ не удалось превратить токсины въ антитоксины безъ участія организма животного. Утвержденіе Emmerich'a и Löw'a стоитъ въ этомъ отношеніи особнякомъ и не находитъ себѣ подтвержденія въ работахъ другихъ изслѣдователей.

Эти авторы высказали мысль, что антитѣла суть не что иное, какъ бактериолитическіе энзимы, вырабатываемые соответственными бактериіями. Такъ, *bac. pyocyaneus* при ростѣ на подходящей питательной средѣ вырабатываетъ энзимъ-пѣцианазу, который при достаточномъ накопленіи растворяетъ бациллы, выдѣлившия его. То же самое относится и къ другимъ бактериіямъ: *вибрионъ холеры* вырабатываетъ холеразу, *тифозный бацилла* — тифазу и т. д. Эти специфическіе продукты бактериі, получившіе общее названіе „нуклеазы“, могутъ соединяться съ бѣлками и давать съ послѣдними соединенія, не проходящія черезъ животныя перепонки, поэтому долго циркулирующія въ крови и постепенно накапливающіяся въ организмѣ животного. Соединеніе нуклеазы съ бѣлками Emmerich и Löw называютъ бактериіными нуклео-иммунъ-протеидинами, которые они отождествляютъ съ антитѣлами. Въ нихъ они видятъ главное орудіе защиты организма противъ инфекции. По заявленію авторовъ, имъ удалось искусственно приготовить такія тѣла, приведя въ соприкосновеніе въ пробиркѣ свои бактериолитическіе энзимы съ мелко растертыми паренхиматозными органами или кровяной сывороткой. Повторяю, что утвержденіе Emmerich'a и Löw'a остается до сихъ поръ мало подтвержденной гипотезой и не нашла себѣ сторонниковъ.

Васнеръ является горячимъ сторонникомъ того взгляда, что антитѣла суть продукты превращенія въ организмѣ антигеновъ подѣ влияніемъ жизнеспособности организма. Отчасти, хотя въ нѣсколько измененномъ видѣ, раздѣляютъ тотъ же взглядъ Мечниковъ и Guber.

Въ противоположность этому мнѣнію, Behring и P. Ehrlich придерживаются взгляда, что антитѣла продуцируются самимъ организмомъ. Антигены даютъ только толчокъ организму для выработки антитѣла. Какимъ образомъ это можетъ происходить, мы рассмотримъ ниже при изложеніи теоріи боковыхъ цѣпей Ehrlich'a. Теперь же посмотримъ, какая изъ упомянутыхъ гипотезъ имѣетъ за собой болѣе основаній.

Какъ извѣстно, различаютъ иммунитетъ активный и пассивный. Первый получается въ томъ случаѣ, если животному одинъ или нѣсколько разъ вводятъ тѣмъ или инымъ путемъ (въ кровь, подѣ кожу, въ полость брюха и т. д.) возбудителей болѣзни или ихъ продукты. Такого рода иммунитетъ, между прочимъ, отличается продолжительностью. Второй, пассивный иммунитетъ, получается, если животному вводится кровяная сыворотка другого животного, предва-

рительно иммунизированнаго. Въ послѣднемъ случаѣ организмъ получаетъ защитительныя вещества въ готовомъ видѣ, не участвуя самъ въ ихъ выработкѣ. Пассивный иммунитетъ гораздо менѣе продолжителенъ и отличается многими существенными признаками отъ иммунитета активнаго. Такой разницы не существовало бы, если бы антитѣла являлись просто продуктами превращенія антигеновъ. Далѣе, понятно, что въ послѣднемъ случаѣ необходимо существовало бы прямое соотвѣтствіе между количествомъ введеннаго въ организмъ антигена и количествомъ образовавшагося антитѣла. Во всякомъ случаѣ, количество образовавшагося антитѣла не могло бы превышать количество введеннаго антигена. Однако, еще Кноггъ показалъ, что лошадь производитъ столько антитоксина, что послѣдняго хватаетъ для нейтрализаціи количества тетаническаго токсина, превышающаго въ 100,000 разъ то, которое получило животное. То же самое было показано Kolle и Friedbergerомъ при иммунизациіи животныхъ тѣлами бактерий. С. Коршунъ показалъ, что количество образовавшагося дифтерійнаго антитоксина не находится въ прямомъ отношеніи къ количеству впрыснутаго токсина и зависитъ отъ способа введенія токсина животному. В. Недригайловъ и Г. Острянинъ показали, что можно достигнуть лучшихъ результатовъ, если впрыскивать токсинъ не въ одно, а въ нѣсколько мѣстъ подъ кожу. Интересны опыты Roux и Vaillard'a, изъ которыхъ видно, что у лошади, иммунизированной къ тетаническому токсину, можно взять въ теченіе нѣсколькихъ дней всю кровь соотвѣтственно вычисленному объему, и тѣмъ не менѣе содержаніе антитоксина въ крови нарастаетъ безъ новаго впрыскиванія токсина и постепенно почти достигаетъ прежняго количества. Особенно же быстро увеличивается количество антитоксина въ крови, если вслѣдъ за кровопусканіемъ сдѣлать однократное впрыскиваніе токсина. Въ томъ же смыслѣ нужно толковать наблюденія, что вещества, повышающія секреторную функцію клетокъ, напримѣръ пилокарпинъ, увеличиваютъ количество антитѣлъ въ крови животнаго (Salomonsen и Madsen; Dieudonné).

#### Теорія боковыхъ цѣпей.

Въ предыдущемъ изложеніи мы показали, что рецепторы и антитоксины по существу равнозначущи и могутъ замѣнять другъ друга при связываніи токсиновъ. Отсюда Ehrlich логически заключилъ, что рецепторы и антитоксины должны обладать одинаковой атомной группой тождественно построенной, которая приходится, по фигуральному выраженію E. Fischer'a, къ гаптоформной группѣ токсиновъ, какъ ключъ къ замку. Это выраженіе нужно понимать въ химическомъ смыслѣ, что между рецепторомъ и антитѣлами съ одной стороны и гаптоформной группой токсиновъ (антигеновъ) съ другой стороны существуетъ

максимальное химическое сродство, обуславливающее специфическую реакцію между этими тѣлами.

Въ основу теоріи P. Ehrlich'a (Seitenkettentheorie), объясняющей образованіе антитѣлъ въ организмѣ животнаго, положено допущеніе, что та же гаптоформная группа антигена, которая реагируетъ съ рецепторомъ и антитѣломъ, является также факторомъ, обуславливающимъ образованіе антитѣла.

Впервые Ehrlich показалъ это по отношенію къ токсинамъ, отдѣливъ токсическую функцію ихъ отъ способности связывать антитоксинъ и давать толчокъ къ образованію антитоксиновъ въ организмѣ животнаго. Онъ показалъ, что иммунизацию можно съ успѣхомъ вести токсинами, т. е. токсинами, которые лишены своей токсифорной группы. Впослѣдствіи правильность заключенія Ehrlich'a была подтверждена тѣмъ обстоятельствомъ, что антитѣла были получены съ помощью веществъ, совершенно лишенныхъ ядовитаго дѣйствія. Такъ, напр., если кролику повторно впрыскивать подъ кожу или въ вену коровье молоко, то кровяная сыворотка его при смѣшеніи съ сывороткой коровьяго молока даетъ специфическіе осадки „преципитины“, которые она не даетъ ни съ какимъ другимъ молокомъ (козы, лошади, человѣка и пр.). Если впрыскивать животному растворъ яичнаго бѣлка курицы, то получается специфическая „преципитирующая“ сыворотка для куринаго же бѣлка; если впрыскивать лошадиную кровяную сыворотку, то получается преципитирующая сыворотка для раствора сыворотки лошади и т. д.

Мы видѣли, что токсины и пр. антигены присоединяются къ протоплазмѣ при помощи своей гаптоформной группы. Понятно, поэтому, что послѣдняя группа должна принимать участіе при образованіи антитѣлъ. Если гаптоформная группа будетъ занята вслѣдствіе предварительнаго присоединенія къ ней антитѣла, то такой антигенъ уже не можетъ при своемъ введеніи въ организмъ животнаго вызывать образованіе антитѣлъ. Если, напр., приготовить совершенно нейтральную смѣсь дифтерійнаго токсина и антитоксина, то попытки получить съ ея помощью антитоксинъ остаются совершенно безрезультатными. Это служитъ лучшимъ доказательствомъ, что образованіе антитѣлъ происходитъ при непремѣнномъ участіи гаптоформной, а не какой либо другой группы антигеновъ. Если это доказано, то отсюда вытекаетъ другое положеніе теоріи Ehrlich'a, что рецепторы и антитѣла стоятъ въ тѣсной генетической связи между собою.

Ehrlich представляетъ себѣ процессъ иммунизациіи слѣдующимъ образомъ. При впрыскиваніи животному токсина, послѣдній при помощи своей гаптоформной группы соединяется съ рецепторами протоплазмы.

Эти рецепторы, какъ мы уже имѣли случай говорить выше, по Ehrlich'у, въ нормальныхъ условіяхъ исполняютъ функцію питательныхъ органовъ протоплазмы, присоединяя къ послѣдней вещества, ассимилируемая ею. Токсинъ не принадлежитъ къ ассимилируемымъ веществамъ и имѣетъ съ ними только случайную общность—одинаковую гаптофорную группу, обладающую средствомъ къ рецепторамъ.

Благодаря этому рецепторы, занятые токсинами или другими антигенами, фактически выпадаютъ для питательной функціи протоплазмы. Послѣдняя лишается „питательныхъ“ рецепторовъ и стремится регенерировать ихъ, чтобы возстановить свое физиологическое равновѣсіе. Такая регенерация утраченныхъ элементовъ имѣетъ общее биологическое значеніе въ живомъ организмѣ. Путемъ регенерации пополняются утраченныя клеточныя образованія и даже части органовъ. Но по закону Weigert'a регенерация всегда сопровождается производствомъ утраченныхъ элементовъ въ избыточномъ количествѣ. Получается своего рода гиперпродукція. По Ehrlich'у, гиперпродукція бываетъ и при возстановленіи рецепторовъ, замѣщенныхъ антигенами. Если мы будемъ систематически вводить животному токсины, и такимъ образомъ систематически замѣщать рецепторы, то всякій разъ будетъ даваться толчокъ къ избыточной регенерации. Въ концѣ концовъ наступаетъ такое перепроизводство рецепторовъ, что послѣдніе теряютъ связь съ протоплазмой, отщепляются отъ нея и появляются въ свободномъ состояніи въ крови.

Свободные рецепторы, циркулирующіе въ крови и сокахъ организма, суть не что иное, какъ антитѣла.

Итакъ, процессъ иммунизации ведетъ къ секретіи протоплазмой свободныхъ рецепторовъ. Такъ какъ побудительной причиной образованія свободныхъ рецепторовъ служитъ дефектъ послѣднихъ, то понятно, что образуются только строго опредѣленныя группировки атомовъ, т. е. тѣ, которыя были изъяты изъ функціи протоплазмы благодаря воздѣйствію на нее антигеновъ. Отсюда вытекаетъ строгая специфичность образовавшихся антитѣлъ по отношенію къ антигенамъ, виновникамъ ихъ образованія.

Мы видѣли выше, сколь громадное значеніе имѣютъ дистрибутивные моменты при фармакодинамическомъ и токсикологическомъ дѣйствіи различныхъ веществъ. При накопленіи свободныхъ рецепторовъ въ крови происходитъ чрезвычайно благоприятный эффектъ для воспримчиваго къ токсину организма. Раньше рецепторы находились главнымъ образомъ и даже иногда исключительно въ важныхъ для жизни органахъ, напр., въ центральной нервной системѣ. Благодаря этому токсинъ накапливаясь здѣсь, вступалъ въ соединеніе съ нервными клетками и посредствомъ своей токсифорной группы развивалъ губительное дѣйствіе. Теперь токсинъ улавливается и нейтрализуется при помощи свободныхъ рецепторовъ въ крови, на мѣстѣ

высѣкиванія въ подкожной клетчаткѣ, вообще повсюду въ организмѣ такъ какъ рецепторы разносятся повсюду кровянымъ токомъ, лимфой и пр. Р. Ehrlich допускаетъ, что свободные рецепторы обладаютъ большимъ химическимъ средствомъ къ токсинамъ, чѣмъ рецепторы прикрѣпленные къ протоплазмѣ.

Поэтому, защитительная роль рецепторовъ, плавающихъ въ крови, т. е. антитоксиновъ, еще болѣе увеличивается. Но подобное усиленіе средства рецепторовъ къ антигенамъ при отдѣленіи ихъ отъ протоплазмы не имѣетъ характера общаго закона и, по Ehrlich'у, въ этомъ отношеніи возможны значительныя колебанія.

Допустимы еще двѣ возможности при процессѣ иммунизации. Во-первыхъ, рецепторы размножаются въ тканяхъ, не имѣющихъ важнаго значенія для жизни, напр. въ промежуточной ткани или въ подкожной клетчаткѣ, удерживая при этомъ связь съ протоплазмой и не появляясь въ свободномъ состояніи въ сокахъ организма. Въ такомъ случаѣ кровь животного не обладаетъ антитоксическими свойствами, но животное становится нечувствительнымъ къ токсину. Это явленіе описано Vaillard'омъ, который показалъ, что кроликовъ можно приучить переносить большія количества тетаническаго токсина въ то время, какъ ихъ кровь почти не содержитъ антитоксина. То же самое хорошо извѣстно изъ практики иммунизации лошадей къ дифтерійному токсину, именно нерѣдко наблюдаютъ (Коршунъ), что лошадь переноситъ громадныя количества токсина, а ея сыворотка почти не обладаетъ антитоксическими свойствами.

Во-вторыхъ, рецепторы могутъ размножаться при иммунизации въ чувствительныхъ къ ихъ дѣйствию органахъ, напр. въ нервныхъ клеткахъ, и при этомъ остаются съ ними въ тѣсной связи. Въ результатѣ получается увеличенная чувствительность животного къ яду.

Понятно, что, несмотря на накопленіе антитоксиновъ въ крови, клетки, носительницы рецепторовъ, могутъ оставаться въ прежней мѣрѣ чувствительными къ токсину, или даже сдѣлаться еще болѣе чувствительными, если число рецепторовъ или ихъ средство къ токсину во время иммунизации возросло. Съ другой стороны, можетъ наблюдаться явленіе, получившее въ нѣмецкой литературѣ названіе „Receptorenschwund“, т. е. исчезновеніе рецепторовъ. Въ послѣднемъ случаѣ клетка теряетъ свою чувствительность къ токсину вслѣдствіе замѣщенія антигеномъ ея рецепторовъ или вслѣдствіе пониженія средства рецепторовъ къ антигену. При отсутствіи регенерации рецепторовъ животное становится нечувствительнымъ къ токсину, но накопленія антитоксиновъ въ крови не наблюдается.

Теорія боковыхъ цѣпей Ehrlich'a допускаетъ, что антитѣла производятся клетками и что способность регенерации утраченныхъ боковыхъ цѣпей (рецепторовъ) зависитъ отъ строенія протоплазмы. Но она оставляетъ вопросомъ открытымъ относительно мѣста образованія анти-

токсина. Последніе могут образоваться, какъ въ органахъ чувствительныхъ къ токсину, такъ и въ тканяхъ и органахъ, относящихся индифферентно къ дѣйствию токсифорной группы молекулы токсина. Весьма возможно, что, кромѣ наличности въ организмѣ рецепторовъ, подходящихъ къ гаптофорной группѣ антигена, при иммунизации играютъ существенную роль еще другіе неизвѣстные факторы, необходимые для появленія въ крови большого количества свободныхъ рецепторовъ. За это, напр., говоритъ общеизвѣстный фактъ, что успѣшная иммунизация должна сопровождаться нѣкоторой общей реакціей со стороны организма.

Вопросу о мѣстѣ образованія антитѣлъ посвящены работы многихъ авторовъ. Но этотъ вопросъ до сихъ поръ остается открытымъ. Есть рядъ указаній, что антитѣла образуются въ кроветворныхъ органахъ (Pfeiffer und Marx, Deutsch). Опыты съ иммунизацией животныхъ, лишенныхъ селезенки, показали, что селезенка не играетъ исключительной роли при образованіи антитѣлъ. Мечниковъ приписываетъ лейкоцитамъ важную роль при выработкѣ антитѣлъ. Онъ утверждаетъ, что антитѣла образуются внутри лейкоцитовъ изъ антигеновъ, захваченныхъ лейкоцитами, а затѣмъ выдѣляются послѣдними на подобіе секрета.

Не одни только чувствительныя къ токсину животныя способны вырабатывать антитоксинъ, что вполне согласно съ ученіемъ Ehrlich'a о распредѣленіи рецепторовъ въ организмѣ животныхъ. Нѣтъ надобности, чтобы рецепторы непременно помѣщались въ органахъ чувствительныхъ къ токсину. Необходимо только, чтобы они вообще имѣлись въ организмѣ. Въ этомъ отношеніи чрезвычайно интересны опыты Мечникова. Онъ показалъ, что какъ черепаха, такъ и аллигаторъ нечувствительны къ тетаническому токсину. Но въ крови черепахи токсинъ циркулируетъ долгое время въ свободномъ состояніи, а изъ крови аллигатора онъ исчезаетъ очень быстро. Слѣдовательно, согласно ученію Ehrlich'a, черепаха не имѣетъ рецепторовъ для тетаническаго токсина, а аллигаторъ обладаетъ такими, но, очевидно, они находятся въ нечувствительныхъ къ токсину органахъ. Соответственно этому черепаха не вырабатываетъ антитоксина, а аллигаторъ ихъ производитъ. Такъ же куры, нечувствительныя къ тетаническому яду, но связывающія его, вырабатываютъ соответствующій антитоксинъ (Vaillard); морскія свинки, кровяныя тѣльца которыхъ нечувствительны къ арахнолизину, вырабатываютъ антиарахнолизинъ (Sachs) и пр.

Важнымъ фактомъ, подтверждающимъ взглядъ Ehrlich'a на антитѣла, какъ на нормальную составную часть протоплазмы, представляется намъ находеніе антитѣлъ въ крови нормальныхъ животныхъ, не приходившихъ въ соприкосновеніе съ антигеномъ. Такъ, Meade, Balton, Cobbett обнаружили дифтерійный антитоксинъ въ крови

нормальныхъ лошадей; v. Dungern нашелъ, что нормальная кровяная сыворотка кроликовъ обладаетъ способностью нейтрализовать ядъ *Asterius glacialis*, имѣющей гемолитическое и спермотоксическое дѣйствіе; Ehrlich нашелъ антитетанолизинъ въ нормальной кровяной сывороткѣ лошади, Neisser и Wechsberg обнаружили антистафилолизинъ въ сывороткѣ лошадей и нѣкоторыхъ другихъ животныхъ. Hammarsten, а затѣмъ Røden открыли и изучили свойство нормальной лошадиной сыворотки задерживать створаживающее дѣйствіе сычужнаго фермента. Позже въ той же сывороткѣ былъ найденъ цѣлый рядъ другихъ антиферментовъ.

Я не имѣю въ виду приводить здѣсь всю литературу даннаго вопроса. Но и этихъ примѣровъ достаточно, чтобы согласиться съ Ehrlich'омъ, что въ организмѣ, resp., въ его клѣткахъ, должны находиться группы, аналогичныя специфическимъ гаптофорнымъ группамъ антитѣлъ.

#### Антиферменты.

Еще Roux и Yersin указывали на то, что между ферментами и токсинами существуетъ большая аналогія. Какъ токсины, такъ и ферменты суть продукты живыхъ клѣтокъ и дѣйствуютъ въ безконечно малыхъ количествахъ; оба они имѣютъ сложное молекулярное строеніе, по всей вѣроятности, принадлежатъ къ бѣлковымъ или сходнымъ съ бѣлками веществамъ; оба очень чувствительны къ дѣйствию кислотъ и щелочей и легко разрушаются подъ влияніемъ свѣта и высокой температуры. Что касается способа дѣйствія ферментовъ, то въ этомъ отношеніи чрезвычайно интересны опыты E. Fischer'a, который показалъ, что для дѣйствія фермента на опредѣленное тѣло необходимо присутствіе въ послѣднемъ особой атомной группы. Поэтому, ферменты могутъ разлагать тѣла различной структуры, если въ таковыхъ имѣется для этого опредѣленная, общая имъ атомная группа. Эта послѣдняя, по образному выраженію E. Fischer'a, представляетъ изъ себя какъ бы замокъ, къ которому приходится ключъ-ферментъ. Слѣдовательно, между представленіемъ E. Fischer'a о дѣйствиіи ферментовъ и теоріей P. Ehrlich'a о дѣйствиіи токсиновъ существуетъ полная аналогія. Представляется весьма заманчивымъ, говорилъ Oppenheim, распространить теорію Ehrlich'a на дѣйствіе ферментовъ. Для этого нужно было бы только принять, что ферментъ, подобно токсину, имѣетъ гаптофорную группу, при помощи которой онъ соединяется съ опредѣленной атомной группой (рецепторомъ) субстрата, и, кромѣ того, другую группу — «диморфную», которая подобно «токсифорной» является носителемъ специфическаго дѣйствія ферментовъ. Какъ скоро ферментъ при помощи своей гаптофорной группы пришелъ въ близкое соприкосновеніе съ субстратомъ, онъ начинаетъ развивать свое специфическое дѣйствіе.

Но какъ въ объектѣ дѣйствія, такъ и въ способѣ дѣйствія существуетъ крупная разница между токсинами и ферментами. Токсины дѣйствуютъ на чрезвычайно сложную живую молекулу, предметомъ же дѣйствія ферментовъ являются сравнительно простыя тѣла. Кромѣ того, количество токсина, развивающаго опредѣленное дѣйствіе, пропорціонально массамъ живой матеріи, на которую онъ дѣйствуетъ, причемъ токсинъ расходуется и исчезаетъ по мѣрѣ обнаруженія своего дѣйствія. Ферменты же имѣютъ свойства катализаторовъ, участвуя въ реакціи, но не расходуясь сами, почему они могутъ вызывать характерныя измѣненія

въ малыхъ количествахъ субстрата. Тѣмъ не менѣе, аналогію между токсинами и энзимами вполне дозволительно проводить, поскольку и тѣ и другіе должны обладать определенной гаптофорной группой, чтобы имѣть доступъ къ объекту своего дѣйствія. Выразительницы же специфической функции — „токсофорная“ и „цимофорная“ группы могутъ существенно отличаться между собой по способу своего дѣйствія\*). Кроме того, известны факты, когда энзимы вступаютъ въ прочное соединеніе съ объектомъ своего дѣйствія. Такъ свѣжій фибринъ настолько прочно связываетъ многіе ферменты (пепсинъ, папаинъ, трипсинъ), что ихъ невозможно отдѣлить отъ фибрина простымъ вымываніемъ.

Если допустить, что энзимы обладаютъ гаптофорными группами, при помощи которыхъ они соединяются съ рецепторами субстрата, то нужно ждать, что энзимы, обладая сложнымъ строеніемъ, обладаютъ свойствами антигеновъ. Другими словами, если мы будемъ иммунизировать животныхъ, вводя имъ повторно энзимы, то мы должны получить образованіе антиэнзимовъ (антиферментовъ). Для этого нужно только, чтобы гаптофорныя группы ферментовъ нашли себѣ подходящіе рецепторы въ живой протоплазмѣ. Дѣйствительно, попытки, направленные въ эту сторону, увѣнчались успѣхомъ. Изъ антиферментовъ, полученныхъ путемъ иммунизации, известны слѣдующіе: антилиназа, приготовленная Schüzze, Bertarelli и Braun, антиэмульсинъ Hildebrandta, антипепсинъ H. Sachs'a, полученный имъ при иммунизации гусей; антилябъ Morgeroth'a; бактериальная антипротеаза V. Dungen'a противъ дрожжевыхъ эндотриптазъ, антифибринферментъ (Bordet и Gengou). Антиферменты до такой степени специфичны, что полученные путемъ иммунизации животными ферментами (напр., сычужный ферментъ свиньи), не дѣйствуютъ противъ энзимовъ растительнаго происхожденія (цинараза, растительный сычужн. ферментъ), и наоборотъ. Даже тѣ же ферменты, но отъ различныхъ животныхъ, неодинаково относятся къ антиферменту, полученному съ помощью одного изъ нихъ. Что въ антиферментахъ мы имѣемъ истинныя антитѣла, доказано работами многіхъ авторовъ (Morgengroth, Коршунъ и др.). Между прочимъ взаимодействіе между ферментами и антиферментами подчиняется закону der Multipla (см. выше главу о токсинахъ). Дѣйствіе антиферментовъ на субстратъ заключается въ томъ, что они насыщаютъ единицы средства—рецепторы послѣдняго и тѣмъ предохраняютъ его отъ вліянія ферментовъ.

Дальнѣйшимъ шагомъ, устанавливающимъ біологическую общность между токсинами и энзимами, является работа С. Коршуна, который показалъ, что известными приемами, именно фильтрованіемъ черезъ мелкопористыя свѣчи можно отдѣлить гаптофорную группу сычужнаго фермента отъ его цимофорной группы. Молекула сычужнаго фермента, лишенная своей цимофорной группы, является полной аналогіей токсидовъ, почему она была названа лябондомъ. Впослѣдствіи наблюденіе Коршуна было подтверждено Seligman'омъ, Veatn и Stamer, которые получили „Zymoide“ посредствомъ нагреванія ферментовъ.

### Литература:

Литература приведена въ концѣ слѣдующей главы.

\*) Недавно появилась интересная работа S. Ruszyak (Zeits. f. Immunitätsforschung Bd. X. p. 135, 1911 годъ), который, устанавливая аналогію въ дѣйствіи токсидовъ и энзимовъ, признаетъ, что токсины дѣйствуютъ совершенно такъ же, какъ настоящіе энзимы, и считаетъ, что антитоксины суть специфическіе продукты расщепленія соответствующаго субстрата.

## ГЛАВА VIII.

### Бактеріо- и цитолізины.

Проф. С. В. Коршунъ.

Изученіе антитоксическихъ свойствъ кровяныхъ сыворотокъ и взаимодействія между токсинами и антитоксинами сыграло выдающуюся роль въ развитіи ученія объ иммунитетѣ и легло въ основаніе теоріи боковыхъ цѣпей Р. Ehrlich'a. Дальнѣйшимъ этапомъ въ этомъ направленіи является знакомство съ другими свойствами иммунныхъ сыворотокъ, именно, со способностью ихъ убивать бактеріи, растворяя ихъ, а также растворять другія клѣточные образованія, служившія для иммунизации животнаго. Это, такъ называемое, цитолитическое и въ частности бактериолитическое дѣйствіе иммунныхъ сыворотокъ имѣетъ существенное отличіе отъ вышеописаннаго антитоксического дѣйствія. При связываніи токсиновъ антитоксинами мы имѣемъ дѣло съ простой химической реакціей, находящей себѣ аналогію въ нейтрализации кислотъ щелочами. Процессъ же цитолитическаго боаѣ сложный: онъ слагается изъ двухъ фазъ: 1) воздѣйствія специфическихъ веществъ, находящихся въ иммунной сывороткѣ, на клѣтку, и 2) растворенія послѣдней при помощи ферментоподобнаго вещества, такъ наз. „комплемента“, существующаго во всякой нормальной сывороткѣ. Мы вкратцѣ разсмотримъ это явленіе и затѣмъ поставимъ его въ связь съ ученіемъ Ehrlich'a о рецепторахъ.

Бактерицидныя свойства нормальныхъ кровяныхъ сыворотокъ известны съ 1888 года благодаря работамъ Nuttal'a, Nissen'a и Buchner'a. Бактерициднымъ дѣйствіемъ обладаютъ только свѣженополученныя сыворотки; сохранявшіяся нѣкоторое время въ лабораторіи или нагрѣтыя до 54—56°С. сыворотки легко его теряютъ. Векорѣ было обнаружено, что бактерицидное дѣйствіе нормальныхъ сыворотокъ увеличивается по отношенію къ тому виду бактерій, который служилъ для иммунизации животныхъ (Behring, Nissen). Pfeiffer и Isaac'евъ иммунизировали животныхъ убитыми нагрѣваніемъ и живыми культурами холернаго вибриона и показали, что сыворотка такихъ жи-

вотныхъ обладаетъ слабымъ бактерициднымъ дѣйствіемъ на соответственныхъ вибрионовъ въ пробиркѣ. Если же вибрионы смѣшать предварительно съ очень малымъ количествомъ иммунной сыворотки и затѣмъ впрыснуть въ полость брюха здоровой морской свинки, то бактерицидный эффектъ получается гораздо сильнѣе, иногда въ 100 разъ и болѣе. При этомъ бактерии претерпѣваютъ характерное измѣненіе своей формы: онѣ разбухаютъ, превращаются въ шары различной величины, распадаются въ мелкія зерна и, наконецъ, безслѣдно исчезаютъ, растворяясь въ брюшномъ экссудатѣ. Процессъ растворенія вибрионовъ идетъ болѣе или менѣе быстро въ зависимости отъ количества иммунной сыворотки, прибавленной къ культурѣ, иногда настолько быстро, что экссудатъ, взятый изъ полости брюха морской свинки съ помощью капиллярной стеклянной трубочки, оказывается свободнымъ отъ бактерий уже черезъ 1—5 минутъ. Это явленіе получило названіе феномена Pfeiffer'a. Оно до сихъ поръ сохранило важное значеніе въ бактериологической методикѣ, благодаря своей чрезвычайной специфичности и чувствительности. Именно, если работать съ возможно малымъ количествомъ иммунной сыворотки, то феноменъ Pfeiffer'a получается только съ тѣмъ видомъ бактерий, который служилъ для иммунизации животнаго. Слѣдовательно, если мы имѣемъ специфическую холерную иммунную сыворотку, то мы можемъ ею воспользоваться, чтобы съ помощью феномена Pfeiffer'a рѣшить, принадлежитъ ли выдѣленный нами изъ испражнений или изъ воды вибрионъ къ холернымъ или нѣтъ. Если этотъ вибрионъ холерный, то онъ, будучи впрыснутъ въ брюхо морской свинки съ прибавленіемъ нѣкотораго количества специфической иммунной сыворотки, сначала претерпѣваетъ характерное превращеніе въ шары, затѣмъ растворяется. Въ противномъ случаѣ онъ не только не исчезаетъ изъ брюшного экссудата, но размножается и сохраняетъ свой прежній видъ и подвижность. Изъ того факта, что бактерии очень слабо подвергаются дѣйствію иммунной сыворотки въ пробиркѣ, Pfeiffer вывелъ заключеніе, что для растворенія бактерий нужно участіе живыхъ силъ организма, причѣмъ ферментъ иммунныхъ сыворотокъ превращается въ бактериолитическій ферментъ. Однако, Мечниковъ показалъ, что феноменъ Pfeiffer'a наблюдается и безъ участія организма, въ пробиркѣ. Для этого нужно къ смѣси холернаго вибриона съ иммунной сывороткой прибавить каплю свѣжедобытаго брюшного экссудата нормального животнаго. Дальнѣйшимъ шагомъ къ уясненію сущности феномена Pfeiffer'a послужили работы Bordet. Оказалось, что вопреки заявленію Pfeiffer'a совершенно свѣжая, т. е. только что добытая кровяная сыворотка иммунизированнаго животнаго обладаетъ въ пробиркѣ сильнымъ бактерициднымъ дѣйствіемъ на соответственныхъ бактерий. Но если такую сыворотку нагрѣть 1/2 часа

на водяной банѣ при 56°С, то она совершенно лишается своего бактерициднаго дѣйствія. То же самое наблюдается, если сыворотка сохранилась нѣкоторое время при комнатной температурѣ.

Чтобы возстановить утерянное бактерицидное дѣйствіе сыворотки, достаточно прибавить къ ней нѣкоторое количество свѣжедобытой сыворотки отъ нормального животнаго.

Сама по себѣ нормальная сыворотка въ тѣхъ количествахъ, какихъ бралъ ее для своихъ опытовъ Bordet, не оказывала никакого дѣйствія на бактерии, какъ и одна нагрѣтая иммунная сыворотка. Отсюда, естественно, вытекало заключеніе, что при раствореніи бактерий участвуютъ два вещества: одно, болѣе устойчивое по отношенію къ температурнымъ и другимъ воздѣйствіямъ, находится въ иммунной сывороткѣ. Оно отличается строго специфическимъ дѣйствіемъ, будучи направлено только противъ того вида бактерий, который служилъ для иммунизации животнаго. Это вещество было названо иммуннымъ тѣломъ, а впоследствии въ зависимости отъ различнаго представленія о способѣ его дѣйствія на бактерии оно получило различныя названія: substance sensibilatrice (Bordet), фиксаторъ (Мечниковъ), Zwischenkörper и Amboceptor (Ehrlich). Другое вещество, менѣе устойчивое и сравнительно быстро разрушающееся внѣ организма, находится въ крови всякаго нормального животнаго. Оно является необходимымъ дополненіемъ дѣйствія перваго, почему Ehrlich назвалъ его „комплементамъ“ (complement — „дополняющій“); Buchner и Bordet называютъ его — алексиномъ, а Мечниковъ — цитазой. Иммунное тѣло возникаетъ и постепенно нарастаетъ въ своемъ количествѣ во время иммунизации.

Комплементамъ предсуществуетъ въ крови животнаго и на количество его иммунизация не оказываетъ никакого вліянія.

Для полученія бактерицидныхъ сыворотокъ обыкновенно пользуются агаровыми разводками бактерий, которыя смываются определеннымъ количествомъ физиологическаго раствора (0,85%) поваренной соли и нагрѣваются 1 часъ при 60°. Къ поваренной соли прибавляется 0,5% карболки, чтобы предупредить загрязненіе развонокъ посторонними микробами. Такую бактериальную взвѣсь впрыскиваютъ животному подъ кожу или въ вену съ промежутками въ 5—7 дней.

Bordet показалъ, что если животному одного вида впрыскивать дефибрированную кровь животнаго другого вида, то сыворотка перваго животнаго приобретаетъ новое свойство растворять красныя кровяныя шарики втораго животнаго. Для иммунизации лучше брать кровяныя шарики, отмытые отъ сыворотки, чтобы избѣжать побочнаго дѣйствія веществъ, растворенныхъ въ послѣдней.

При этомъ поступаютъ слѣдующимъ образомъ. Свѣжевыпущенную кровь дефибрируютъ и помѣщаютъ на сильную центрофугу. Форменные элементы осѣдаютъ при центрофугированіи на дно пробирки, а надъ ними собирается прозрачная сыворотка. Сыворотку осторожно снимаютъ пипеткой, въ пробирку



приливаютъ физиологическаго раствора поваренной соли, взбалтываютъ и снова центрофугируютъ. Жидкость собираютъ пипеткой, вторично приливаютъ поваренной соли и центрофугируютъ. Продѣлавъ то же самое 2—4 раза и замѣнивъ въ послѣдній разъ промывную жидкость новой порціей поваренной соли въ такомъ расчетѣ, чтобы общій объемъ получился равнымъ первоначальному объему дефибрированной крови, мы будемъ имѣть форменные элементы крови, взвѣшенныя вмѣсто сыворотки въ физиологическомъ растворѣ поваренной соли. Для гемолитическихъ опытовъ берутъ обыкновенно 5% взвѣсь кровяныхъ шариковъ, т. е. къ 5 куб. с. отмытой крови приливаютъ 95 куб. сант. поваренной соли. Допустимъ, что мы хотимъ приготовить специфическую гемолитическую сыворотку для кровяныхъ шариковъ барана. Для этого мы отмываемъ отъ сыворотки кровяные шарики барана указаннымъ способомъ и впрыскиваемъ ихъ кролику въ вену, въ полость брюха или подъ кожу. Кровяная сыворотка нормальнаго кролика не растворяетъ эритроцитовъ барана. Но уже послѣ перваго впрыскиванія пяти куб. с. крови въ брюхо кролику, мы замѣчаемъ, что сыворотка, взятая на 7—10 день послѣ впрыскиванія, получаетъ свойство растворять кровяные шарики барана. Если мы повторимъ впрыскиваніе крови въ увеличивающихся дозахъ, напр. 10, 15, 20 к. с., съ недѣльными промежутками, то гемолитическій эффектъ сыворотки возрастаетъ, причемъ это дѣйствіе остается въ извѣстныхъ границахъ строго специфическимъ, т. е. сыворотка иммунизированнаго кролика растворяетъ только кровяные шарики барана, на кровяные же шарики другихъ животныхъ, которыхъ кроличья сыворотка раньше не растворяла, она попрежнему не оказываетъ дѣйствія.

Приготовивъ специфическую гемолитическую сыворотку, Bordet показалъ, что механизмъ ея дѣйствія совершенно тотъ же, что и бактерицидныхъ сыворотокъ. Если мы иммунную сыворотку предварительно нагрѣемъ до 55—56° С въ теченіе 30 минутъ, то она теряетъ свое гемолитическое дѣйствіе: мы можемъ прибавлять ее къ шарикамъ барана въ любомъ количествѣ и тѣмъ не менѣе лаковой крови не получимъ. Но стоитъ прилить въ ту же пробирку небольшое количество, напр., 0,1—0,2 к. с., свѣжей сыворотки, взятой отъ другого неиммунизированнаго кролика, и гемолитическій эффектъ наступитъ съ прежней силой. То же самое получается, если мы вмѣсто кроличьей, прибавимъ кровяную сыворотку какого-нибудь другого нормальнаго животнаго, которая сама по себѣ не гемолизуетъ эритроцитовъ барана, напр., свѣжей сыворотки морской свинки. Нагрѣваніе дѣлаетъ специфическую сыворотку не дѣятельной, почему этотъ процессъ называется инактивированіемъ. Инактивировать сыворотку можно и другими способами, напр., обработкой хлористымъ баріемъ, который при осѣданіи увлекаетъ съ собою комплементъ.

Извѣстно, что многія свѣжія сыворотки нормальныхъ животныхъ обладаютъ бактерициднымъ и гемолитическимъ дѣйствіемъ. Напр., кровяная сыворотка кролика, морской свинки, козы, человѣка, будучи взяты въ значительныхъ концентраціяхъ, убиваетъ холерныхъ, тифозныхъ и др. бактерий; кровяная сыворотка человѣка растворяетъ кровяные шарики барана и т. д. Возникаетъ вопросъ, дѣйствуютъ ли нормальныя сыворотки, такъ же, какъ

иммунныя при помощи амбоцептора и комплемента, или же онѣ обязаны своимъ дѣйствіемъ другому какому-то веществу, отличному отъ амбоцептора и комплемента. Buchner является сторонникомъ послѣдняго взгляда. Онъ назвалъ дѣятельную составную часть нормальныхъ сыворотокъ алексиномъ. По Buchner'у, алексинъ имѣетъ простое строеніе и принадлежитъ къ ферментамъ. Онъ дѣйствуетъ противъ всѣхъ постороннихъ веществъ, проникающихъ въ организмъ и способныхъ вредить послѣднему. Однако, многочисленныя изслѣдованія Ehrlich'a и другихъ авторовъ доказали, что положеніе Buchner'a неправильно и что способъ дѣйствія нормальныхъ сыворотокъ совершенно тотъ же, что и полученныхъ посредствомъ иммунизации. Амбоцепторъ можетъ быть отдѣленъ отъ комплемента безъ разрушенія послѣдняго слѣдующимъ образомъ (Bindungsversuch Ehrlich'a и Morgenroth'a):

Предварительно охлаждають въ тающемъ льду 5% взвѣсь кровяныхъ шариковъ, служившихъ для иммунизации (антигенъ), инактивированную иммунную сыворотку (антитѣло), свѣжую сыворотку нормальнаго животнаго (комплемента), а также поваренную соль, которая можетъ понадобиться для разведенія антитѣла и комплемента, и пробирки. Затѣмъ въ 2 пробирки отмѣриваютъ по одному куб. сантиметру 5% крови, прибавляютъ антитѣла и комплемента въ количествахъ, нужныхъ для полнаго растворенія даннаго объема крови, что устанавливается предварительными опытами.

Эту смѣсь взбалтываютъ и помѣщаютъ въ тающій ледъ на одинъ часъ. Избытка антитѣла и комплемента слѣдуетъ при этомъ избѣгать. Спустя часъ, пробирки со смѣсью центрофугируютъ, и жидкость сливаютъ съ осѣвшихъ на дно кровяныхъ шариковъ. При 0° гемолиза не происходитъ. Отдѣливши такимъ образомъ форменные элементы отъ жидкости, опредѣляютъ, что сдѣлалось съ антитѣломъ и комплементомъ, соединились ли они съ кровяными шариками или остались въ растворѣ. Это достигается слѣдующимъ образомъ. Отцентрифугированные кровяные шарики нѣсколько разъ промываютъ растворомъ поваренной соли, чтобы удалить механически примѣшавшуюся къ нимъ сыворотку, и сливъ промывную воду, шарики взбалтываютъ въ свѣжей порціи поваренной соли. Въ другую пробирку, содержащую также обработанные и отмытые кровяные шарики, прибавляютъ нѣсколько свѣжаго комплемента. Въ третью пробирку, въ которую слили изъ 1-й пробирки жидкость послѣ центрофугированія, прибавляютъ 1 каплю цѣльной (не менѣе 5%) взвѣси кровяныхъ шариковъ. Одна капля цѣльной крови содержитъ то же количество кровяныхъ шариковъ, что и 1 куб. сант. 5% взвѣси. Берется цѣльная кровь, чтобы избѣжать излишняго разведенія дѣйствующихъ веществъ. Всѣ три пробирки помѣщаютъ на 2 часа въ термостатъ, послѣ чего отмѣчаютъ результаты опыта. Оказывается, что въ первой и третьей пробиркахъ кровяные шарики не растворились, а во второй наступилъ полный гемолизъ. Очевидно, что антитѣло вступило въ прочное соединеніе съ красными шариками при 0°, но само оно не въ состояніи растворить ихъ (1-я пробирка). Когда же мы прибавили комплементъ (2-я пробирка) то цѣпь была закончена, и наступилъ гемолизъ. Куда же дѣлся комплементъ? Онъ не соединился съ красными кровяными шариками и вмѣстѣ съ жидкостью, перешелъ въ 3-ю пробирку. Такъ какъ антитѣла остались въ осадкѣ вмѣстѣ съ кровяными шариками, то въ 3-й пробиркѣ гемолиза не произошло. Чтобы убѣдиться въ этомъ нужно прибавить въ 3-ю пробирку амбоцептора и снова поставить ее въ термостатъ. Дѣйствительно, при этихъ условіяхъ наступаетъ гемолизъ.

Изъ этого опыта видно, что антигглобулинъ гемолитической сыворотки исполняетъ какъ бы роль посредника между кровяными шариками и комплементомъ. Оно, съ одной стороны, соединяется съ форменнымъ элементомъ, а съ другой, привлекаетъ къ себѣ комплементъ. Поэтому Ehrlich такого рода гглобулинъ назвалъ „Zwischenkörper“ (промежуточное гглобулинъ); впоследствии онъ замѣнилъ этотъ терминъ другимъ: „Amboceptor“, т. е. берущій съ двухъ сторонъ. Обращаясь къ химическому представлению Ehrlich'a о взаимодействіи антигеновъ и антигглобулина, мы должны допустить, что амбоцепторъ имѣетъ двѣ „галтофорныя“ группы, одну для кровяныхъ шариковъ, бактерій или, вообще говоря, для антигеновъ, и другую для комплементовъ. Первую галтофорную группу амбоцептора Ehrlich назвалъ цитофильной (избирающей клѣтку), вторую—комплементафильной (избирающей комплементъ). Способность вызывать появленіе въ крови свободныхъ амбоцепторовъ не принадлежитъ исключительно бактеріямъ и краснымъ кровянымъ шарикамъ. Посредствомъ иммунизации животныхъ различными клѣточными образованиями удается сообщить кровяной сывороткѣ специфическое, цитотоксическое дѣйствіе, направленное противъ тѣхъ видовъ клѣтокъ, которыя служили для иммунизации. Изъ цитотоксическихъ сыворотокъ мы назовемъ слѣдующія: противъ мерцательнаго эпителия (v. Dungen), противъ сперматозоидовъ, (Landsteiner, Мечниковъ), противъ почечнаго эпителия (Линдеманъ, Нефедьевъ), противъ лейкоцитовъ (Delezenne, Мечниковъ, Funck), противъ надпочечниковъ (Bigard и Bernard), противъ печеночныхъ клѣтокъ (Delezenne, Deutsch), противъ поджелудочной железы (Surmont), противъ нервныхъ клѣтокъ (Delezenne), противъ щитовидной железы (Маньковский и Гончаруковъ).

Способъ дѣйствія всѣхъ цитотоксическихъ сыворотокъ такой же, какъ гемолитическихъ и бактерицидныхъ.

Мы изложили ученіе Ehrlich'a о способѣ дѣйствія бактерицидныхъ и цитолитическихъ сыворотокъ. Это ученіе находитъ въ настоящее время наибольшее число сторонниковъ, такъ какъ оно даетъ удовлетворительное объясненіе большинству явленій, наблюдаемыхъ при иммунитетѣ.

Однако, французская школа (Мечниковъ, Bordet) и нѣкоторые изъ видныхъ нѣмецкихъ ученыхъ (Gruber) не раздѣляютъ взглядовъ Ehrlich'a.

Мечниковъ утверждаетъ, что комплементъ, или, по его терминологіи, цитаза, не существуетъ въ свободномъ состояніи въ крови, а находится въ лейкоцитахъ. При свертываніи крови внѣ организма значительная часть лейкоцитовъ распадается, и изъ нихъ освобождается цитаза. Поэтому, сыворотка всегда содержитъ цитазу, а плазма циркулирующей въ органахъ крови ея не имѣетъ. По Мечникову,

борьба организма съ проникшими въ него бактеріями и другими клѣточными образованиями сводится къ фагоцитозу. Лейкоциты захватываютъ въ себя постороннія тѣла и бактеріи и растворяютъ ихъ внутри себя. Мечниковъ различаетъ двѣ различныя цитазы, соответственно двумъ типамъ лейкоцитовъ. Макроциты, одноядерныя лейкоциты, находятся у млекопитающихся, главнымъ образомъ въ лимфатическихъ железахъ, сальникѣ и въ меньшемъ количествѣ—въ крови. Они предназначены для захватыванія и уничтоженія посредствомъ внутрикѣлочнаго перевариванія клѣточныхъ образований, напр., красныхъ кровяныхъ шариковъ, проникшихъ въ организмъ извнѣ, или отмирающихъ въ самомъ организмѣ. Соответственно этому макрофаги снабжены цитазой для клѣтокъ, которую Мечниковъ называетъ макроцитазой. При распаденіи макроцитовъ въ вынужденной изъ сосудовъ крови или при приготовленіи водныхъ экстрактовъ изъ селезенки, лимфатическихъ железъ и сальника, макроцитаза освобождается, и получаются жидкости, обладающія гемолитическимъ дѣйствіемъ. Второй типъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ—многоядерныя лейкоциты, или микроциты, обладающія оживленной подвижностью, проникаютъ повсюду, благодаря своимъ протоплазматическимъ отросткамъ, кромѣ того они легко переносятся съ мѣста на мѣсто кровянымъ токомъ или лимфою. Имъ выпадаетъ на долю, главнымъ образомъ, борьба съ микроорганизмами. Правда, бактеріи захватываются и макрофагами. Но внутри послѣднихъ бактеріи долгое время остаются неизмѣненными, тогда какъ въ микрофагахъ онѣ быстро измѣняютъ свою форму, перестаютъ окрашиваться анилиновыми основными красками, превращаются въ шары и растворяются. Въ микрофагахъ, слѣдовательно, находится ферментъ, переваривающій бактеріи, который Мечниковъ назвалъ микроцитазой. Если выпрыснуть въ полость брюха морской свинки или кролика взвѣсь алеуроната, Melins food или бульона, то чрезъ 12 часовъ тамъ скопляется громадное количество многоядерныхъ лейкоцитовъ. Сбравъ такой экссудатъ, можно отдѣлить лейкоциты отъ жидкихъ частей и изъ нихъ приготовить экстрактъ съ помощью физиологическаго раствора поваренной соли. Чтобы облегчить выдѣленіе изъ лейкоцитовъ цитазы (алексина), Buchner подвергалъ ихъ повторному замораживанію и оттаиванію. Приготовленный такимъ образомъ и освобожденный отъ форменныхъ элементовъ экстрактъ обладаетъ ясно выраженнымъ бактерициднымъ дѣйствіемъ. Вотъ на основаніи этихъ фактовъ Buchner и Мечниковъ считаютъ источникомъ происхожденія алексина (или что тоже самое—цитазы или комплементовъ) лейкоциты. Какъ видно изъ вышеизложеннаго, Мечниковъ принимаетъ существованіе по крайней мѣрѣ двухъ различныхъ цитазъ: макро- и микроцитазы. Ehrlich же не довольствуется этимъ, а допускаетъ что у каждаго вида животныхъ существуетъ множество различныхъ комплементовъ, приспособленныхъ для разно-

образныхъ амбоцепторовъ. Въ нормальныхъ условіяхъ, организмъ, по Ehrlich'у, пользуется комплекментами для перевариваній питательныхъ веществъ, фиксированныхъ на протоплазмѣ съ помощью рецепторовъ (амбоцепторовъ).

Buehner и Bordet, наоборотъ, являются представителями унитарнаго взгляда. Они признаютъ, что существуетъ только одинъ алексинъ, который одинаково дѣйствуетъ противъ всѣхъ постороннихъ образований, проникшихъ въ организмъ, какъ бактерій, такъ и форменныхъ элементовъ. Оставивъ въ сторонѣ вопросъ о множественности комплекментовъ, такъ какъ подробный анализъ его вывелъ бы насъ далеко изъ рамокъ настоящей статьи, мы вернемся къ вопросу о мѣстѣ происхожденія и нахождения въ организмѣ комплекментовъ.

Ученикъ Мечникова, Тарасевичъ, приготовлялъ экстракты изъ лимфатической железы, селезенки и показаль, что въ нихъ находятся гемолитическія вещества, разрушающіяся при нагреваніи въ теченіе часа до 56°С. Провѣрочныя работы Коршуна и Morgenroth'a показали, однако, что гемолитическія вещества, извлекающіяся изъ упомянутыхъ органовъ, равно какъ и изъ другихъ, бѣдныхъ моноклеарами, какъ-вы поджелудочная железа, печень и стѣнка кишекъ, существенно отличаются по своимъ свойствамъ отъ гемолизиновъ крови. А именно: они выдерживаютъ продолжительное кипяченіе, растворяютъ кровяные шарики всѣхъ видовъ животныхъ, въ томъ числѣ и того индивидуума, изъ органовъ котораго приготовленъ экстрактъ, нейтрализуются инактивированными нормальными сыворотками и растворимы въ алкогольѣ. На основаніи этого авторы признаютъ эти вещества за липоиды. Levaditi утверждаетъ, что въ экстрактахъ изъ свѣжихъ органовъ находится типичная цитаза; вещество же Коршуна и Morgenroth'a появляется лишь въ органахъ полежавшихъ и аутолизированныхъ. Но работа Levaditi до сихъ поръ не подтверждена другими изслѣдователями, а также остается недоказаннымъ, что экстракты Тарасевича и Levaditi могутъ комплекментировать инактивированныя гемолитическія сыворотки. Такимъ образомъ, вопросъ о происхожденіи гемолитическаго комплекмента остается нерѣшеннымъ. Равнымъ образомъ остается открытымъ вопросъ о происхожденіи бактерициднаго комплекмента. Мы уже упоминали, что Buehner приготовлялъ экстракты изъ лейкоцитовъ, добытыхъ изъ эксудата, и доказаль въ немъ присутствіе бактерицидныхъ веществъ, которыя онъ отождествляль съ алексинами. Однако, еще Schattenfroh показаль, что бактерицидныя вещества экстрактовъ изъ лейкоцитовъ, разрушаются только при 80—85° С, чѣмъ они существенно отличаются отъ алексиновъ крови. Другіе авторы, изучавшіе свойства лейкоцитарныхъ экстрактовъ, категорически высказываются противъ тождества заключающихся въ нихъ бактерицидныхъ веществъ съ алексинами. (Däubler, Donath и Landsteiner, Lambotte и Stin-

non, Peterson, Коршунъ, Schneider и др.). Намъ остается отвѣтить на вопросъ, находятся ли комплекменты въ плазмѣ крови въ свободномъ состояніи или же они тѣсно связаны съ протоплазмой лейкоцитовъ. Опытамъ Мечникова и его учениковъ (Gengeou), которые не находили бактерицидныхъ веществъ въ плазмѣ, противопоставляются многочисленные опыты другихъ изслѣдователей (Hewlett, Lambotte, Dungen). Но, помимо прямыхъ опытовъ, говорящихъ за существованіе свободныхъ комплекментовъ въ крови, въ томъ же смыслѣ говоритъ и соображеніе, что много лейкоцитовъ погибаетъ при жизни организма. Слѣдовательно, если бы даже допустить, что единственнымъ источникомъ происхожденія комплекментовъ служатъ лейкоциты, то комплекментовъ, освобождающихся при распаденіи лейкоцитовъ, какъ говоритъ Müller, хватило бы для сообщенія кровяной плазмѣ бактерицидныхъ свойствъ.

**Свойства комплекмента.** Мы уже видѣли, что комплекментъ находится во всякой свѣжеполученной кровяной сывороткѣ. Но количество его у различныхъ животныхъ и даже у одного и того же индивидуума при различномъ состояніи его организма бываетъ неодинаково. Особенно богата комплекментами сыворотка морской свинки, сыворотка же лошади, наоборотъ, очень бѣдна ими. Комплекменты отличаются неустойчивостью по отношенію къ высокой температурѣ. При низкой температурѣ они разрушаются медленно въ теченіе нѣсколькихъ дней и даже недѣль, а въ замороженномъ состояніи сохраняются долго. Если сыворотку высушивать при низкой температурѣ, то комплекменты сохраняются неопредѣленно долго и оказываются сравнительно устойчивыми по отношенію къ высокой температурѣ. Такъ, они выдерживаютъ нагреваніе до 60° въ теченіе 14 часовъ, разрушаясь лишь отчасти. Прибавленіе 4% хлористаго натра къ сывороткѣ повышаетъ устойчивость комплекмента. Къ различнымъ неорганическимъ и органическимъ веществамъ комплекменты относятся неодинаково: подъ влияніемъ однихъ они легко разрушаются, въ присутствіи же другихъ они, наоборотъ, усиливаютъ свое дѣйствіе. Свѣтъ и взбалтываніе сыворотки разрушаютъ комплекменты въ теченіе нѣсколькихъ часовъ. Особенно характерно отношеніе комплекмента къ водѣ. Еще Buehner въ 1890 году отмѣтилъ, что комплекментъ (алексинъ) разрушается при прибавленіи къ сывороткѣ дистиллированной воды. Это явленіе было точнѣе изучено Ferrata, который пришелъ при этомъ къ интересному и важному открытію. Оказалось, что если діализировать кровяную сыворотку въ дистиллированной водѣ до тѣхъ поръ, пока, вслѣдствіе обѣднѣнія сыворотки солями, выпадетъ глобулинъ, то комплекментъ распадается на двѣ составныя части. Одна „Mittelstück“ (по Brand'у) выпадаетъ вмѣстѣ съ глобулиномъ, а другая „Endstück“ остается въ растворѣ. Это доказывается тѣмъ, что ни растворъ глобу-

лина въ поваренной соли, ни жидкость, освобожденная послѣ діализаціи отъ глобулина, съ прибавленіемъ 0,8-1,0% поваренной соли, не обладаютъ свойствами комплемента. Но если эти два раствора соединить вмѣстѣ, то комплементирующее дѣйствіе смѣси обнаруживается въ прежней мѣрѣ. *Mittelstück* (средняя часть) комплемента обладаетъ способностью соединяться съ амбоцепторомъ, а *Endstück* (концевая часть) реагируетъ лишь послѣ того, какъ произошло это соединеніе, и притомъ лишь при температурѣ выше 0°. Интересно, что сыворотки, обладающія слабымъ комплементирующимъ дѣйствіемъ (лошади, барана, бѣлой мыши) содержатъ много *Mittelstück* и мало *Endstück*.

По своимъ свойствамъ комплементъ сходенъ съ токсинами. Его „средняя часть“ аналогична гаптоформной группѣ, его „концевая часть“ — токсиформной группѣ токсина. Многие авторы признаютъ комплементъ за ферментъ. Последнее мнѣніе не исключаетъ первое, такъ какъ ферменты по своему строенію и способу дѣйствія представляютъ полную аналогію съ токсинами. Въ новѣйшее время *Liebermann* и *Noguchi* высказали предположеніе, что въ качествѣ комплементовъ дѣйствуютъ мыла кровяныхъ сыворотокъ и что комплементы, вѣроятно, суть не что иное, какъ соли масляной или высшихъ жирныхъ кислотъ съ органическими основаніями. Подтверженіе своему мнѣнію *Noguchi* находитъ въ извѣстныхъ опытахъ *Kues* и *Sachs'a*, которые нашли, что ядъ змѣи кобра активизируется лецитиномъ, на подобіе того, какъ бактерицидныя или гемолитическія сыворотки активизируются комплементами. Далѣе, *Noguchi*, *Liebermann*, *Landsteiner* и *H. Ehrlich* показали, что мыла и жирныя кислоты дѣйствуютъ гемолитически и бактерицидно, причемъ прибавленіе сыворотки уменьшаетъ этотъ эффектъ. Если приготовить смѣсь сыворотки съ мылами или жирными кислотами, обладающую гемолитическими свойствами, то такая смѣсь теряетъ свое гемолитическое дѣйствіе при нагреваніи или продолжительномъ стояніи. Такъ же дѣйствуетъ свѣтъ и соли кальція и барія. Однимъ словомъ, получается полная аналогія съ комплементами. Эти изслѣдованія представляютъ интересную попытку проникнуть въ химическую сущность комплементовъ. Но пока мы должны еще считать этотъ вопросъ далекимъ отъ окончательнаго рѣшенія.

**Отклоненіе комплементовъ** (*Neisser* и *Wechsberg*). Если мы возьмемъ рядъ пробирокъ и нальемъ во всѣ по одинаковому количеству культуры какихъ либо бактерій и комплемента, а затѣмъ убывающія количества инактивированной специфической бактерицидной сыворотки, то мы замѣтимъ слѣдующее. Черезъ 3 часа пребыванія пробирокъ въ термостатѣ при 37° С бактеріи будутъ убиты только въ тѣхъ пробиркахъ, въ которыхъ имѣлось определенное среднее количество специфической сыворотки, напр., въ предѣлахъ отъ 0,005 до 0,0001

куб. сант. Гдѣ же инактивированной иммунной сыворотки было больше чѣмъ 0,005 и меньше, чѣмъ 0,0001 куб. с., бактеріи не только останутся живыми, но даже размножаются. Недостатокъ бактерицидной сыворотки въ этомъ опытѣ понятенъ: онъ ведетъ къ тому, что для части бактерій не хватаетъ амбоцептора, и поэтому бактеріи не подвергаются дѣйствію комплемента и остаются живыми. Но какъ объяснить, что избытокъ бактерицидной сыворотки приводитъ къ тому же самому результату, что и недостатокъ сыворотки? *Neisser* и *Wechsberg* дали этому явленію слѣдующее объясненіе. При избыткѣ иммунной сыворотки часть амбоцепторовъ ея соединилась съ бактеріями, нѣкоторая же часть ихъ осталась свободной, такъ какъ всѣ единицы сродства, т. е. всѣ рецепторы, имѣющіеся у бактерій уже насыщены. Свободные амбоцепторы обладаютъ большимъ сродствомъ къ комплементамъ, чѣмъ фиксированные на бактеріяхъ, вслѣдствіе чего они отвлекаютъ ихъ къ себѣ, давая съ ними прочное соединеніе. Поэтому, амбоцепторы, соединившіеся съ бактеріями, не находятъ болѣе комплементовъ, а слѣдовательно, бактеріи остаются живыми. Это явленіе *Neisser* и *Wechsberg* назвали отклоненіемъ комплементовъ. Однако, *Мечниковъ* и *Gruber* не согласны съ приведеннымъ толкованіемъ. Они думаютъ, что въ нормальныхъ (*Мечниковъ*) и въ иммунныхъ (*Gruber*) сывороткахъ существуютъ особыя вещества (антикомплемента), которыя разрушаютъ комплементы. *Neisser* и *Wechsberg* утверждаютъ, что избытокъ иммунной сыворотки отклоняетъ комплементъ отъ бактерій не только въ пробиркѣ, но и въ организмѣ животнаго. Поэтому, въ опытахъ *Löffler'a* и *Abel'a* и *Pfeiffer'a* выживали только тѣ изъ животныхъ, которыя получили холерную культуру со среднимъ количествомъ иммунной холерной сыворотки. Если иммунной сыворотки было взято слишкомъ мало или слишкомъ много, то животныя погибали. Тѣ же результаты получили *Léclainche* и *Mogel*, работая надъ бактеріями *злокачественнаго отека, шумлящей газиренъ и краснухи свиней*.

Отклоненіе комплемента *Neisser'a* и *Wechsberg'a* нельзя смѣшивать съ связываніемъ комплементовъ *Borget* и *Gengou*. Последній методъ нашелъ широкое практическое примѣненіе \*).

#### Характеристика и практическое значеніе антитоксическихъ и бактерицидныхъ сыворотокъ.

Въ предшествовавшемъ изложеніи мы познакомились съ двумя типами специфическихъ иммунныхъ сыворотокъ.

Первый типъ — антитоксическія сыворотки — получается посредствомъ иммунизации животныхъ токсинами, выдѣляемыми бактеріями въ окружающую питательную среду при своемъ ростѣ. Сюда относятся противодифтерійная, противостолбнячная и отчасти противоди-

\*) См. статью проф. П. И. Шатилова „Реакція связыванія комплемента“. *Ред.*

зентерийная сыворотки. Къ нимъ примыкають сыворотки, получаемыя посредствомъ иммунизации животныхъ нѣкоторыми ядами животного (змѣй, пауковъ) или растительнаго происхожденія (рицинъ, абринъ и проч.).

Второй типъ — бактерицидныя сыворотки, получаютъ при иммунизации животныхъ тѣлами живыхъ или мертвыхъ бактерій. Сюда относятся противотифозная, противохолерная, противодизентерийная, противострептококковая, противопневмоническая и др. сыворотки. Къ нимъ примыкають цитолитическія, въ томъ числѣ и гемолитическая, сыворотки.

Кромѣ этихъ двухъ типовъ иммунныхъ сыворотокъ существуютъ еще сыворотки, лишенныя антитоксиновъ и бактериолитическихъ амбоцепторовъ и дѣйствующія своими тропинами и опсонинами, т. е. веществами усиливающими фагоцитозъ. Чистымъ представителемъ послѣдняго типа является сыворотка противъ краснухи свиней, отчасти также противострептококковая и противопневмококковая, которыя наряду съ бактериотропинами содержатъ бактериолитическій амбоцепторъ.

Антитоксическія сыворотки вступаютъ, какъ было изложено выше, въ соединеніе съ токсинами, образуя физиологически недѣятельное тѣло. Благодаря этому антитоксическія сыворотки обладаютъ могучимъ лечебнымъ дѣйствіемъ, лишая возбудителей болѣзни ихъ смертоноснаго оружія. Но на самихъ бактерій онѣ не оказываютъ никакого вліянія, такъ что послѣднія продолжаютъ жить, погибая иногда очень не скоро подъ вліяніемъ естественныхъ защитительныхъ приспособленій организма (см. главу о дифтерій).

Наряду съ лечебнымъ дѣйствіемъ антитоксическія сыворотки обладаютъ предохранительнымъ дѣйствіемъ, мѣшая развитію болѣзненныхъ симптомовъ и давая, такимъ образомъ, организму возможность постепенно освободиться отъ вредныхъ агентовъ. Бактерицидныя и бактериотропныя сыворотки также обладаютъ предохранительнымъ свойствомъ, чѣмъ широко пользуются въ практикѣ, когда является необходимость быстро сообщить организму невосприимчивость. Нужно только помнить, что предохранительное дѣйствіе сыворотки длится всего 2—4 недѣли, такъ какъ полученныя въ готовомъ видѣ вещества, въ продукціи которыхъ самъ организмъ не принимаетъ участія, постепенно выдѣляются секреторными и экскреторными органами, а отчасти разлагаются въ самомъ организмѣ.

При разившейся уже болѣзни дѣйствіе бактерицидныхъ сыворотокъ, въ отличіе отъ антитоксическихъ, весьма слабо и ненадежно. При этомъ имѣютъ значеніе слѣдующіе моменты.

Мы знаемъ, что бактериолитическій амбоцепторъ, заключающійся въ специфическихъ сывороткахъ, нуждается для завершения своего дѣйствія въ присутствіи въ организмѣ подходящаго къ нему comple-

мента. Понятно, что если послѣдній отсутствуетъ, то бактерицидный эффектъ сыворотки совсѣмъ не обнаружится. Въ этомъ отношеніи интересенъ слѣдующій опытъ Wechsberg'a. При иммунизации кролика вибриономъ Мечникова образуется специфическій бактериолитическій амбоцепторъ. Но въ крови голубя нѣтъ подходящаго компонента, почему сыворотка иммунизированнаго кролика не спасаетъ отъ гибели голубя, зараженнаго вибриономъ Мечникова.

Чтобы получить эффектъ, нужно къ специфической сывороткѣ прибавить свѣжей сыворотки нормальнаго кролика или морской свинки, содержащей необходимый компонентъ.

Съ другой стороны, причиной недѣятельности бактерицидной сыворотки при избыточномъ ея введеніи можетъ явиться „отвлечение компонента“ въ смыслѣ Neisser'a и Wechsberg'a\*).

Далѣе нѣкоторые авторы склонны думать, что бактерицидныя сыворотки, растворяя бактерій въ организмѣ животного, не нейтрализуютъ освобождающихся при этомъ эндотоксиновъ, почему болѣзненные явленія подъ вліяніемъ сыворотки могутъ даже усилиться. Это опасеніе относится въ гораздо меньшей степени къ бактериотропнымъ сывороткамъ (противострептококковой и др.).

Для бактериотропическихъ сыворотокъ отношенія нѣсколько проще, такъ какъ онѣ дѣйствуютъ безъ участія компонента. Здѣсь важна главнымъ образомъ концентрація ихъ въ организмѣ. Unger-шанн и Кандыба показали, что противопневмоническая сыворотка предохраняетъ бѣлыхъ мышей отъ зараженія 100.000-краткой смертельной дозой пневмококка, если она впрыскивается въ опредѣленномъ отношеніи къ вѣсу тѣла (1:100). То же вѣсовое отношеніе должно быть приблизительно сохранено, если хотять предохранить столь же восприимчиваго къ пневмококку кролика.

Итакъ, мы видимъ, что терапевтическій эффектъ такъ наз. антиинфекционныхъ сыворотокъ (бактерицидныхъ и бактериотропныхъ) находится въ зависимости отъ цѣлага ряда условій, отчасти выясненныхъ, отчасти остающихся пока неизвѣстными. Нужно надѣяться, что съ дальнѣйшимъ развитіемъ нашихъ знаній, эти сыворотки получатъ гораздо большее значеніе у кровати больного, чѣмъ это имѣетъ мѣсто въ настоящее время.

### Литература:

Aschoff.—„Ehrlich's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die Künstlichen Immunitätsprocesse“ 1902.

Мечниковъ.—„l'Immunité dans les maladies infectieuses“ 1901, русский переводъ.

\*) См. стр. 197.

- H. Sachs.—„Die Hämolytine“. Отдѣльное издание.  
 Dieudonné.—„Schutzimpfung u. Serumtherapie“. 1911.  
 Kolle u. Wassermann.—„Handbuch d. pathog. Mikroorganismen“ Bd. IV,  
 статьи E. Friedberger'a, Ehrlich и Morgenroth'a, Wassermann'a. 1904.  
 Sachs.—„Antigene und Antikörper“. Handbuch d. Biochemie us. w., v. C. Orpenheimer. 1910.  
 Michaelis.—„Physikalische chemie der Toxin-Antitoxinbindung ; тамъ же.  
 Онь-же.—„Antifermente“; тамъ же.  
 Müller.—„Immunität gegen Bakterien“; русский переводъ.

## ГЛАВА IX.

## Реакція агглютинаціи.

Прив.-доц. В. А. Барыкинъ.

Въ 1889 году Charrin и Roger, изучая сыворотки животныхъ нормальныхъ и предохраненныхъ противъ палочки снѣжно-голубой, натолкнулись на своеобразное явленіе: въ первыхъ микробъ этотъ растетъ, какъ въ обычныхъ лабораторныхъ средахъ, давая равномерное помутнѣніе жидкости; въ иммунныхъ же верхніе слои среды остаются прозрачными, ростъ бактерій происходитъ исключительно на днѣ сосуда, гдѣ онѣ образуютъ длинныя членистыя нити.

Наблюденіе это вскорѣ было подтверждено Мечниковымъ, который присовокупилъ сюда и свои вполне аналогичные опыты съ вліяніемъ на ростъ пнеймококка и вибриона Гамальи соответствующихъ иммунныхъ сыворотокъ. А въ 1895 году Bordet, занятый тогда изученіемъ in vitro бактерицидныхъ свойствъ противохолерной сыворотки, замѣтилъ, что холерный вибрионъ подѣ вліяніемъ подобной сыворотки утрачиваетъ свою подвижность и выпадаетъ изъ равномерной эмульсіи, въ которой онъ находился, на дно пробирки въ видѣ объемистыхъ скопленій.

Характеръ явленія особенно тщательно былъ изслѣдованъ Gruber'омъ и Durham'омъ. Они показали, что по мѣрѣ иммунизации животныхъ въ сывороткѣ ихъ появляется и постепенно усиливается свойство склеивать соответственнаго микроба. Если прибавить даже ничтожное количество такой сыворотки въ пробирку, содержащую тонкую и равномерную взвѣсь даннаго микроба, то уже вскорѣ въ жидкости начинаютъ образовываться хлопья, растущія въ объемѣ и выпадающія въ видѣ осадка. Жидкость въ пробиркѣ становится прозрачной.

Можно тотъ же опытъ продѣлать подѣ микроскопомъ, смѣшавъ бактериальную эмульсію со специфической сывороткой и наблюдая явленіе въ висячей каплѣ. Микробы, въ началѣ оживленно движущіеся, какъ напр., холерная запятая или тифозный коккобациллъ, разсѣянные по всему полю зрѣнія, мало-по-малу на глазахъ изслѣдователя утрачиваютъ подвижность, склеиваются другъ съ другомъ, образуя значительныя скопленія.

Вотъ это явленіе и получило названіе реакціи агглютинаціи. Матеріаль (антигенъ), послужившій для иммунизации животнаго и зародившій въ жидкостяхъ послѣдняго агглютинирующія свойства, называется агглютиногеномъ; а пріобрѣтенное благодаря прививкамъ свойство сыворотки, въ силу котораго она даетъ реакцію склеиванія, объясняютъ обыкновенно накопленіемъ особаго вещества, которое называютъ агглютинирующимъ противотѣломъ или просто агглютининомъ. Наконецъ, ростъ бактерій въ соотвѣтствующей сывороткѣ исключительно на днѣ пробирки, гдѣ они располагаются въ видѣ членистыхъ длинныхъ нитей, носить названіе феномена или реакціи Pfaundler'a.

Gruber и Durham въ теченіе своихъ опытовъ убѣдились, что реакція агглютинаціи отличается ясно выраженной специфичностью: сыворотка животныхъ, вакцинированныхъ къ данному микробу, осаждастъ почти исключительно послѣдній. Специфичность реакціи настолько значительна, что ею можно пользоваться для опредѣленія того или иного бактерійнаго вида, для отличія, напр., тифозной палочки отъ кишечной.

Но особенно важное значеніе пріобрѣла агглютинація, когда было найдено, что она является тонкимъ діагностическимъ методомъ не только для классификаціи микробовъ, а и для распознаванія природы инфекціи. Widal первый установилъ, что сыворотка тифозныхъ больныхъ рядомъ съ нѣкоторыми жидкостями (молокомъ, выпотами, слезами, мочей и проч.) обладаетъ свойствомъ склеивать тифозную коккобациллу и не дѣйствуетъ на другихъ микробовъ. Сообщение Widal'a вызвало цѣлый рядъ работъ, тщательно выполненныхъ и принесшихъ много новыхъ и важныхъ данныхъ для серодіагноза инфекцій. Основное положеніе Widal'a было подтверждено, и реакція агглютинаціи заняла видное мѣсто среди методовъ опредѣленія природы заразы. Съ этой реакціей въ рукахъ клиницистовъ и бактериологовъ оказался простой и изящный способъ распознаванія, открывавшій широкія перспективы для изученія инфекцій, для болѣе точной ихъ этиологической классификаціи. Такъ, напр., благодаря этому методу удалось выяснитъ и расчленитъ клиническій симптомокомплексъ, носившій до того общее названіе „неопредѣленнаго тифа“. Было показано (Aehard и Bensaude, Schottmüller, de Feuffer, Kauser, Вѣляевъ, Барыкинъ и др.), что подъ „неопредѣленнымъ тифомъ“ скрываются инфекціи особаго рода, такъ называемыя паратифозныя заболѣванія. Благодаря той же реакціи были открыты возбудители бациллярной дизентеріи (Shiga, Kruse, Flexner и др.).

Дальнѣйшее изученіе интересующей насъ реакціи внесло еще одну важную деталь въ ея характеристику. Оказалось, что организмъ отвѣчаетъ такими же по существу свойствами своей сыворотки и при вакцинаціи его иными элементами, ничего общаго съ бактеріями не

имѣющими, напр., красными или бѣлыми кровяными шариками, сперматозоидами и пр., причемъ и здѣсь реакція отличается той же специфичностью. Сыворотка кролика, привитого красными кровяными тѣльцами человѣка, энергично агглютинируетъ послѣднія и не дѣйствуетъ, напр., на красныя кровяныя тѣльца быка. Реакція склеиванія отмѣчаетъ у животныхъ клѣтокъ такія тонкія особенности, которыя неуловимы ни для микроскопа, ни подчасъ для самаго тщательнаго химическаго анализа.

Всеми этими пріобрѣтеніями мы обязаны, по преимуществу, специфическому дѣйствію агглютининовъ. Лишь специфическое дѣйствіе агглютинина дизентерійной сыворотки гарантировало удачу въ поискахъ Shiga за неизвѣстнымъ возбудителемъ даннаго заболѣванія, давало право этому изслѣдователю сказать, что выдѣленный имъ микробъ есть истинная причина инфекціи, такъ какъ онъ одинъ склеивается сывороткой дизентериковъ. Однако, специфичность реакціи не абсолютна. Уже въ первыхъ работахъ Gruber'a, Durham'a, Widal'a и др. было отмѣчено, что слабыя агглютинирующія свойства обнаруживаютъ и нормальныя сыворотки и что дѣйствіе иммунъ-сыворотки, преимущественно направленное на соотвѣтственный антигенъ (гомологическая агглютинація), можетъ быть выражена въ болѣе слабой степени и по отношенію къ родственнымъ антигенамъ (гетерологическая агглютинація). Такъ напр., сыворотка животнаго, иммунизированнаго брюшно-тифозной культурой, агглютинируетъ ее очень сильно, но она склеиваетъ, хотя и значительно слабѣе, также микробовъ, близко стоящихъ по своимъ биологическимъ свойствамъ къ коккобациллу Eberth'a. Равнымъ образомъ, сыворотка кролика, специфическая для красныхъ кровяныхъ шариковъ барана, агглютинируетъ отчасти и красныя кровяныя шарики козы. Явленіе это, названное групповой агглютинаціей, должно быть объяснено тѣмъ, что всѣ клѣтки (растительнаго или животнаго происхожденія) распадаются на естественныя, связанныя родствомъ группы. Каждый членъ опредѣленной биологической группы содержитъ въ своей протоплазмѣ нѣкоторыя общія вещества, доставшіяся ему по наслѣдству и характеризующія всю данную группу. Поэтому иммунизация животнаго однимъ изъ микробовъ, представителемъ опредѣленной группы, сопровождается появленіемъ агглютинина, отчасти дѣйствующаго на всю группу.

Групповая агглютинація нерѣдко выражена такъ сильно, что для правильной оцѣнки результатовъ пробы приходится прибѣгать къ особымъ техническимъ пріемамъ, которые будутъ указаны ниже. Но рядомъ съ практическими неудобствами, создаваемыми групповой реакціей, необходимо сказать, что свойство иммунныхъ сыворотокъ обнаруживать родственную связь между микробами служитъ цѣннымъ методомъ для классификаціи послѣднихъ. Въ самомъ дѣлѣ, мы въ болѣе высокой степени обязаны именно групповой агглютинаціи нашими свѣдѣ-

ниями объ естественной группировкѣ бактерий. Сыворотка, специфическая къ *микробу дизентеріи*, слабо агглютинируетъ *тифозную, паратифозныхъ и кишечную палочку*, связывая ихъ такимъ образомъ въ одну обширную биологическую семью *coli-typhus*. Реакція агглютинаціи въ подобныхъ случаяхъ собираетъ разрозненные страницы неизвѣстной намъ исторіи естественной эволюціи среди микробовъ.

Для полученія агглютинирующей сыворотки вовсе не требуется, чтобы антигеномъ служила живая клѣтка. Въ качествѣ антигена можно взять различныя составныя части послѣдней, напр., водныя вытяжки изъ бактерий, строму красныхъ кровяныхъ шариковъ, или клѣтки, убитыя съ помощью механическихъ, химическихъ и термическихъ воздѣйствій на нихъ (растертыя тѣла бактерий; бактерии, убитыя нагрѣваніемъ, замораживаніемъ, антиформинномъ и пр.). Отсюда нужно заключить, что агглютинирующія свойства сыворотокъ не связаны съ жизнѣдѣтельностью агглютиногена (бактерійной или иной клѣтки).

Были сдѣланы попытки ближе опредѣлить тѣ составныя части клѣточной протоплазмы, которыя служатъ собственно агглютиногеномъ. По опытамъ Nicolle'я агглютиногены растворяются въ эфирѣ и алкогольѣ и могутъ быть разрушены только при подогрѣваніи до 115°C. Piek различаетъ два вида агглютиногеновъ: 1) „А бактерио-коагулинъ“, находящійся въ старыхъ бульонныхъ разводкахъ; онъ осаждается сѣрнокислымъ аммоніемъ и алкогольемъ, даетъ Миллонову пробу; 2) „К бактерио-коагулинъ“, представляющій экстрактъ цоваренной солью изъ молодыхъ культуръ, слабо діализируетъ, не даетъ реакціи на бѣлокъ, не осаждается алкогольемъ. Оба эти агглютиногена не разрушаются кислотами, щелочами, пищеварительными ферментами и кипяченіемъ.

Что касается химической природы агглютининовъ, то здѣсь наши свѣдѣнія очень скудны: никому еще до сихъ поръ не удалось выдѣлить ихъ въ чистомъ видѣ. Принято относить агглютинины къ глобулинамъ, такъ какъ они осаждаются сѣрнокислыми магnezіей, аммоніемъ и, отчасти, натріемъ. Агглютинины не діализируютъ, не измѣняются цѣлыми сутками подъ вліяніемъ пепсина и папайотина и лишь при болѣе продолжительномъ дѣйствіи разрушаются трипсиномъ.

Специфическая сыворотка не утрачиваетъ своихъ склеивающихъ свойствъ при подогрѣваніи до 60°—70°C въ теченіе ½ часа. Видъ животнаго и характеръ агглютиногена играютъ здѣсь немаловажную роль. Тифозный агглютининъ у лошади, выпадающій вмѣстѣ съ псевдо-глобулиномъ, переноситъ температуру до 80°—90°C и даже кипяченіе; холерный же агглютининъ у той же лошади, осаждающійся вмѣстѣ съ евглобулиномъ, не выдерживаетъ нагрѣванія и до 65°C (Габричевскій).

Агглютинирующая сыворотка, сохраняемая въ темномъ и прохладномъ мѣстѣ, почти не ослабѣваетъ. Консервированная въ сухомъ видѣ, она остается годной чрезвычайно долго и можетъ быть утилизирована для реакціи даже черезъ нѣсколько лѣтъ.

Агглютининъ остается дѣятельнымъ, какъ мы уже сказали, и при подогрѣваніи сыворотки до 60°C, температуры, разрушающей алексинъ (комплемента) свѣжей сыворотки. Съ другой стороны, специфическая сыворотка, утратившая свои склеивающія свойства, не можетъ быть активирована прибавленіемъ свѣжей, resp. алексина. Слѣдовательно, реакція агглютинаціи не нуждается въ присутствіи алексина; послѣдній не играетъ здѣсь той роли, какъ въ феноменѣ бактериолиза.

Вопросъ о мѣстѣ образованія агглютининовъ въ нормальномъ и невоспримчивомъ организмѣ остается спорнымъ. Большинство авторовъ согласны въ томъ, что между различными тканями крови наиболѣе богата содержаніемъ агглютининовъ. Послѣдніе обнаруживаются въ кровяной плазмѣ, сывороткѣ, а также въ жидкостяхъ бѣдныхъ клѣточными элементами, какъ напр., въ околосердечной жидкости, мочѣ, слезахъ, транссудатахъ и пр.

Achard и Bensaude, Widal и Sicard поставили рядъ опытовъ съ цѣлю выяснитъ, не образуется ли агглютининъ, прежде чѣмъ перейти въ кровь, въ лейкоцитарномъ эксудатѣ на мѣстѣ прививки. Опыты эти не дали положительныхъ результатовъ. Точно также Pfeiffer'у и Magh'у лишь иногда удавалось видѣть, что селезенка животнаго, иммунизированнаго къ холерѣ, содержитъ агглютинины раньше, чѣмъ кровь. Категоричѣе въ своихъ выводахъ van Emden, изучившій происхожденіе агглютининовъ у животныхъ, вакцинированныхъ къ *b. aerogenes*. Согласно этому автору, селезенка и лимфатическіе органы служатъ источникомъ агглютинирующаго противотѣла, — выводы, противорѣчащіе наблюденіямъ Gen'ou, по которому экстрактъ изъ лейкоцитовъ и органовъ морскихъ свинокъ, нормальныхъ или привитыхъ ослабленной культурой сибирской язвы (1-ая вакцина Pasteur'a), значительно слабѣе агглютинируютъ эту разводку, чѣмъ кровь и выпоты. Однако, едва ли факты, установленные Gen'ou, должны быть признаны окончательно рѣшающими вопросъ, такъ какъ изслѣдователь этотъ вскрывалъ своихъ животныхъ довольно поздно, по опытамъ же Мечникова maximum агглютининовъ въ первое время послѣ прививки гусиной крови въ брюхо свинки констатируется именно въ брюшномъ эксудатѣ и лишь позднѣе въ кровяной сывороткѣ. Изъ приведенныхъ краткихъ данныхъ мы можемъ видѣть, насколько вопросъ о происхожденіи агглютининовъ труденъ и сложенъ.

Не менѣе затруднительна и интерпретація феномена склеиванія, установленіе чертъ сходства и отличія этой реакціи отъ другихъ сывороточныхъ реакцій, характеризующихъ такъ называемую гуморальную невоспримчивость. Возьмемъ основные факты. Какъ мы видѣли, реакція агглютинаціи не нуждается въ алексинѣ: съ этой стороны она протекаетъ иначе, чѣмъ гемо- и бактериолизъ. Вышнее различіе феномена склеиванія съ одной стороны и феномена растворенія съ другой — очевидно. Мало того, реакція агглютинаціи, обнаруживаясь одновременно съ гемо- и бактериолитическими свойствами сыворотки, можетъ рѣзко разниться отъ послѣднихъ въ количественномъ отношеніи. Такъ, напр., для растворенія съ помощью алексина 2 mgr. холерной культуры можетъ потребоваться 0,1 куб.



сант. соответствующей специфической сыворотки, а для полной агглютинации такого же количества данной разводки всего лишь 0,0001 куб. с., т. е. въ 1000 разъ меньше.

Далѣе, встрѣчаются иммунныя сыворотки, богатая лизинами (гемо- и бактериолизинами) и почти лишенная склеивающихъ свойствъ, и обратно. Сыворотка кролика, вакцинированнаго кровью быка, приобретаетъ ясно выраженное свойство гемолизировать красные шарики быка и почти не даетъ агглютинации ихъ. Тотъ же кроликъ, иммунизированный кровью лошади, отвѣчаетъ выработкой и гемолизиновъ, и агглютининовъ (Кочкинъ). Не менѣе выпуклыя черты отличія можно провести также между реакціей преципитации и склеиваніемъ.

Отсюда вполне естественно думать, что агглютинирующая способность сыворотокъ есть явленіе особаго рода, явленіе, не связанное съ другими реакціями, обнаруживаемыми той же сывороткой. Подтвержденіе подобной мысли мы находимъ въ теоріи боковыхъ цѣпей Ehrlich'a, разсматривающей реакціи иммунитета исключительно съ точки зрѣнія свойствъ противотѣла\*). Согласно этой теоріи, соединенія антигена съ противотѣломъ подчиняются законамъ обычной химіи и протекаютъ, слѣдовательно, строго соблюдая пропорціональность между результатомъ и количествомъ вошедшихъ въ реакцію ингредиентов: определенное количество противотѣла, назовемъ его  $n$ , должно нейтрализовать, осадить, растворить  $x$  антигена,  $2n$  должны произвести тотъ же эффектъ на  $2x$  и т. д. Характеръ реакціи обуславливается свойствами противотѣла, каждое изъ которыхъ снабжено особой структурой и особымъ химическимъ средствомъ къ антигену. Такъ, агглютининъ является рецепторомъ 2-го порядка, его молекула обладаетъ двумя группировками: гаптофорной и зимофорной. Воспринимая благодаря химическому средству гаптофорной группы соответствующій антигенъ (микроба, чужую клетку и пр.), агглютининъ склеиваетъ, иммобилизуетъ и осаждаетъ его съ помощью зимофорной группы.

Агглютинины при долгомъ сохраненіи, при нагреваніи могутъ утратить свою функциональную группу, сохранивъ нетронутой гаптофорную. Неизбѣжнымъ результатомъ подобнаго измѣненія явится то, что химическое соединеніе агглютинина съ его антигеномъ не пострадаетъ въ интенсивности, тогда какъ видимой реакціи агглютинации не наступитъ: зимофорная, функциональная группа отсутствуетъ. Агглютинины, сохранившіе свое химическое средство къ антигену, но потерявшіе способность давать явленіе склеиванія, иммобилизации и осажденія, названы Ehrlich'омъ агглютиноидами.

Существованіемъ такихъ агглютиноидовъ, Ehrlichъ пытается объяснить давно замѣченный парадоксальный фактъ, что иногда нераз-

\*) Болѣе подробное изложеніе этой теоріи см. въ статьѣ проф. С. В. Коршуна.

веденная специфическая сыворотка оказывается недѣятельной, разведенная же даетъ реакцію агглютинации. Представимъ себѣ, что нашъ агглютиногенъ (тифозная, холерная или иная культура) имѣютъ 10 группъ химическаго сродства для соединенія съ соответствующими гаптофорными группами агглютинина. Въ опытѣ съ неразведенной сывороткой можетъ оказаться 10 агглютининовъ и 10 агглютиноидовъ. И тѣ, и другіе способны соединиться съ агглютиногеномъ, но видимый результатъ этого соединенія будетъ неодинаковъ, произойдетъ ли оно съ агглютининами, или съ агглютиноидами: первые, какъ несущіе нетронутой свою функциональную группу, дадутъ осадокъ, тогда какъ вторые, лишенные послѣдней, осадка не образуютъ. Такимъ образомъ, при соединеніи съ агглютиногеномъ агглютиноидовъ реакція не обнаруживается, несмотря на обильное количество агглютининовъ: послѣдніе остаются свободными, не могутъ связаться съ антигеномъ, уже насыщеннымъ агглютиноидами. Если же мы возьмемъ половинное количество сыворотки, т. е. 5 агглютининовъ и 5 агглютиноидовъ, то и тѣ, и другіе встрѣтятся съ антигеномъ (10 группъ сродства), и результатомъ дѣйствія зимофорныхъ группъ агглютининовъ окажется склеиваніе и осажденіе микробовъ.

Такія же сложныя толкованія пришлось придумать Ehrlich'у для объясненія, напр., отсутствія пропорціональности между дозой дифтерійнаго токсина и количествомъ нейтрализующаго ее антитоксина. По мѣрѣ накопленія фактовъ теорія Ehrlich'a была вынуждена вводить новыя поправки и дополненія къ своему основному положенію, что реакціи иммунитета подчинены законамъ обычной химіи. Поправки эти, значительно усложняя разсматриваемую теорію и обогащая ее новыми терминами, во всякомъ случаѣ не являются доказательствомъ въ ея пользу. Однако, благодаря первоначальной простотѣ идеи, которой мы обязаны многими интересными страницами въ ученіи объ иммунитѣ, благодаря дидактическимъ ея достоинствамъ, теорія Ehrlich'a до послѣдняго времени пользуется широкой популярностью и насчитываетъ въ своихъ рядахъ выдающихся ученыхъ.

Какъ мы сказали, въ основаніе теоріи Ehrlich'a легли видимыя различія, которыми проявляется присутствіе въ сывороткѣ того или иного противотѣла. Одновременно съ развитіемъ этой теоріи строилось иное ученіе, говорившее, что несмотря на бросающуюся въ глаза разницу явленій (съ одной стороны — раствореніе красныхъ кровяныхъ шариковъ и бактерий, а съ другой — ихъ склеиваніе и осажденіе); несмотря на рѣзкое различіе въ интенсивности реакцій, обнаруживаемыхъ одной и той же сывороткой; несмотря, наконецъ, на полное подчасъ выпаденіе одной изъ нихъ, — есть серьезныя основанія думать объ ихъ близости, искать общій механизмъ, управляющій ими. Представителемъ такого мнѣнія является Bordet.

Въ настоящее время собрано много фактовъ, свидѣтельствующихъ въ пользу родственности противотѣля. Температура, разрушающая агглютинины очень близка къ температурѣ, разрушающей антиоксинны, преципитины, гемо- и бактериолизины. Опыты съ раздѣленіемъ ихъ помощью діализа и фракціонированнаго осажденія не даютъ положительнаго результата: всѣ противотѣля оказываются въ одной и той же порціи глобулиновъ сыворотки.

Были сдѣланы попытки подойти инымъ путемъ къ разрѣшенію даннаго вопроса. Думали, нельзя ли, мѣняя по преимуществу химическій составъ антигеновъ, достигнуть того, чтобы привитой организмъ отвѣчалъ исключительно выработкой то однихъ противотѣля, то другихъ. Bang и Forssmann, Takaki, Froin, экстрагируя изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ липиды и прививая затѣмъ полученные экстракты (эфирный, алкогольный, бензолный и др.), стремились доказать, что именно въ нихъ нужно искать литическіе антигены. Но при оцѣнкѣ подобныхъ опытовъ нужно принять во вниманіе: 1), что сами по себѣ липиды представляютъ органическія соединения съ различными физическими качествами и химической структурой\*) и 2), что результаты исследованийъ въ этой области часто расходятся между собой. Наблюденія Dautwitz'a и Landsteiner'a, а также провѣрочные опыты Кочкина показываютъ, что въ названныхъ вытяжкахъ вообще не имѣется антигеновъ, ни литическихъ, ни агглютинирующихъ, а если иногда подобныя вытяжки и дѣйствуютъ антигенно, то зависитъ это не отъ липидовъ, а отъ тончайшей примѣси стромы. Можно думать, что въ тѣхъ случаяхъ, когда авторы считали добытые ими антигены за продукты свободные отъ бѣлка, послѣдній, присутствуя въ ничтожныхъ количествахъ, просто ускользалъ отъ опредѣленія его химическимъ путемъ. Однако, лишь благодаря бѣлку продукты авторовъ оказывались обладающими антигенными свойствами. Опыты Schattenfroh'a доказываютъ, что моча здоровыхъ животныхъ (быка, козы, человека) способна вызвать образованіе противотѣля и не утрачиваетъ своихъ антигенныхъ свойствъ даже послѣ фильтраціи ея черезъ свѣчу Chamberland'a (Ruffer, Crendiroculo Calvocoressi).

Наблюденіями Senator'a, Posner'a, и Mörner'a поставлено внѣ всякаго сомнѣнія, что моча нормальныхъ людей всегда содержитъ бѣлокъ. Бѣлокъ этотъ, проходя черезъ фильтръ Chamberland'a, и является, очевидно, антигеномъ, достаточнымъ для образованія противотѣля, какъ бы незначительно ни было его содержаніе въ фильтрованной мочѣ. Исследования Friedberger'a, Dörner'a и Lüdke показываютъ, на какія ничтожныя количества антигена организмъ уже реагируетъ выработкой специфическихъ противотѣля. Итакъ, причину антигенныхъ свойствъ надо искать въ цѣльности строенія бѣлковой молекулы, обычно связанной съ присутствіемъ фосфатидовъ (Bordet). Но бѣлковая молекула, ненарушенная въ своей структурѣ, является антигеномъ и литическимъ, и свертывающимъ (осаждающимъ).

Болѣе детальное изученіе механизма агглютинаціи, предпринятое Bordet, позволяетъ разложить эту реакцію на 2 послѣдо-

\*) Erlandsen и Thudichum, напр., различаютъ между липидами (фосфатидами) слѣдующія 4 группы:

1. Моноамидо—монофосфатиды (N:P = 1:1);
2. Моноамидо—дифосфатиды (N:P = 1:2);
3. Диамидо—монофосфатиды (N:P = 2:1);
4. Диамидо—дифосфатиды (N:P = 2:2).

вательныхъ стадій: въ первой стадіи происходитъ соединеніе агглютинина съ антигеномъ, образуется комплексъ, снабженный новыми свойствами адсорбціи и притяженія; благодаря этимъ свойствамъ во второй стадіи комплексъ осаждается солью (электролитомъ). Если въ средѣ, какъ напр., въ дистиллированной водѣ, нѣтъ солей, то несмотря на соединеніе антигена съ агглютининомъ, реакція агглютинаціи не наступаетъ. Иными словами, видимая сторона реакціи объясняется новыми физико-химическими качествами, обнаруживаемыми соединеніемъ (комплексомъ) антигена съ агглютининомъ и отсутствующими въ этихъ послѣднихъ, когда они взяты отдѣльно. Комплексы жадно поглощаютъ изъ окружающей среды соли и, нагруженные солями, становятся въ нныя условія молекулярнаго притяженія между собой и средой. Притяженіе къ средѣ уменьшается, взаимное растеть, и результатомъ такой игры, гдѣ преобладающая роль вынадеетъ на долю физическихъ свойствъ комплексовъ, является образованіе осадка.

Въ опытѣ Bordet электролитъ NaCl, по наблюденіямъ Friedberger'a, можетъ быть замѣненъ другими веществами: солями щелочей и щелочныхъ земель, аспарагиномъ и винограднымъ сахаромъ. Нагрѣваніе до 70°—75°C, кислоты, щелочи, мочевины и формоль способны разрѣшить совершившуюся агглютинацію (деагглютинировать). Если нагрѣваніе длится недолго, то удается снова возстановить агглютинатъ или при помощи дистиллированной воды или путемъ діализа, удаляющаго избытокъ солей.

Реакція агглютинаціи, какъ и прочія сывороточныя реакціи, вопреки мнѣнію Ehrlich'a, не подчиняется законамъ обычныхъ химическихъ соединеній, гдѣ результатъ стоитъ въ прямой связи съ количествомъ взятыхъ реагентовъ. Положеніе это подтверждается цѣлымъ рядомъ наблюденій. Такъ, опредѣленный объемъ гемолитической сыворотки растворяетъ значительно большее количество соотвѣствующихъ красныхъ кровяныхъ шариковъ въ томъ случаѣ, если они внесены въ данную сыворотку сразу, чѣмъ если они прибавлены къ ней послѣдовательно маленькими порціями (Bordet). Такое же точно отсутствіе пропорциональности дѣйствія наблюдается въ соединеніяхъ рицина съ антирициномъ (Danysz), алексина съ антиалексиномъ (Bordet), дифтерійнаго токسينа съ антитоксинномъ (v. Dungen), агглютинина съ микробомъ (Graw). Эффектъ реакціи (нейтрализація яда и пр.) колеблется въ зависимости отъ того, прибавлено ли данное количество антигена къ таковому же количеству противотѣля сразу, или фракціонированными дозами.

Очень нагляднымъ примѣромъ способа соединенія противотѣля со своимъ антигеномъ можетъ служить слѣдующее явленіе, описанное Bordet. Если въ опредѣленный объемъ метиленовой синьки погрузить листъ фильтровальной бумаги, то онъ окрасится всюду равномерно. Но если тотъ же листъ бумаги предварительно разрѣзать на

кусочки и погружать ихъ черезъ опредѣленные промежутки времени въ такое же количество краски, то легко видѣть, что первые кусочки окрасятся очень интенсивно, а послѣдніе останутся почти безцвѣтными: для нихъ не хватитъ синьки. Соединеніе бумаги съ краской по своей сущности есть процессъ адсорбціи, не подчиняющійся правиламъ, которымъ слѣдуютъ соединенія гомогенныхъ системъ (химически чистыхъ тѣлъ, кристаллоидовъ).

Своеобразный характеръ реакцій иммунитета легко удается подмѣтить при изученіи быстроты ихъ теченія, полноты и прочности соединенія антигена съ противотѣломъ. Оказывается, — это установлено цѣлымъ рядомъ работъ, охватывающихъ собой почти все пробы на невосприимчивость, — что быстрота, прочность и законченность реакцій зависятъ отъ особаго качества антигеновъ и противотѣлъ, именно отъ той жадности (Avidität), съ которой они стремятся другъ къ другу и которая характеризуетъ собой ихъ физико-молекулярную индивидуальность. Согласно однимъ авторамъ (Müller, Ehrlich, Berghaus, Marx и др.), Avidität находится въ тѣсной зависимости отъ содержанія въ сывороткѣ иммунныхъ единицъ (агглютинирующихъ, растворяющихъ и обезвреживающихъ), по мнѣнію же другихъ, подобной зависимости не наблюдается. Такъ, напр., очень богатая антитоксинамъ противодифтерійная сыворотка благодаря своему слабому Avidität'у къ токсину можетъ лечить хуже, чѣмъ сыворотка средняя по содержанию въ ней антитоксическихъ единицъ, но зато съ хорошо развитымъ Avidität'омъ (Roux, Kraus, Schwoner, Барыкинъ, Майковъ и др.). Иными словами, то или иное количество иммунныхъ единицъ въ сывороткѣ не опредѣляетъ еще ея энергіи, съ которой она будетъ стремиться осадить, растворить или обезвредить антигенъ: бактерій, эритроцитовъ, дифтерійный токсинъ и проч.

Приведенные факты и аналогіи съ достаточной ясностью ориентируютъ насъ въ механизмъ сывороточныхъ реакцій и въ частности реакцій агглютинаціи. Вліяніе электролитовъ, необходимость для антигена бѣлковой молекулы со всеми ея физико-химическими качествами, зависимость реакцій въ ея конечномъ эффектѣ отъ того или иного способа соединенія антигена съ противотѣломъ (сразу или раздѣльными дозами), обратимость реакцій (деагглютинація), наконецъ, значеніе другихъ факторовъ и особенно времени для константы равновѣсія въ смѣсяхъ антигена съ противотѣломъ, — все это убѣдительно доказываетъ, что интересующія насъ реакціи протекаютъ по типу коллоидныхъ. Благодаря работамъ цѣлаго ряда авторовъ, изъ которыхъ упомянемъ здѣсь Landsteiner'a и Jagic'a, Gengou, Girard'a, Magnin'a и Henri, Nernst'a, Porges'a и др. мы имѣемъ удовлетворительное объясненіе парадоксальныхъ фактовъ, подчасъ наблюдаемыхъ среди реакцій иммунитета и заставившихъ Ehrlich'a строить для нихъ сложныя толкованія. Такъ напр., то обстоятельство, что иногда неразведенная сыворотка не агглютинируетъ, разведенная же даетъ ясную реакцію склеиванія, находитъ себѣ простое объясненіе съ точки зрѣнія коллоидныхъ соединеній: для нихъ, согласно наблюденіямъ Landsteiner'a, Pauli и др., существуетъ опредѣ-

ленный optimum, за предѣлами котораго реакція можетъ и не обнаруживаться, optimum, отвѣчающій опредѣленной концентраціи смѣсей \*).

Разсматривая реакцію агглютинаціи съ указанной точки зрѣнія, приходится считаться съ ней, какъ съ феноменомъ, обусловленнымъ физико-химическимъ состояніемъ двухъ тѣлъ: съ одной стороны, специфической сыворотки, съ другой антигена. И вполне естественно ожидать, что, измѣняя свойства антигена, мы тѣмъ самымъ можемъ создать условія, при которыхъ реакція не наступитъ, хотя бы сыворотка и обладала всеми необходимыми качествами для дѣйствія. Такъ, давно извѣстно, что свѣже выдѣленная изъ организма культура брюшно-тифозной палочки часто не агглютинируется сывороткой, прекрасно агглютинирующей лабораторную культуру брюшного тифа. Достаточно заставить вновь полученнаго микроба расти на искусственныхъ средахъ (агаръ, желатина и пр.) въ теченіе 2—3 поколѣній, чтобы онъ началъ склеиваться сывороткой такъ же хорошо, какъ и старая лабораторная разводка. Очевидно, паразитизмъ въ сокахъ организма сообщилъ микробу инныя качества, чѣмъ жизнь въ бульонѣ или желатинѣ, качества, при которыхъ физико-химическіе взаимоотношенія его къ сывороткѣ не таковы, чтобы произошла реакція агглютинаціи. Nicolle и Trénel для тифозныхъ палочекъ, Барыкинъ для паратифозныхъ показали, что можно при 42°C вырастить поколѣнія этихъ микробовъ, лишенныхъ способности агглютинироваться. Kierstein и Бѣляевъ достигли того же, культивируя микробовъ въ средахъ съ прибавленіемъ агглютинирующей сыворотки. Можетъ быть, въ свойствахъ бактерій приспособляться къ внешней средѣ и удерживать некоторое время вновь приобретенныя качества нужно искать разгадку того, что во время каждой холерной эпидеміи находятъ въ водѣ и др. мѣстахъ такъ называемыхъ холероподобныхъ микробовъ, не склеивающихся противохолерной сывороткой.

Но если это такъ, если состояніе антигена играетъ въ реакціи не менѣе важную роль, чѣмъ состояніе самой иммунной сыворотки, то для насъ становятся понятными опыты съ ослабленіемъ антигенныхъ свойствъ матеріала (стромы красныхъ кровяныхъ шариковъ) при воздѣйствіи на него различными химическими и физическими способами: высокой температурой, перевариваніемъ желудочнымъ сокомъ, обработкой щелочами и кислотами, словомъ, всеми тѣми приемами, которые глубоко нарушаютъ физико-молекулярную структуру антигена. Для насъ становится понятной количественная разница, скажемъ, между гемолитическими и агглютинирующими свой-

\*) Мы уклонились бы слишкомъ далеко отъ нашей ближайшей задачи, если бы вздумали излагать здѣсь ученіе о коллоидахъ. Вліяніе осмотического давления, ионизаціи, поверхностнаго натяженія, свойства аттракціи, аб- и адсорбціи, характеризующія реакціи среди коллоидовъ и т. д., подробно излагаются въ специальныхъ руководствахъ, куда мы и отсылаемъ читателя.

ствами одной и той же сыворотки. Мало того, изложенная точка зрѣнія ориентируетъ насъ въ физико-молекулярныхъ свойствахъ комплексовъ, образованныхъ то антигеномъ съ лизинами (гемо- и бактериолизинами), то антигеномъ съ агглютининами: первый изъ нихъ жадно адсорбируетъ алексинъ, второй — электролиты, а поглощеніе алексина или электролита накладываетъ уже свою печать на исходъ реакціи, квалифицируя ее то какъ гемо- и бактериолизъ, то какъ агглютинацію \*).

Школа Ehrlich'a (Sachs и Bauer) считаетъ за аксіому, что одна и та же субстанція не можетъ обладать и гемолитическими, и агглютинирующими свойствами. Однако, Gengou доказалъ, что взвѣсъ чистаго сульфата барія ( $BaSO_4$ ) и агглютинируетъ, и гемолизуетъ красные кровяные шарики.

Конечно, приведенные факты не рѣшаютъ вопроса о специфичности, которымъ заполнена исторія противотѣлъ, и которая легко укладывается въ рамки химической теоріи Ehrlich'a. Однако, физико-химическая теорія Bordet опирается на болѣе широкую и понятную идею, способную охватить собранные до сихъ поръ факты. Она позволяетъ намъ проникнуть глубже въ интимныя соотношенія (корреляціи), существующія между физическими свойствами тѣлъ и ихъ химической конституціей. А внимательное изученіе сывороточныхъ реакцій иммунитета съ точки зрѣнія этой теоріи говоритъ за то, что „противотѣла самая разнообразная въ своемъ обнаруженіи представляютъ между собой родственность значительно болѣе близкую, чѣмъ обычно это предполагается, и что грани, которыя мы проводимъ между ними, когда ихъ классифицируемъ по различнымъ категоріямъ, являются чистой условностью“. (Bordet).

Намъ остается упомянуть здѣсь о теоріи Nicolle'a, недавно предложенной этимъ изслѣдователемъ для объясненія явленій сывороточнаго иммунитета. Вполнѣ примыкая по вопросу о способахъ соединенія антигена съ противотѣломъ къ физико-молекулярнымъ взглядамъ Bordet, Nicolle вмѣстѣ съ своими сотрудниками Rozersky'mъ и Ab'омъ дѣлаютъ попытку установить принципиальную разницу между противотѣлами свертывающими и растворяющими. По мнѣнію Nicolle'a, каждый антигенъ вызываетъ образованіе въ организмѣ 2 типовъ противотѣлъ: коагулиновъ, свертывающихъ, осаждающихъ и обезвреживающихъ антигенъ, и лизиновъ, растворяющихъ его, освобождающихъ изъ него истинный ядъ (poison vrai). Дѣйствіе противотѣла можетъ быть направлено на клѣточные элементы, на бѣлковыя молекулы или на токсинъ. Всюду это дѣйствіе выражается 2 моментами: осажденіемъ въ началѣ, раствореніемъ впоследствии. Различіе между коагулинами и лизинами

\*) По изслѣдованіямъ Bail'a и Spät'a реакція агглютинаціи такъ же, какъ и растворенія, сопровождается адсорбціей алексина.

состоитъ въ томъ, что первые не нуждаются въ алексинѣ, вторые же реагируютъ при помощи послѣдняго. Введеніе въ организмъ слабыхъ дозъ антигена даетъ толчокъ къ преимущественному накопленію противотѣлъ литическаго характера (анафилаксія), болшія же дозы даютъ, главнымъ образомъ, коагулины (агглютинины, преципитины и пр.). Взаимоотношеніе лизиновъ и коагулиновъ въ одной и той же сывороткѣ опредѣляется цѣлымъ рядомъ внѣшнихъ и внутреннихъ факторовъ.

Съ теоретической точки зрѣнія коагулины суть хорошія противотѣла (bons anticorps), такъ какъ они осаждаютъ антигенъ, и резорбція послѣдняго клѣтками организма совершается мало-помалу, не сопровождаясь явлениями отравленія. Наоборотъ, лизины — дурныя противотѣла (mauvais anticorps): растворяя антигенъ, они наводняютъ организмъ освободившимися ядами. А такъ какъ организмъ вообще располагаетъ лишь очень ограниченными средствами защиты противъ ядовъ (токсиновъ и эндотоксиновъ), средствами, не превышающими напр., его способности обезвреживать алкалоиды, то очень часто, благодаря дѣйствію лизиновъ, онъ оказывается поставленнымъ въ условія смертельнаго отравленія. Однако, съ практической стороны цюгда желательно имѣть противотѣла съ преобладающимъ лизиннымъ характеромъ: растворяя живой антигенъ (микроба), они освобождаютъ организмъ отъ дальнѣйшей инфекціи. Выработкой противотѣлъ по Nicolle'ю, заняты исключительно благородныя клѣтки, способныя къ возрожденію, благородныя же (напр., нервныя) относятся къ построенію иммунитета вполнѣ индифферентно.

Чтобы доказать различіе и дѣйствительное существованіе въ каждомъ противотѣлѣ лизиновъ и коагулиновъ (основа, на которой базируется вся теорія), Nicolle'ю приходится иногда прибѣгать къ произвольнымъ и недостаточно провѣреннымъ толкованіямъ. Такъ напр., по мнѣнію Nicolle'a, всякій антитоксинъ въ силу того, что онъ для нейтрализаціи токсина не нуждается въ алексинѣ, долженъ считаться коагулиномъ, преципитатъ же, завѣдомо относящійся къ коагулинамъ, не долженъ адсорбировать алексина, вопреки опытамъ Gengou, Gay и Moreschi.

Заканчивая теоретическую оцѣнку реакціи агглютинаціи, необходимо сказать о ея значеніи для состоянія невосприимчивости. Gruber и Durham первые думали объяснить иммунитетъ склеивающими свойствами сыворотки. Агглютинированные микробы съ поврежденной, по наблюденію Gruber'a, оболочкой, потерявшіе движеніе, особенно легко должны поддаваться разрушительному дѣйствію алексина. Отсюда заключеніе, что причина невосприимчивости кроется въ появленіи склеивающихъ свойствъ въ сывороткѣ. Однако, изъ опытовъ Charrin и Roger, Мечникова, Pfandler'a мы видѣли, что микробы не только не погибаютъ, а даже размножаются въ агглютинирующихъ сывороткахъ.

Къ теоріи Gruber'a и Durham'a близко примыкаетъ только что изложенная теорія Nicolle'a, по которой агглютинины, какъ представители коагулирующаго типа противотѣль, являются полезнымъ свойствомъ сыворотки (bons anticorps).

Nicolle на основаніи своихъ первыхъ наблюденій надъ механизмомъ агглютинаціи высказываетъ за дѣйствіе агглютининовъ на рѣснички бактерій. Агглютининъ заставляетъ ихъ спутываться, переплетаться и увлекаетъ на дно пробирки иммобилизованныхъ микробовъ.

Согласно опытамъ Gençon, сыворотка собаки, хорошо иммунизированной къ сибирской язвѣ, не агглютинируетъ даже ослабленную разводку послѣдней (1-ую вакцину Pasteur'a), и обратно, — сыворотка собаки, слабо предохраненной, оказывается способной давать ясную реакцію агглютинаціи даже вирулентной культуры *bac. anthracis*. Въ работахъ Widal'a и Sicard'a съ брюшнымъ тифомъ, Salimbeni съ холернымъ вибриономъ, Исаева съ пневмококкомъ, Mesnil'a съ палочкой свиной краснухи мы находимъ вполне убѣдительныя доказательства въ пользу того, что агглютинирующими свойствами сыворотокъ нельзя измѣрять напряженность иммунитета. Правда, въ огромномъ большинствѣ случаевъ состояніе приобретенной невосприимчивости сопровождается и присутствіемъ агглютининовъ въ сывороткѣ. Однако, у лицъ, выздоравливающихъ отъ брюшного тифа, иммунитетъ можетъ длиться годами, а реакція склеиванія иногда исчезаетъ уже черезъ нѣсколько недѣль послѣ наступленія апирексиса; съ другой стороны, склеивающая сила сыворотки можетъ быть отлично выраженной, и это не мѣшаетъ рецидиву инфекции (Widal и Sicard). Итакъ, отсутствіе агглютининовъ не говорить за восприимчивость, и обратно реакція склеиванія не говоритъ за наличность иммунитета.

Реакція агглютинаціи благодаря своей несложной технике и тому обстоятельству, что она наблюдается почти при всѣхъ инфекціяхъ, нашла широкое примѣненіе въ клинической и лабораторной практикѣ. Уже изъ изложеннаго мы можемъ видѣть, что съ помощью этой реакціи удается выполнить нѣсколько задачъ.

I. Распознаніе природы инфекцій, такъ какъ сыворотка подозрительнаго больного будетъ агглютинировать преимущественно разводку того микроба, который вызвалъ данное заболѣваніе.

II. Опредѣленіе вида бактерій, отождествленіе ихъ съ лабораторными при помощи сыворотокъ, приготовленныхъ для послѣднихъ. Животное, вакцинированное холерной разводкой, даетъ сыворотку, дѣйствующую только на холернаго вибриона и индифферентную для другихъ видовъ.

III. Установленіе патогеннаго значенія микроба, найденнаго при неизвѣстной инфекціи. Изъ зараженнаго организма

можно выдѣлить посѣвомъ на средахъ цѣлый рядъ различныхъ бактерійныхъ видовъ, сыворотка же больного будетъ склеивать только тотъ видъ, который обуславливаетъ данную инфекцію.

Однако, при выполненіи реакціи необходимо считаться съ тѣмъ, что 1) есть культуры, сами по себѣ легко выпадающія изъ взвѣси (псевдо-агглютинація), что 2) нормальныя сыворотки могутъ обладать агглютинирующими свойствами (нормальныя агглютинины) и, наконецъ, что 3) специфическая сыворотка, дѣйствуя особенно энергично на свой прямой антигенъ, часто способна слабо агглютинировать родственные виды (групповая агглютинація). Отсюда для насъ понятна важность соответствующихъ контролей и необходимость количественнаго метода изслѣдованія.

I. Для выполненія первой задачи, — діагноза инфекціи, нужно имѣть: 1) сыворотку больного, подлежащаго изслѣдованію; 2) сыворотку или смѣсь сыворотокъ здоровыхъ людей и 3) хорошо проверенныя разводки бактерій.

Сыворотка, какъ отъ здоровыхъ, такъ и отъ больныхъ, добывается простымъ уколомъ булавкой, скальпелемъ и пр. въ мякоть пальца или мочку уха. Очень удобны механическія иглы въ родѣ иглы Franke. Можно получить сыворотку и шприцемъ, проколовъ подкожную вену предплечья.

Добытая кровь собирается въ стерильныя трубки, капиллярный конецъ которыхъ затѣмъ запаивается. Оставляютъ кровь для свертыванія въ темномъ мѣстѣ. Сыворотка легко отсасывается съ помощью стеклянныхъ капилляровъ. Иногда за неимѣніемъ стеклянной посуды приходится пропитывать кровью кусочки ваты или пропускной бумаги. Присутствіе гемоглобина не мѣшаетъ реакціи, но такъ какъ количество сыворотки, собранной такимъ способомъ, не можетъ быть точно опредѣлено, то методъ этотъ не годится для изслѣдованія предѣльнаго склеивающаго титра. Ватные тампоны и кусочки бумаги въ высушенномъ видѣ очень удобны для пересылки. Передъ употребленіемъ высохшую кровь отмачиваютъ въ физиологическомъ растворѣ NaCl (0,85%). Въ качествѣ бактерійной эмульсии употребляютъ 12—24 часовыя бульонныя разводки. Тѣ микробы, которые даютъ въ бульонѣ осадокъ или пленку, выращиваются на косомъ агарѣ. Для приготовления эмульсии изъ агаровой культуры послѣдняя смывается физиологическимъ растворомъ поваренной соли (0,85%) или снимается съ поверхности среды платиновой петлей и тщательно растирается о стѣнку пробирки, наполненной физиологической водой. Взвѣсь должна быть равномерно мутной, достаточно густой и безъ грубыхъ осадковъ. Тонкость эмульсии полезно проверитъ подъ микроскопомъ.

Кромѣ живыхъ бактерій реакція агглютинаціи дѣлается и съ убитыми  $\frac{1}{2}\%$  карболовой кислотой, формалиномъ, нагрѣваніемъ и пр.\*)

Съ нѣкоторыми бактеріями удается получить тонкую взвѣсь, лишь прибѣгая къ специальнымъ приемамъ. Напр., для приготовления эмульсіи *стрептококковъ* собираютъ микробовъ, освѣвшихъ изъ бульонной разводкѣ на дно пробирки: осадокъ растирается въ фдкой щелочи. Съ пѣсенями агглютинація удается исключительно, если пользоваться ихъ спорами (споро-агглютинація); поэтому, эмульсіи готовятся изъ споръ, очищенныхъ отъ мицелія особымъ методомъ\*\*).

Когда материалы для производства реакціи готовы, приступаютъ къ выполнению самой задачи. Необходимо опредѣлить тѣ минимальныя количества изслѣдуемой сыворотки, которыя еще способны дать агглютинацію микроба, или, какъ говорятъ, необходимо установить предѣльный агглютинирующий титръ сыворотки. Съ этой цѣлью готовятъ рядъ разведеній послѣдней. Въ зависимости отъ того, выполняется ли реакція микроскопически или макроскопически, мы поступаемъ слѣдующимъ образомъ.

При микроскопической пробѣ, къ которой чаще прибѣгаютъ, какъ къ ориентировочному опыту, и при небольшомъ количествѣ сыворотки, разведенія готовятся въ часовыхъ стеклышкахъ съ помощью капиллярныхъ пипетокъ. 1 капля сыворотки съ 9 каплями  $0,85\%$  NaCl даетъ разведеніе 1:10, съ 19-ью каплями  $0,85\%$  NaCl — 1:20 и т. д. Каплю каждого разведенія смѣшиваютъ на покровномъ стеклышкѣ съ 1 каплей бактерійной эмульсіи, вслѣдствіе чего степень разведенія удваивается. Стеклышки приклеиваются къ предметнымъ, снабженнымъ углубленіемъ для висячей капли, при помощи вазелина (во избѣжаніе высыханія жидкости). Параллельно готовятся 2 контрольныхъ препарата: одинъ, содержащій смѣсь микробовъ съ нормальной сывороткой; другой — смѣсь ихъ съ  $0,85\%$  NaCl (псевдо-агглютинація). Приготовленные такимъ образомъ стекла переносятся на  $\frac{1}{2}$ —2 часа въ термостатъ (температура около  $37^{\circ}\text{C}$ ) и затѣмъ просматриваются подъ микроскопомъ съ помощью сухой или масляной системы. Удобно наблюдать агглютинированныя кучи бактерій при боковомъ освѣщеніи (центральное затемненіе диафрагмы): онѣ будутъ видны, какъ бѣлые островки на темномъ фонѣ.

При макроскопическомъ изслѣдованіи разведенія испытуемой сыворотки могутъ быть сдѣланы болѣе точно съ помощью капиллярныхъ градуированныхъ пипетокъ (дѣленія должны доходить

\*) Для опытовъ съ тифозными и паратифозными бактеріями можно пользоваться такъ наз. Typhus (Paratyphus)—diagnosticum Ficker'a, представляющимъ эмульсію этихъ микробовъ, обработанныхъ особымъ способомъ, не опубликованнымъ авторомъ. (Изготавливается фирмой Merck'a въ Darmstadt'ѣ).

\*\*) См. главу о патогенныхъ грибахъ въ специальн. части (т. II). Ред.

до конца пипетки). Разведенія эти готовятся, напр., по слѣдующей схемѣ:

1-я пробирка	0,1 к. с. испыт. сыворотки	+ 0,9 к. с. $0,85\%$ NaCl	= ст. развед. = 1: 10
2-я	0,1 к. с. "	+ 2,4 к. с. "	= " = 1: 25
3-я	1,0 к. с. изъ 2 пробирки (1:25)	+ 1,0 к. с. "	= " = 1: 50
4-я	1,0 к. с. " 3 "	(1:50) + 1,0 к. с. "	= " = 1:100
5-я	1,0 к. с. " 4 "	(1:100) + 1,0 к. с. "	= " = 1:200

и т. д.

Дальнѣйшій ходъ изслѣдованія зависитъ отъ того, предполагаемъ ли мы поставить опытъ съ заранее приготовленной бактерійной эмульсіей, или культура микроба имѣется пока только на косомъ агарѣ. Въ первомъ случаѣ (эмульсія приготовлена заранее) количество жидкости въ пробиркахъ доводится до 0,5 куб. с. (избытокъ удаляется измѣрительными пипетками) и затѣмъ въ каждую пробирку прибавляется по 0,5 куб. с. бактерійной эмульсіи, благодаря чему разведеніе въ нихъ испытуемой сыворотки удваивается. Первымъ контролемъ служить 0,5 куб. с. нормальной сыворотки смѣшанной съ 0,5 куб. с. бактерійной эмульсіи, вторымъ 0,5 куб. с.  $0,85\%$  NaCl въ смѣси съ 0,5 куб. с. той же эмульсіи (псевдо-агглютинація).

Во второмъ случаѣ (эмульсія бактерій не приготовлена) количество жидкости въ пробиркахъ съ изслѣдуемой сывороткой доводится до 1,0 куб. с. и въ каждую пробирку вносится по 1 платиновой петлѣ агаровой культуры. Тщательнымъ растираніемъ о стѣнку пробирки легко удается получить тонкую взвѣсь микробовъ. При этомъ способѣ разведенія сыворотки не удваиваются. Первымъ контролемъ является 1 куб. с. нормальной сыворотки со взвѣсью въ немъ 1 петли бактерійной культуры, вторымъ такая же взвѣсь, приготовленная въ 1 куб. с.  $0,85\%$  NaCl. Такъ или иначе приготовленные пробирки помещаются въ термостатъ при  $37^{\circ}\text{C}$  на 1—2 часа, и положительный результатъ отмѣчается тамъ, гдѣ микробы выпали на дно въ видѣ хлопчатого осадка. При употребленіи typhus-diagnosticum Ficker'a пробирки оставляются при комнатной температурѣ, и результатъ регистрируется maximum черезъ 20 часовъ. Сравненіе склеивающей силы этой сыворотки съ нормальной (контроль 1-й) дастъ намъ указанія, когда реакція должна быть признана доказательной. Напр., при брюшномъ тифѣ и паратифахъ результатъ пробы считается положительнымъ лишь въ томъ случаѣ, если сыворотка склеиваетъ въ разведеніи не ниже 1:100, такъ какъ встрѣчаются нормальныя сыворотки, агглютинирующія названныхъ микробовъ въ разведеніи до 1:50. Кромѣ того, при оцѣнкѣ результатовъ пробы нужно считаться съ возможностью такихъ ошибокъ, которыя не связаны ни съ техническими погрѣшностями при выполненіи самой пробы, ни съ недостаткомъ контролей. Многія инфекции, — чаще инфекции микробами изъ группы *coli-typhus*, — сопровождаются появленіемъ въ сывороткахъ групповыхъ агглютининовъ.

Сыворотка тифозного больного может агглютинировать *b. typhi abdominalis* при разведении = 1:1000, *паратифозныхъ А и В* = 1:300; *b. coli commune* = 1:50; *b. dysenteriae Shiga* = 1:100 и т. д. Очевидно, здѣсь діагнозъ заболѣванія будетъ опредѣляться той культурой, которая агглютинируется при наибольшихъ разведеніяхъ сыворотки, въ данномъ случаѣ культурой брюшного тифа. Обыкновенно результатъ реакціи удается подтвердить и посѣвомъ изъ крови больного, дающимъ чистую культуру *бактеріи Eberth'a*. Но изрѣдка встрѣчаются больные, имѣющие въ крови *тифозную палочку*, тогда какъ ихъ сыворотка почти не дѣйствуетъ на этого микроба и очень сильно агглютинируетъ какой-нибудь видъ *паратифозныхъ*. Проходить 1—2 недѣли лихорадочнаго состоянія и лишь послѣ этого сыворотка начинаетъ своими склеивающими свойствами указывать истиннаго возбудителя инфекции, агглютинируя его преимущественно передъ другими родственными ему микробами. Явленія подобнаго временнаго преобладанія гетерологической агглютинаціи надъ гомологической описаны многими авторами при различныхъ заболѣваніяхъ изъ группы *coli-typhus* (Grünberg, Rolli, Барыкинъ, Поггенполь и др.). Выясненію ошибки въ такихъ случаяхъ помогаетъ или методъ Castellani, о которомъ будетъ сказано ниже, или посѣвы крови больного. Наконецъ, поводъ къ ошибочному заключенію могутъ дать сыворотки больныхъ ничего общаго съ той же *кишечно-тифозной* группой микробовъ не имѣющихъ. Bredow, Kreneker, Jez и др. наблюдали значительное склеиваніе тифозныхъ и паратифозныхъ сыворотками туберкулезныхъ, а Köhler хлоротическихъ больныхъ. Намъ остается упомянуть, что многіе изслѣдователи (Grünbaum, Selower, Zarnik, Joachim, Köhler, Kammerer, Lüdke и др.) указываютъ частую агглютинацію тифозной культуры сыворотками больныхъ катаральной желтухой и различными страданіями печени и желчныхъ путей. Большинство этихъ больныхъ переживаютъ хроническую форму паразитизма *микроба Eberth'a* въ ихъ желчныхъ путяхъ, являющагося результатомъ когда-то перенесеннаго брюшного тифа. Изъ изложеннаго мы видимъ, что подчасъ положительная проба на склеиваніе приобретаетъ достовѣрность лишь послѣ того, какъ она проверена клиническимъ наблюденіемъ или бактериологическимъ изслѣдованіемъ. Иногда для точнаго установленія діагноза необходимо повторять реакцію нѣсколько разъ, изслѣдуя кровь больного черезъ 3—5 дней.

Въ виду того, что агглютинины остаются въ сывороткѣ еще нѣкоторое время по окончаніи инфекции, проба на склеиваніе способна ретроспективнымъ путемъ установить характеръ перенесенной, ускользнувшей отъ наблюденія инфекции, и служить значительнымъ подспорьемъ для борьбы съ эпидеміями, такъ какъ облегчаетъ выясненіе первыхъ случаевъ заболѣванія.

Но возможно, что сыворотка дастъ почти одинаково напряженную положительную реакцію съ двумя бактерійными видами. Обстоятельство это будетъ обусловлено или близкой родственностью микробовъ (групповая агглютинація) или тѣмъ, что организмъ переживаетъ смѣшанную инфекцію. Чтобы выяснитъ, имѣемъ ли мы дѣло съ групповой агглютинаціей, или же съ двойной инфекціей, нужно примѣнить методъ истощенія сыворотки въ ея агглютинирующихъ свойствахъ. Методъ этотъ, описанный Castellani и названный его именемъ, имѣетъ въ своей основѣ наблюденіе, что специфическая сыворотка вполне лишается агглютининовъ послѣ соприкосновенія со своимъ прямымъ антигеномъ. Следовательно, если въ нашемъ случаѣ положительный результатъ реакціи зависитъ отъ группового дѣйствія агглютинина, то, истощивъ сыворотку соприкосновеніемъ ея съ антигеномъ, мы лишимъ ее и групповыхъ свойствъ склеиванія. Если же результатъ этотъ обусловленъ смѣшанной инфекціей, то соприкосновеніе сыворотки съ однимъ микробомъ (антигеномъ) не отниметъ у нея способности склеивать другого. А дѣйствіе на двухъ бактерій укажетъ намъ, какіе возбудители являются причиной смѣшанной инфекціи.

Допустимъ, что изслѣдуемая сыворотка агглютинируетъ *микроба брюшного тифа* и *кишечную палочку*. Для производства опыта Castellani наливаютъ въ рядъ пробирокъ по 0,5—1,0 куб. сант. сыворотки и эмульгируютъ въ одной серіи пробирокъ большое количество агаровой культуры брюшного тифа, въ другой же — кишечной палочки (1—10 платиновыхъ петель въ одну пробирку); эмульсии помѣщаются на 12 часовъ въ термостатъ при 37°C. Затѣмъ ихъ центрофугируютъ, отсасываютъ сыворотку и смотрятъ, сохранила ли она еще способность склеивать того микроба, въ соприкосновеніи съ которымъ находилась. Если да, то снова прибавляютъ къ ней соответствующую культуру и снова повторяютъ опытъ истощенія. Когда, наконецъ, сыворотка утратитъ свой агглютининъ къ данному микробу, то можно приступить къ испытанію ея дѣйствія на тотъ бактерійный видъ, который не употреблялся для истощенія. Такъ, сыворотка, истощенная въ своихъ склеивающихъ свойствахъ соприкосновеніемъ съ разводкой брюшного тифа, можетъ утратить ихъ и по отношенію *кишечной палочки*, — тогда мы говоримъ, что дѣло шло о групповой агглютинаціи и что инфекция обусловлена *коккобацилломъ Eberth'a*. Или же сыворотка, несмотря на истощеніе ея тифозной культурой, будетъ продолжать агглютинировать *кишечную палочку*, — въ этомъ случаѣ мы имѣемъ полное основаніе считать инфекцію смѣшанной, зависящей отъ *b. typhi abdominalis* и *b. coli commune*.

II. Вторая задача, опредѣленіе бактерійнаго вида съ помощью реакціи агглютинаціи, имѣетъ не менѣе важное значеніе. Дѣло въ томъ, что иногда самое тщательное изученіе свойствъ ми-

кроба не даетъ намъ достаточныхъ оснований ни для отличія его отъ родственныхъ видовъ, ни для полного отождествленія съ послѣдними. И вотъ, здѣсь на помощь дифференціаціи (resp. отождествленію) приходятъ биологическія реакціи, и среди нихъ реакція склеиванія специфической сывороткой занимаетъ наиболѣе видное мѣсто.

Для производства опыта мы должны, кромѣ культуры, подлежащей изслѣдованію, имѣть въ рукахъ соотвѣтствующую сильно предохраненную сыворотку. Ее легко приготовить самому, повторно выпрыскивая кроликамъ въ кровь, подъ кожу или въ брюхо возрастающія дозы разводки.

Есть нѣсколько способовъ иммунизации лабораторныхъ животныхъ; мы упомянемъ здѣсь о наиболѣе употребительныхъ. Обыкновенно иммунизация ведется агаровой суточной культурой, смывтой 10 куб. сант. 0,85% NaCl и убитой затѣмъ нагреваніемъ до 65°C въ теченіе 1/2 часа. Начинаютъ инъекціи съ 1—2 куб. сант. подобной эмульсии, повышая дозы для новаго выпрыскиванія въ 1 1/2—2 раза. Инъекціи повторяются черезъ каждыя 5—7 сутокъ и, если животное по предварительному изслѣдованію небольшого количества его сыворотки окажется достаточно иммунизированнымъ, то оно обезкровливается черезъ сонную артерію. Maximum противотѣль наблюдается на 10—15-ый день послѣ послѣдней инъекціи, когда, слѣдовательно, и нужно приступать къ обезкровливанію. Въ большинствѣ случаевъ выпрыскиванія приходится повторять 3—4 раза, чтобы получить сыворотку съ хорошимъ агглютинирующимъ титромъ (не менѣе 1:1000).

За послѣдніе годы нѣкоторыя лабораторіи начали примѣнять ускоренный способъ иммунизации животныхъ (способъ Foguet и Müller'a), который состоитъ въ томъ, что три дня подрядъ кролики получаютъ внутривенныя инъекціи возрастающими дозами 20—24 часовой агаровой культуры средней ядовитости, смывтой 0,85% NaCl и убитой нагреваніемъ до 60°C—1 часъ. Для брюшного тифа напр., принято выпрыскивать первый день 1/20 агаровой разводки (0,5 куб. сант. культуры, смывтой 10 куб. с. 0,85% NaCl), второй день — 1/4 и третій 1/2 такой же разводки. Черезъ 12 дней агглютинирующій титръ у подготовленныхъ этимъ способомъ животныхъ часто достигаетъ 1:1000. Если же повторить циклъ инъекцій, нѣсколько повысивъ дозы (1-ый день — 1/2 агар. культуры, 2-ой — 3/4, 3-ий — цѣлую культуру), то легко удастся получить сыворотку съ титромъ равнымъ 1:10,000.

Конечно, чѣмъ выше послѣдній, тѣмъ сыворотка чувствительнѣе.

Сыворотку хранятъ въ темномъ и прохладномъ мѣстѣ, прибавляя къ ней иногда 1/2% карболовую кислоту и разливая ее въ небольшія пробирки, которыя затѣмъ запаиваются. Еще лучше хранить ее въ видѣ порошка, высушивъ въ вакуумъ-аппаратѣ\*). Сухая сыворотка предъ употре-

\*) Выпускается въ продажу многими русскими и заграничными лабораторіями.

бленіемъ растворяется въ 10 частяхъ дистиллированной воды для восстановления ея первоначального объема. Дальнѣйшія разведенія дѣлаются съ помощью физиологическаго раствора поваренной соли. Здѣсь ихъ удобно готовить, напр., по слѣдующей схемѣ:

1-ая пробирка = 1:50	(0,1 куб. сант. сыворотки	+ 4,9 к. с. 0,85% NaCl)
2-ая " = 1:100	(4,0 к. с. сыв. изъ 1-ой проб. [1:50]	+ 4,0 к. с. " " )
3-ая " = 1:500	(1,0 к. с. сыв. изъ 2-ой проб. [1:100]	+ 4,0 к. с. " " )
4-ая " = 1:1000	(0,5 к. с. сыв. изъ 2-ой проб. [1:100]	+ 4,5 к. с. " " )
5-ая " = 1:2000	(1,0 к. с. сыв. изъ 3-ей проб. [1:500]	+ 3,0 к. с. " " )

и т. д.

Самая постановка опыта ничѣмъ не отличается отъ уже описанной нами. Опытъ можетъ быть продѣланъ и микроскопически въ ви-сячей каплѣ. Контроль съ нормальной сывороткой кролика здѣсь излишенъ, такъ какъ изслѣдованіе ведется не сыворотки, а культуры.

Если известная намъ сыворотка, какъ напр., сыворотка животного, иммунизированнаго холерной разводкой будетъ въ одинаковой степени склеивать и *холернаго микроба*, и того, природу котораго мы желаемъ опредѣлить, то, очевидно, микробы эти тождественны.

III. Наконецъ, при выполненіи послѣдней задачи, оцѣнки патогеннаго значенія микроба, найденнаго нами при инфекціи неизвѣстнаго происхожденія, мы основываемся на томъ, что сыворотка изслѣдуемаго больного будетъ склеивать преимущественно тотъ бактерійный видъ, который вызываетъ данное заболѣваніе. Приготовивъ разведенія этой сыворотки и оперируя уже указанными способами, мы опредѣляемъ ее агглютинирующій титръ для культуръ, выдѣленныхъ отъ больного. При прочихъ равныхъ условіяхъ наиболѣе вѣроятнымъ возбудителемъ инфекціи нужно считать того микроба, по отношенію къ которому сыворотка даетъ максимальный агглютинирующій титръ. Опытъ необходимо повторить нѣсколько разъ, такъ какъ появленіе и сила агглютинаціи широко колеблется, какъ мы уже видѣли, въ теченіе одной и той же инфекціи.

За послѣднее время получилъ практическое примѣненіе для діагноза брюшного тифа и феноменъ Pfaundler'a, выражающійся, какъ мы видѣли выше, ростомъ микробовъ въ специфической для нихъ агглютинирующей сывороткѣ въ видѣ членистыхъ нитей. Въ 1910 году Mandelbaum предложилъ пользоваться этой реакціей для ранняго распознаванія тифозной инфекціи, когда агглютинація еще не наблюдается или она выражена очень слабо (1-я недѣля болѣзни). Техника реакціи по Mandelbaum'у слѣдующая: капля крови подозрительнаго больного разводится въ 10—15 разъ бульономъ, свѣже зараженнымъ культурой брюшного тифа и содержащемъ 2% лимонно-кислаго натра (во избѣжаніе свертыванія крови). Смѣсь въ пробиркѣ переносится на 3—4 часа въ термостатъ и затѣмъ изслѣдуется въ ви-сячей каплѣ подъ микроскопомъ. Если кровь принадлежитъ тифозному больному, то микробы растутъ въ видѣ длинныхъ, членистыхъ нитей и мѣстами склеиваются. Реакція проверена на нѣсколькихъ сотняхъ больныхъ, причѣмъ одни изслѣдователи (Kessler, Ast) считаютъ ее хорошимъ вспомогательнымъ діагностическимъ средствомъ, другіе (Gaehstgens-Kamm, Бѣлоновскій) сомнительнымъ.



## Литература:

Главнѣйшіе справочники и руководства:

- Мечниковъ.— Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ. С.-П. Б. 1903.  
 Paltauf.— Die Agglutination. Handbuch der pat. Mikroorganismen. Kolle und Wassermann. IV Bd. 2 т. 1904.  
 Volk.— Ueber Agglutinatoren. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Kraus und Levaditi 2 d. 1909.  
 Kreissl.— Technik und Methodik der Klinischen Serodiagnostik mittels Agglutination. Ibidem.  
 Porges.— Ueber Kolloide und Lipoide in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Ibidem.  
 Neisser.— Allgemeines über bakterielle Antigene, deren Antikörper bakteriolytische, agglutinierende, präzipitierende Eigenschaften aufweisen. Ibidem.  
 Pick.— Darstellung der Antigene mit chemischen und physikalischen Methoden. Ibidem.  
 Müller.— Ueber Avidität und Aviditätsbestimmung bei Antigenen und Antikörpern. Ibidem. Erster Ergänzungsband. Jena 1911.  
 Lüdke.— Die Klinische Verwertung der Agglutination und der Komplementbindung. Ibidem. Erster Ergänzungsband. Jena 1911.  
 Citron.— Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie. Leipzig 1910.  
 Розенталь.— Иммуитетъ. Москва 1910.  
 Kolle und Hetsch.— Experimentelle Bakteriologie. I Band, 1911.

Отдѣльныя работы:

- Bordet.— Zeitschrift f. Immunitätsforschung т. 2. Ref. Bd 1. 1909.  
 „ Centv. f. Bakteriologie Ref. Bd. 45. 1910  
 Бѣляевъ.— Къ вопросу серодиагноза. Москва Дисс. 1904.  
 Барыкинъ.— Паратифозныя заболѣванія въ Манчжуріи. С.-П.-Б. Дисс. 1906.  
 Gengou.— Centr. f. Bakteriologie Bd. XLIII. Ref. 1909.  
 „ Arch. intern. de Physiologie. V. VII 1908.  
 Кочкинъ.— Къ вопросу о природѣ гемолитическихъ антигеновъ. Казань. Дисс. 1911.  
 Nicolle et Pozersky.— Annales de l'Institut Pasteur. 1908 p. 26.  
 Nicolle et Abt.— Ibidem, p. 132.  
 Nicolle— Ibidem, p. 237.  
 Dautwits und Landsteiner.— Beitrage z. ch. Physiologie und Pathologie 1907 Bd. 17.  
 Widal, Abrami, Joltrain, Weil.— Annales de l'Institut Pasteur 1910 Январь.  
 Mandelbaum.— Münch. med. Wochenschrift. № 16, 1910.  
 Gaetgens und Kamm— Ibidem № 26, 1910.  
 Бѣлоновскій.— Ibidem № 14, 1910.  
 Kessler.— Ibidem № 29, 1910.  
 Ast.— Ibidem № 50, 1910.  
 Барыкинъ и Майковъ.— Русскій Врачъ № 32, 1911.

## ГЛАВА X.

## Реакція преципитации.

Прив.-доц. В. А. Барыкинъ.

Въ 1897 году Краусъ нашелъ, что сыворотки, предохраненныя къ холерѣ, тифу и чумѣ, не только способны склеивать этихъ микробовъ, но производятъ аналогичное дѣйствіе и на фильтраты ихъ бульонныхъ культуръ. Отъ прибавленія даже небольшого количества подобной сыворотки прозрачный фильтратъ мутнѣетъ и вскорѣ въ немъ выпадаетъ осадокъ. Явленіе это, названное въ честь Краусъ'а реакціей специфическихъ осадковъ, обнаруживаетъ такую же избирательность, какъ и агглютинація: сыворотка животного, вакцинированного къ холерѣ, осаждаетъ фильтратъ холерной разводки и никакой другой.

Въ 1899 году Ф. Я. Чистовичъ и Bordet показали, что образование специфическихъ осадковъ есть общее свойство предохраненныхъ сыворотокъ. Животное, привитое подъ кожу, въ кровь или въ полость брюшины инороднымъ бѣлкомъ (чужой сывороткой, молокомъ, яичнымъ бѣлкомъ и пр.), вырабатываетъ въ своей сывороткѣ способность осаждать тотъ бѣлокъ, которымъ велась иммунизация. Опыты этихъ изслѣдователей вскорѣ были подтверждены со всѣхъ сторонъ (Ehrlich, Morgenroth, Pick, Spiro, Stern, Myers, Nolf). Kowarski показалъ возможность реакціи съ растительными бѣлками, а Wassermann, Schütze, Weidanz и Uhlenbuth тщательно разработали технику дифференціации бѣлковъ съ помощью пробы на осажденіе. Со времени изслѣдованій Чистовича и Bordet, обобщившихъ явленіе, оно получило названіе реакціи преципитации. Качество сыворотки, благодаря которому она даетъ осадокъ съ своимъ антигеномъ, принято обозначать, какъ преципитирующее противотѣло или преципитинъ. Вещество, послужившее матеріаломъ для иммунизации и давшее толчокъ организму къ образованію преципитина, называется преципитиномъ, а осадокъ, выпадающій изъ смѣси послѣдняго со специфической сывороткой—преципитатомъ.

Какое же значеніе можетъ имѣть реакція преципитаци? Краус думалъ, что она займетъ такое же мѣсто въ распознаваніи микробовъ и инфекціи, какъ реакція склеиванія. Однако, цѣлымъ рядомъ работъ было доказано, что проба на преципитацию мало чувствительна, даетъ неточные и сбивчивые результаты, что проба эта сплошь и рядомъ не удается въ теченіе всего періода инфекціи и выздоравливанія, или же она выражена слабо и неясно (Бѣляевъ). Примѣненіе преципитиновъ съ діагностическими цѣлями въ области заразныхъ заболѣваній затрудняется также сложностью постановки опыта и его продолжительностью. Всѣ эти причины отодвигаютъ разсматриваемую реакцію на второй планъ передъ такими чувствительными и легко выполнимыми серодиагностическими приѣмами, какъ агглютинація и бактериолизъ. Но есть иная область, въ которой реакція преципитаци по справедливости считается однимъ изъ надежнѣйшихъ методовъ. Работами Uhlenhuth'a, Weidanz'a, Wedemann'a, Obermauer'a, Pick'a и мн. другихъ было съ несомнѣнностью установлено, что преципитиновой пробой удается опредѣлить не только происхожденіе бѣлка, но даже тончайшія различія въ его физико-химическомъ состояніи. Животное, подготовленное инъекціями человѣческой крови, даетъ сыворотку, открывающую присутствіе незначительныхъ слѣдовъ человѣческаго бѣлка, ясно дифференцируя его отъ бѣлковъ другого происхожденія. Важно отмѣтить, что иммунизация животнаго сывороткой человѣка, сопровождается появленіемъ преципитиновъ, дѣйствующихъ одинаково на всѣ бѣлки человѣческаго организма (т. е. Artspecificität), изъ какой бы ткани они ни были взяты (кровяныя пятна, сѣмя, мокрота и пр.) и какой бы давности они ни были. Hanseman'y и Meyer'y реакція преципитаци удалась съ Египетскими муміями. Оригинальное исключеніе изъ этого основного правила представляетъ хрусталикъ, бѣлокъ котораго, согласно изслѣдованіямъ Uhlenhuth'a, по своей природѣ является общимъ для млекопитающихъ, птицъ, амфибій и пр., такъ что сыворотка, предохраненная къ хрусталику одного вида животныхъ, оказывается дѣятельной для хрусталиковъ всѣхъ другихъ видовъ. Мало того, сыворотка, иммунная къ бѣлкамъ даннаго организма, осаждаетъ ихъ всѣхъ, кромѣ бѣлка хрусталика. Исключеніе это тѣмъ болѣе интересно, что преципитирующая сыворотка не только обладаетъ ясной специфичностью дѣйствія, направленнаго, по преимуществу, на ея прямой антигенъ, но простираетъ свою избирательность и на такія ничтожныя отличія, которыя характеризуютъ физическую структуру послѣдняго. Такъ, сыворотка, иммунная къ свѣжему куриному бѣлку, осаждаетъ только его и не дѣйствуетъ на бѣлокъ, свернутый нагреваніемъ.

Однако, подобно тому, какъ у агглютининовъ, и у преципитиновъ можно наблюдать групповое дѣйствіе (Bordet, Wasser-

mann, Schütze, Stern и др.). Групповая реакція преципитиновъ иногда раскрываетъ самую отдаленную генетическую связь бѣлковъ. Нѣкоторыя противочеловѣческія сыворотки даютъ слѣды осажденія съ бѣлками почти всѣхъ млекопитающихъ, преципитируя обезьяній бѣлокъ подчасъ такъ же энергично, какъ и бѣлокъ своего непосредственнаго антигена (человѣка).

Положительная сторона группового дѣйствія преципитиновъ состоитъ въ томъ, что благодаря послѣднему, мы въ пробѣ осажденія встрѣчаемъ важное подспорье для разрѣшенія многихъ проблемъ біологіи, касающихся родственности и происхожденія различныхъ расъ и видовъ животныхъ (Nuttall). Однако, въ другихъ областяхъ, гдѣ примѣненіе реакціи преслѣдуетъ противоположную цѣль, — возможно точную дифференціацию бѣлковъ, — явленіе группового дѣйствія значительно затрудняетъ интерпретацию результатовъ пробы. Особенно эти неудобства сказываются при судебно-медицинскихъ опытахъ, при опредѣленіи напр., происхожденія кровяныхъ пятенъ и пр. Для устраненія наиболѣе выраженной групповой преципитаци, которая наблюдается къ бѣлкамъ животныхъ, стоящихъ въ близкомъ родствѣ (человѣкъ—обезьяна), Uhlenhuth предложилъ способъ перекрестной иммунизации, сущность котораго состоитъ въ слѣдующемъ: если вакцинировать кролика кровью человѣка, то его сыворотка часто будетъ осаждать съ одинаковой силой и человѣческій бѣлокъ, и обезьяній; если же для подобной иммунизации взять обезьяну, то послѣдняя дастъ сыворотку, исключительно дѣйствующую на бѣлокъ человѣка. Наконецъ, для устраненія неудобствъ групповой преципитаци были выработаны рядъ техническихъ приѣмовъ, о которыхъ подробно скажемъ ниже. Основаніемъ же для нихъ служатъ наблюденія, что раньше всего специфическая сыворотка осаждаетъ свой прямой антигенъ и что на послѣдній она дѣйствуетъ даже при крайнихъ степеняхъ его разведенія (необходимость количественнаго метода изслѣдованія).

При соблюденіи этихъ правилъ реакція преципитаци находитъ себѣ приложеніе не только въ цѣляхъ судебно-медицинской экспертизы, но и для изслѣдованій въ области гігіены: съ помощью соответствующихъ сыворотокъ легко удается распознать фальсификацію мясныхъ, молочныхъ и др. продуктовъ. Для полученія преципитирующихъ сыворотокъ необходимымъ условіемъ является введеніе бѣлка, минуя кишечникъ, парентерально, т. е. подъ кожу, въ кровь или въ брюшную полость. Въ кишечникѣ бѣлки претерпѣваютъ подъ вліяніемъ пищеварительныхъ ферментовъ такія глубокія измѣненія, которыя отнимаютъ у нихъ преципитиногенныя свойства. Отсюда можно заключить, что преципитиногенъ долженъ обладать вполне охарактеризованными качествами. Какого бы онъ происхожденія ни былъ, своими антигенными свойствами онъ обязанъ присутствію въ немъ бѣлковой молекулы.

Согласно изслѣдованію Nicolle'я преципитиногены растворяются въ алкоголь и эфиръ; они отличаются значительной устойчивостью и долго противостоятъ дѣйствию пищеварительныхъ ферментовъ. По опытамъ Ferrai, Loefler'a, A. Schmidt'a и др., высушенная кровь сохраняетъ преципитиногенныя свойства при подогрѣваніи ее даже до 150°—160°. Въ жидкомъ состояніи преципитирующая субстанція сыворотокъ разрушается при подогрѣваніи послѣднихъ до 64°—90° (Eisenberg, Müller, Чистовичъ, Graham-Smith и др.).

Свѣдѣнія наши о природѣ преципитирующаго противотѣла также довольно ограничены. Въ чистомъ видѣ получить преципитинъ не удастся. По отношенію къ химическимъ реакціямъ онъ обнаруживаетъ большое сходство съ агглютининомъ. Онъ, подобно послѣднему, осаждается сѣрно-кислымъ аммоніемъ, измѣняется подъ вліяніемъ кислотъ и щелочей, медленно разрушается пищеварительными ферментами и вполне утрачиваетъ свое дѣйствіе при подогрѣваніи сыворотки до 60°—70°C въ теченіе 1/2—1 часа. Реакцію не удается возстановить прибавленіемъ алексина свѣжей нормальной сыворотки. Преципитины, осажденные сѣрно-кислымъ аммоніемъ и затѣмъ высушенные, выдерживаютъ температуру до 100° и даже до 130°C. Подобно реакціи агглютинаціи, реакція осажденія требуетъ присутствія электролитовъ (солей). Интересно отмѣтить, что иногда нормальная сыворотка можетъ задержать образование преципитата,—явленіе вполне аналогичное тому, что наблюдается среди коллоидныхъ реакцій. Müller, Zsigmondy, Henri, Mayer, Gengou и др. приводятъ рядъ примѣровъ, убѣдительно демонстрирующихъ задерживающее вліяніе коллоидныхъ растворовъ на выпаденіе осадка. Такъ, въ опытахъ Zsigmondy присутствіе альбумина останавливало осажденіе электролитомъ коллоиднаго раствора золота.

Мѣсто образованія преципитина въ предохраненномъ организмѣ не совсѣмъ выяснено. Наиболѣе вѣроятными производителями этого противотѣла нужно считать лейкоцитарные органы. Согласно недавно опубликованнымъ опытамъ Santacuzene'a у кроликовъ, вакцинированныхъ и нормальныхъ, инъекція алейроната въ брюшную полость сопровождается появленіемъ специфическаго и нормальнаго преципитина въ лейкоцитарномъ экссудатѣ на мѣстѣ впрыскиванія. Лейкоциты, и изъ нихъ, вѣроятно, мононуклеары, являются поставщиками преципитина. Специфическій преципитинъ прежде всего обнаруживается въ селезенкѣ и лимфатическихъ органахъ.

По Kraus'у и Levaditi, кролики, иммунизированные черезъ брюшную полость лошадиной сывороткой, накапливаютъ преципитинъ въ салъникѣ, очень богатомъ лейкоцитами. Dungenb полагаютъ, что преципитинъ можетъ вырабатываться и той тканью, въ которую вводится антигенъ. Инъекціи Maja-plasmae (Maja squinado—видъ крабба) въ глазъ кролика вызываютъ появленіе преципитина раньше всего въ водянистой влагѣ даннаго глаза. Было сдѣлано много попытокъ уста-

новить отношеніе преципитиновъ къ другимъ противотѣламъ. Касаясь этого вопроса, намъ въ сущности пришлось бы повторить все то, что уже было сказано по поводу агглютининовъ. Близкая родственность этихъ двухъ противотѣлъ въ настоящее время почти не подвергается сомнѣнію. Citron, напр., прямо заявляетъ, что „по представленію лучшихъ авторовъ преципитины и агглютинины идентичны“. На самомъ дѣлѣ разница между ними чисто условная: въ реакціи склеиванія антигенъ (микробъ или клѣтка) обладаетъ морфологически законченной структурой, въ реакціи же осажденія онъ лишень опредѣленнаго облика, сохраняя ту же бѣлковую природу, тѣ же физико-химическія качества, что и агглютиногенъ.

Подобное мнѣніе стоитъ въ полномъ согласіи и съ теоріями, предложенными для объясненія механизма разсматриваемой реакціи. Преципитины, выражаясь языкомъ Ehrlich'овской теоріи, суть рецепторы 2-го порядка, отколовшіеся отъ клѣтки и снабженные двумя молекулярными группами: 1-ой, гаптофорной для химическаго соединенія съ таковой же группой преципитиногена и 2-ой, зимофорной или функциональной, вызывающей образованіе осадка. По наблюденіямъ Kraus'a и Eisenberg'a нагрѣваніе сыворотки до 60°—70°C отнимаетъ у преципитиновъ вторую группу, не трогая первой. Преципитины, обладающіе лишь химическимъ сродствомъ къ антигену, но за отсутствіемъ функциональной группы неспособные произвести осажденіе послѣдняго, носятъ названіе преципитоидовъ. Ими Ehrlich объясняетъ тотъ фактъ, съ которымъ мы уже встрѣтились въ главѣ объ агглютинаціи, именно, что реакція наступаетъ лишь при разведенной сывороткѣ и отсутствуетъ въ цѣльной. Въ послѣдней все наличное количество антигена можетъ быть связано преципитоидами, преципитины останутся свободными и видимаго осадка не появится. При разведеніи же сыворотки, съ уменьшеніемъ, слѣдовательно, преципитоидовъ не насыщенная ими часть антигена войдетъ въ соединеніе съ преципитинами и, благодаря функциональной группѣ послѣднихъ, дастъ осадокъ.

Здѣсь такъ же, какъ и въ ученіи объ агглютинаціи теорія Ehrlich'a сталкивается со взглядами Bordet, Lansteiner'a и др., согласно которымъ реакція преципитации должна быть отнесена къ коллоиднымъ и подчиняется законамъ физической химіи. Въ этой реакціи мы имѣемъ дѣло съ взаимодействіемъ двухъ коллоидныхъ растворовъ (специфическая сыворотка + преципитиногенъ). Но коллоидные растворы, согласно мнѣнію большинства авторовъ (Bredig, Landsteiner и Iagic, Gengou и др.), не отличаются отъ взвѣсей (напр., отъ взвѣсей бактерій, употребляемой для реакціи агглютинаціи) иными свойствами, какъ величиной своихъ частицъ (молекулярныхъ комплексовъ). Такимъ образомъ, съ этой точки зрѣнія безразлично, дѣйствуетъ ли сыворотка на морфологически точно охарактеризиро-

ванную взвѣсь микробовъ, или на ихъ бѣлковый детритъ, лишенный морфологически законченныхъ очертаній, детритъ, образовавшійся изъ распада тѣлъ бактерий въ бульонѣ или иной питательной средѣ. Поэтому, излишне было бы вторично приводить факты, не укладывающіеся въ рамки Ehrlich'овой теоріи и уже указанные нами въ главѣ объ агглютинахъ. Таковы: зависимость реакціи отъ присутствія въ средѣ электролитовъ, отъ физическаго состоянія антигена, обратимость ея, несовпаденіе ея optimum'a съ количествомъ взятыхъ ингредиентов, зависимость отъ времени и пр.

Въ дополненіе ко всему этому мы должны упомянуть здѣсь о томъ, что комплексъ, образуемый преципитирующей сывороткой съ ея антигеномъ способенъ адсорбировать и алексинъ, т. е. приближается въ данномъ отношеніи къ комплексу гемо- и бактериолитическому (Gengou, Gay, Moreschi).

Значеніе реакціи преципитации для состоянія невосприимчивости вполне тождественно значенію агглютинаціи. По осаждающей силѣ сыворотки нельзя составить представленія о напряженности иммунитета: реакція эта отсутствуетъ въ то время, какъ иммунитетъ наличен. Въ области инфекціонныхъ заболѣваній, какъ уже было упомянуто выше, преципитация не нашла широкаго примѣненія благодаря своей недостаточной чувствительности.

Реакція преципитации можетъ быть примѣнена съ двойкой цѣлью:

- I. Для установленія происхожденія бѣлковаго тѣла.
- II. Для распознаванія инфекціи.

Для производства реакціи въ томъ и другомъ случаѣ необходимо имѣть: 1) специфическую преципитирующую сыворотку и 2) растворъ бѣлка или фильтратъ (экстрактъ) соотвѣтствующей культуры.

Сыворотка получается или отъ больныхъ, или отъ лабораторныхъ животныхъ, подготовленныхъ повторными инъекціями матеріала. Она должна быть абсолютно прозрачна, что достигается фильтрованіемъ черезъ стерилизованный фильтръ Berkefeld'a, и не давать слѣдовъ опалесценціи. Опалесценція эта зависитъ отъ состоянія пищеваренія. Она не устранима фильтрованіемъ. Сыворотки, имѣющія опалесценцію, негодны къ употребленію. Чтобы получить сыворотку безъ опалесценціи, нужно обезкровливать животное лишь послѣ того, какъ его оставили голодать на сутки передъ взятіемъ у него крови. Наконецъ, сыворотка, приготовленная въ лабораторіи, должна обладать значительной активностью и давать уже черезъ 2 минуты ясный осадокъ при смѣшеніи 0,1 куб. сант. ея съ 2,0 куб. сант. антигена, разведеннаго въ 1000 разъ. Въ смѣси этой сыворотки (0,1 куб. сант.) съ антигеномъ, разведеннымъ въ 10,000

и 20,000 разъ, реакція должна наступать черезъ 3—5 минутъ и черезъ 1/2 часа при комнатной температурѣ заканчиваться выпаденіемъ яснаго осадка.

Для полученія преципитирующей сыворотки обыкновенно иммунизируютъ кроликовъ. Необходимо одновременно готовить нѣсколько животныхъ, такъ какъ случается, что не все кролики даютъ годную и достаточно сильную сыворотку. Иммунизация ведется съ помощью подкожныхъ, внутрибрюшныхъ или внутривенныхъ инъекцій того бѣлковаго матеріала, для котораго хотятъ приготовить специфическій преципитинъ. Начинаютъ съ небольшихъ дозъ (напр., 1—2 куб. с. сыворотки въ вену), увеличивая ихъ для каждой новой инъекціи въ 1 1/2—2 раза. Инъекціи повторяются 3—5 разъ съ промежутками между ними въ 5—7 дней. Отъ поры до времени, начиная съ 3-ьяго впрыскиванія, слѣдуетъ брать пробныя порціи крови (2—3 куб. сант. изъ ушной вены) для испытанія на осаждающую силу сыворотки. Когда послѣдняя окажется достаточно активной, обезкровливаютъ животное, принявъ уже указанныя мѣры предосторожности насчетъ прозрачности сыворотки. Maximum преципитиновъ наблюдается на 10—15-ый день послѣ послѣдней инъекціи, когда и нужно приступить къ операциі обезкровливанія.

Полученную сыворотку хранятъ въ небольшихъ запаянныхъ пробиркахъ, прибавляя иногда къ ней 1/2% карболовой кислоты или толуоль. Uhlenhuth, Weidanz и Wedemann совѣтуютъ фильтровать сыворотки черезъ фильтръ Berkefeld'a и, разливъ въ небольшія ампулы (0,5—2,0 к. сант.), хранить безъ прибавленія дезинфицирующихъ средствъ.

I. Чаще всего приходится пользоваться реакціей преципитации для опредѣленія происхожденія неизвѣстнаго намъ бѣлковаго матеріала, напр., кровяныхъ пятенъ, мясныхъ, молочныхъ и иныхъ продуктовъ. Каждый изъ нихъ употребляется для пробы осажденія въ разведеніи, равномъ 1:1000. Разведенія готовятся съ помощью 0,85% NaCl. Достигнуть точнаго разведенія съ высокими кровяными пятнами невозможно. Здѣсь нужно судить о подходящей степени разведенія на основаніи слѣдующихъ указаній Uhlenhuth'a: 1) растворъ долженъ обладать полной прозрачностью при проходящемъ свѣтѣ, 2) давать очень слабую муть при прибавленіи къ нему нѣсколькихъ капель азотной кислоты или при кипяченіи его и 3) при взбалтываніи на его поверхности должна появляться обильная пѣна.

Кровяныя пятна предварительно отмачиваются въ физиологическомъ растворѣ поваренной соли. Изъ мяса вырѣзываютъ свѣжіе куски, по возможности безъ жира, вѣсомъ около 30 граммовъ; измельчаютъ ихъ на чистой подставкѣ и обливаютъ въ стерильной Erlenmeyer'овской колбѣ 50 куб. сант. 0,85% NaCl. Смѣсь эта оставля-

ется на 3 часа при комнатной температурѣ или на 12 часовъ въ ледяномъ шкафу, затѣмъ фильтруется черезъ бумажный фильтръ.

Вытяжку изъ очень жирнаго мяса или изъ копченаго лучше фильтровать черезъ прокаленную кремневую накипь или Berkefeld-овскій фильтръ. Соленое мясо предварительно подвергается вымачиванію въ дистиллированной водѣ для удаленія избытка соли. Дистиллированную воду мѣняютъ нѣсколько разъ въ теченіе 10 минутъ, не взбалтывая смѣси. Лишь послѣ этого можно приступить къ приготовленію изъ него вытяжки физиологическимъ растворомъ поваренной соли.

Когда вытяжки (изъ кровяныхъ пятенъ, изъ мяса) приготовлены и доведены до состоянія требуемыхъ по Uhlenhuth'у прозрачности и разведенія, то къ опыту преципитации приступаютъ не раньше, какъ убѣдившись, что реакція жидкостей нейтральная или щелочная. Въ крайнемъ случаѣ она можетъ быть слабо-кислой, иначе слѣдуетъ нейтрализовать жидкость, пользуясь для этой цѣли предпочтительно окисью магnezии.

Для контроля такимъ же способомъ готовятся или разведенія изъ пробъ крови различныхъ животныхъ (въ опытахъ съ кровяными пятнами) или экстракты солонины, говядины и т. п. (въ опытахъ съ опредѣленіемъ происхожденія мясныхъ продуктовъ).

Реакція преципитации выполняется въ небольшихъ пробиркахъ, имѣющихъ одинъ и тотъ же діаметръ; разведенія дѣлаются съ помощью градуированныхъ пипетокъ физиологическимъ растворомъ поваренной соли (0,85%).

Ходъ изслѣдованія кровяныхъ пятенъ можетъ быть изображенъ слѣдующей схемой:

- 1-ая пробирка = 2 куб. сант. изслѣдуемаго раствора (1:1000) крови + 1,0 куб. сант. иммунной сыворотки.  
 2-ая пробирка = 2 куб. с. 0,85% NaCl + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.  
 3-ья пробирка = 2 куб. с. раствора (1:1000) крови, которой велась иммунизация, + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.  
 4-ая пробирка = 2 куб. с. изслѣдуемаго раствора (1:1000) крови.  
 5-ая пробирка = 2 куб. с. раствора (1:1000) крови посторонняго животнаго + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.

Если черезъ 5 минутъ при комнатной температурѣ пробирки № 1 и № 3 дадутъ ясное помутнѣніе (взбалтывать ихъ не слѣдуетъ), а черезъ 10 минутъ осадокъ, въ другихъ же пробиркахъ (№№ 2, 4 и 5) смѣси останутся прозрачными, то результатъ реакціи считается положительнымъ: изслѣдуемая кровь принадлежитъ тому же виду животнаго, къ бѣлкамъ котораго подготавливалась иммунная сыворотка. Дальнѣйшія измѣненія въ пробиркахъ въ расчетъ не принимаются.

При незначительномъ количествѣ матеріала всю реакцію можно продѣлать по Hausert'у въ стеклянныхъ капиллярахъ, набирая въ силу волоености растворъ крови и переслаивая его съ иммунной сывороткой. Положительный результатъ скажется появленіемъ мут-

наго кольца на мѣстѣ соприкосновенія жидкостей. При рѣзко выраженной групповой преципитации (кровь человѣка, кровь обезьяны) необходимо прибѣгнуть къ перекрестной иммунизации по способу Uhlenhuth'a и повторить пробу съ вновь полученной сывороткой (сыворотка обезьяны, подготовленной кровью человѣка). Такъ какъ реакція преципитации есть, по существу, реакція на бѣлокъ, то она удается не только съ кровью даннаго вида животнаго, но и со спермой, гноемъ, мокротой, мочей, содержащей бѣлокъ и пр., что необходимо имѣть въ виду при производствѣ судебно-медицинской экспертизы \*).

При постановкѣ опыта съ мясными вытяжками и др. продуктами для обнаруженія ихъ фальсификаціи пользуются слѣдующей схемой:

- 1-ая проб. = 1 куб. с. испыт. вытяжки (1:1000) + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.  
 2-ая проб. = 1 куб. с. испыт. вытяжки (1:1000) + 0,1 куб. с. нормальной сыворотки того же животнаго, какъ и иммунизированное.  
 3-ья проб. = 1 куб. с. вытяжки (1:1000), которой велась иммунизация + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.  
 4-ая проб. = 1 куб. с. вытяжки (1:1000) изъ мяса перваго посторонняго животнаго + 0,1 куб. с. сент. иммунной сыворотки.  
 5-ая проб. = 1 куб. с. вытяжки (1:1000) изъ мяса втораго посторонняго животнаго + 0,1 куб. с. иммунной сыворотки.

Мясныя вытяжки въ этой схемѣ замѣняются сыворотками и др. бѣлковыми продуктами, если изслѣдованіе ведется по отношенію къ нимъ.

Черезъ 5 минутъ въ пробиркахъ № 1 и № 3 должна появиться муть, превращающаяся черезъ 10 минутъ въ облачко, а черезъ 1/2 часъ при комнатной температурѣ выпадающая въ видѣ осадка на дно пробирки. Пробирки №№ 2, 4 и 5 должны остаться безъ измѣненія. Въ этомъ случаѣ мы имѣемъ право считать пробу положительной: испытываемая мясная вытяжка принадлежитъ тому же виду животнаго, къ бѣлкамъ котораго была приготовлена специфическая сыворотка. Позднѣ наступающія помутнѣнія въ расчетъ не принимаются.

II. Какъ мы сказали, реакція преципитации съ діагностическими цѣлями при инфекціонныхъ заболѣваніяхъ почти совершенно вытѣснена болѣе надежными и простыми пробами, какъ пробы на склеиваніе и бактериолизъ.

Особый способъ распознаванія инфекцій на основаніи преципитации былъ разработанъ Fornet и Шерешевскимъ. По наблюденію этихъ авторовъ, въ теченіе каждой инфекціи можно подмѣтить 2 періода: первый, ранній, характеризуется тѣмъ, что въ крови еще циркулируютъ не переработанные микробные продукты (антигены); второй, болѣе поздній, уже содержитъ въ крови противотѣла. Вотъ, на основаніи этого Fornet и Шерешевскій и предла-

\* Для различія бѣлковъ одного и того же животнаго экспертъ располагаетъ реакціей фиксаціи алексины, введенной въ судебно-медицинскую практику Neisser'омъ и Sachs'омъ и усовершенствованную Bruck'омъ. (Объ этой реакціи см. статью проф. П. И. Шатилова. *Ред.*)

гаютъ свой способъ діагноза, сущность котораго состоитъ въ слѣдующемъ. Если желательно распознать видъ инфекціи на первыхъ дняхъ заболѣванія, то достаточно смѣшать сыворотку подозрительнаго больного, содержащую пока лишь антигены, съ сывороткой челоука, уже перенесшаго данную форму инфекціи и, слѣдовательно, богатую противотѣлами, чтобы на мѣстѣ соприкосновенія этихъ 2 сыворотокъ появилось мутное кольцо. Преципитиногенъ, циркулирующій въ крови больного, встрѣтится съ своимъ специфическимъ преципитиномъ въ крови реконвалесцента, и такимъ образомъ природа инфекціи будетъ выяснена. Авторы совѣтуютъ пробовать ихъ способъ не только съ цѣльными сыворотками, но и при разведеніи послѣднихъ въ 5 и 10 разъ. Къ сожалѣнію, методъ авторовъ мало надеженъ, такъ какъ и на мѣстѣ соприкосновенія двухъ нормальныхъ сыворотокъ можетъ появиться мутное кольцо.

Близко примыкаютъ къ рассматриваемой реакціи методы распознаванія сифилиса, основанные на выпаденіи хлопьевъ изъ сифилитической сыворотки, смѣшанной съ коллоидными растворами лецитина, гликохолево-кислаго натра и пр. Въ методахъ этихъ роль специфическаго преципитирующаго противотѣла берутъ на себя упомянутые растворы. Мы остановимся на главнѣйшихъ изъ нихъ.

Въ 1908 году Porges и Meyer замѣтили, что сыворотка сифилитиковъ въ смѣси съ лецитиномъ даетъ осадокъ. Для производства реакціи требуются:

1. Сыворотки подозрительнаго больного, завѣдомаго сифилитика и нормальная. Всѣ они разводятся 0,85% NaCl въ 5 разъ.

2. 1% взвѣсъ лецитина Kahlbaum'a въ томъ же солевомъ растворѣ. Для полученія тонкой эмульсіи смѣсь встряхивается до полной гомогенизаціи. Эмульсія можетъ сохраняться съ прибавленіемъ 1/2% карболовой кислоты нѣсколько недѣль. Реакція выполняется въ небольшихъ пробиркахъ. 1 куб. сант. изслѣдуемой разведенной сыворотки смѣшивается съ 0,2 куб. сант. эмульсіи лецитина. Двѣ другія пробирки содержатъ такую же смѣсь лецитина съ нормальной и сифилитической сывороткой. Пробирки помѣщаются на нѣсколько часовъ въ термостатъ. Результатъ реакціи регистрируется не позже 24 часовъ. Онъ считается положительнымъ, если въ пробиркахъ съ изслѣдуемой и сифилитической сывороткой образуется хлопьевидный осадокъ, пробирка же съ нормальной сывороткой останется безъ измѣненій.

Распознаваніе сифилиса по Elias'у, Neubauer'у, Porges'у и Salomon'у основано на появленіи хлопьевъ въ смѣси сифилитической сыворотки съ 1% гликохолевокислымъ натромъ (готовится ex tempore). Контролемъ служатъ нормальная и завѣдомо сифилитическая сыворотка. Въ первой пробиркѣ смѣшивается 0,2 к. с. изслѣдуемой сыворотки съ такимъ же количествомъ гликохолевокислаго натра; во второй и третьей мѣсто изслѣдуемой сыворотки занимаютъ нормальная и завѣдомо сифилитическая. Пробирки безъ встряхиванія оставляются при комнатной температурѣ на 20 часовъ. Положительнымъ результатъ считается въ томъ случаѣ, если на поверхности жидкости въ пробиркахъ съ изслѣдуемой и сифилитической сывороткой появятся хлопья, въ пробиркѣ же, содержащей нормальную

сыворотку, измѣненій не наступаетъ. Помутнѣнія и слѣды хлопьевъ въ расчетъ не принимаются. При производствѣ реакціи нужно избѣгать слѣдующихъ погрѣшностей: переслаиванія жидкостей (кольцевидная муть), прибавленія карболки, употребленія мутныхъ, содержащихъ гемоглобинъ сыворотокъ, или несвѣжаго раствора гликохолевокислаго натра, наконецъ, регистраціи результатовъ съ помощью лупы.

Согласно Klausner'у, для распознаванія сифилиса можно воспользоваться реакціей выпаденія глобулина изъ сифилитической сыворотки, смѣшивая послѣднюю съ дистиллированной водой: 0,2 куб. сант. изслѣдуемой сыворотки цѣльной и разведенной въ 5 и 10 разъ смѣшивается съ 0,7 куб. сант. дистиллированной воды и помѣщаются при комнатной температурѣ на 12—15 часовъ. Если сыворотка принадлежитъ сифилитику, то на днѣ пробирки появляется осадокъ глобулиновъ; часть хлопьевъ иногда всплываетъ на поверхность смѣси. Специфичность этой реакціи сомнительна.

### Литература:

#### Главнѣйшіе справочники и руководства:

- Kolle und Hetsch.—Die experimentelle Bakteriologie. I Band. 1911.  
Мечниковъ.—Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ. С.-Петербургъ 1903.  
Kraus.—Ueber spezifische Niederschlage. Handbuch d. pat. Mikroorg. Kolle und Wassermann. 4 томъ. 2-ая часть. 1904.  
Porges.—Technik und Methodik der Serodiagnostik der Laes mit Hilfe der Ausflokungsmethode. Hand. Kraus und Levaditi. 2-й томъ 1909.  
Eisler.—Ueber Bakterienpräzipitate. Ibidem.  
Citron.—Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie. Leipzig. 1910.  
Uhlenhuth und Weidanz.—Praktische Anleitung zur Ausführung des Eiweiss differenzierungsverfahrens. Jena 1909.  
Wassermann.—Hämolyse, Zytotoxine und Präzipitate. Leipzig 1910.  
Mueh.—Die Immunitätswissenschaft. Würzburg. 1911.  
Розенталь.—Иммунитетъ. Москва 1910.

#### Отдѣльныя работы:

- Бѣляевъ.—Къ вопросу о серодиагнозѣ. Дисс. Москва 1904.  
Cantacuzène.—Annales de l'Institut Pasteur. 1908 p. 54.  
Gengou.—La fixation d'alexine. Revue d'Hygiene et de Police sanitaire. 9—10, 1909.  
" Centr. f. Bakt. Ref. Bd. XLIII. 1909.  
Fornet и Шерешевскій.—Deutsch. med. Woch. 1907 № 41.  
" Münch. med. Woch. 1907 № 30.  
Porges und Meyer.—Berl. Klin. Woch. 1908 № 15.  
Elias, Neubauer, Porges, Salomon. Wien. Klin. Woch. 1908 № 21 и 23.  
Klausner.—Ibidem. 1908 № 7 и 11.  
Bordet.—Centr. f. Bakteriologie. Bd. 45. Ref. 1910.  
" Zeitschr. f. Immunitätsforschung Ref. 1909.

## ГЛАВА XI.

## Реакція конглютинаціи.

прив.-доц. В. А. Барыкинъ.

Въ 1902 году Ehrlich, и Sachs, изучая гемолизъ красныхъ шариковъ свинки, нашли, что шарики эти остаются нетронутыми въ свѣжей сывороткѣ лошади и энергично растворяются, если къ смѣси прибавлена подогрѣтая до 56°C сыворотка быка. Гемолиза нѣтъ и въ томъ случаѣ, когда шарики предварительно поставлены въ соприкосновеніе съ инактивированной сывороткой быка, затѣмъ отмыты отъ избытка послѣдней и смѣшаны съ свѣжей сывороткой лошади.

Такимъ образомъ, опытъ позволялъ думать, что для фиксаціи на шарикахъ амбоцептора (сенсibilизатрисы) быка необходимо присутствіе алексина (комплемента) свѣжей сыворотки лошади. Опытъ, по мнѣнію Ehrlich'a и Sachs'a, служилъ хорошей демонстраціей ихъ идеи, что амбоцепторъ снабженъ двумя группами сродства: цитофильной для фиксаціи на шарикахъ и комплементофильной для связыванія алексина. Мало того, опытъ этотъ доказывалъ, что цитофильная группа амбоцептора быка до тѣхъ поръ не способна войти въ соединеніе съ антигеномъ (красными шариками), пока комплементофильная не будетъ насыщена алексинномъ. Иными словами, для соединенія амбоцептора съ алексинномъ вовсе не требуется присутствія антигена. — мнѣніе, стоящее въ полномъ противорѣчьи съ наблюденіями Bordet, согласно которымъ ни сенсibilизатриса (амбоцепторъ), ни антигенъ, взятые отдѣльно, не обнаруживаютъ никакого сродства къ алексину, и лишь комплексъ, образованный изъ соединенія сенсibilизатрисы съ антигеномъ, приобретаетъ свойства адсорбировать алексинъ. Опыты Ehrlich'a и Sachs'a были провѣрены Parker, Bordet и Gay, и въ результатѣ ими было доказано, что частный случай гемолиза красныхъ шариковъ морской свинки въ сывороткахъ быка и лошади не представляетъ никакого отклоненія отъ общаго правила. Если же въ немъ есть кое-что новое, введшее въ заблужденіе Ehrlich'a и Sachs'a, такъ это особая субстанція, исключительно присущая сывороткѣ быка и названная Bordet и Gay'емъ „коллоидомъ быка“, а Bordet и Streng'омъ „конглютининомъ“. Конглютининъ бычачьей сыворотки вполне отличается отъ извѣстныхъ до сихъ поръ активныхъ началъ сыворотокъ. Ни подогрѣваніе сыворотки до 55° — 60°C въ теченіе 1/2 часа, ни дистиллированная вода (T'suda), разрушающія алексинъ, не дѣйствуютъ на конглютининъ. Онъ обнаруживаетъ здѣсь устойчивость одинаковую съ сенсibilизатрисой и агглютининномъ. Но въ отличіе отъ послѣднихъ, фиксирующихся на неподготовленномъ антигенѣ, конглютининъ для своей фиксаціи требуетъ, чтобы антигенъ былъ предварительно сенсibilизированъ и нагруженъ алексинномъ. Благодаря этому свойству конглютинина, можно истощить подогрѣтую сыворотку быка въ ея агглютининъ и сенсibilизатрисѣ пу-

темъ соприкосновенія съ антигеномъ (микробомъ или клѣткой), и она не ослабѣетъ въ своихъ конглютинирующихъ свойствахъ, а дастъ ясную реакцію конглютинаціи, едва лишь будетъ введена въ смѣсь антигена съ сенсibilизатрисой и алексинномъ.

Далѣе, сыворотка быка можетъ обладать очень слабымъ агглютинирующимъ дѣйствіемъ и тѣмъ не менѣе конглютинировать тотъ же объектъ, подготовленный надлежащимъ образомъ, очень сильно. Конглютининъ, въ отличіе отъ сенсibilизатрисы и агглютинина, совершенно лишенъ специфичности: онъ съ одинаковымъ успѣхомъ фиксируется на любомъ антигенѣ, достаточно сенсibilизированномъ и алексинированномъ. Наконецъ, діализируя подогрѣтую сыворотку быка въ дистиллированной водѣ или подвергая ее дѣйствію струи углекислоты, удается почти нацѣло отдѣлить сенсibilизатрису и агглютининъ, открываемыя въ жидкости, отъ конглютинина, выпадающаго съ осадкомъ.

Чѣмъ же обнаруживается дѣйствіе этой своеобразной субстанціи? Реакцію конглютинаціи можно демонстрировать очень простымъ и нагляднымъ опытомъ. Возьмемъ промытые красные шарики быка и внесемъ ихъ въ смѣсь подогрѣтой сыворотки быка и свѣжей сыворотки лошади (алексинъ), — никакихъ измѣненій въ шарикахъ не обнаружится. Теперь попробуемъ замѣнить ихъ такими же шариками, но предварительно обработанными специфической сывороткой, напр., сывороткой кролика, иммунизированнаго кровью быка. Уже черезъ нѣсколько минутъ при комнатной температурѣ они начинаютъ собираться въ кучи, быстро растущія въ объемѣ, и спустя 10 — 15 минутъ, образовавъ плотные комки, падаютъ на дно пробирки. Явленіе это, названное реакціей конглютинаціи, переходитъ въ дальнѣйшемъ въ гемолизъ шариковъ. Въ наложенномъ опытѣ нельзя, конечно, заподозрить сыворотку быка въ томъ, что она сенсibilизуетъ и агглютинируетъ свои собственныя шарики. Сыворотка лошади такъ же, какъ и специфическая сыворотка кролика, взятая отдѣльно, лишены агглютинирующихъ свойствъ по отношенію къ шарикамъ свинки. Цѣлымъ рядомъ экспериментовъ, выполненныхъ Bordet и его сотрудниками (Parker, Gay, Streng, Барыкинъ), удалось продемонстрировать существованіе бычачьяго конглютинина и опровергнуть возраженія со стороны Sachs'a и Vauega, Bail'a и Sprä'ta, пытавшихся отождествить эту субстанцію съ другими активными началами сыворотокъ.

Реакція конглютинаціи представляетъ значительный теоретическій интересъ. Она очень убѣдительно подтверждаетъ мысль о близкой родственности реакцій сывороточнаго иммунитета. Лишь комплексы (антигенъ + противотѣло) родственные могутъ обладать одними и тѣми же качествами адсорбціи. По отношенію же конглютинина было доказано, что онъ адсорбируется и красными шариками (Bordet и Parker, Gay, Bordet и Streng), и микробами (Streng), и антигенами, лишенными опредѣленной структуры, какъ напр., преципитиногеномъ (Барыкинъ), едва лишь послѣдніе вошли въ соединеніе съ соотвѣтствующей сенсibilизатрисой и алексинномъ.

Но кромѣ теоретическаго значенія реакція конглютинаціи можетъ занять видное мѣсто среди другихъ серодиагностическихъ приѣмовъ. Малѣйшіе слѣды сенсibilизаціи антигена и послѣдующей адсорбціи алексина, слѣды, не проявляющіеся видимыми измѣненіями, вполне раскрываются благодаря вступленію въ реакцію конглютинина (опыты Streng'a и Cohen'a съ микробами, Барыкина, Sauli со специфическимъ преципитатомъ). Чтобы продемонстрировать технику этой реакціи, приведемъ одинъ изъ опытовъ конглютинаціи микробовъ. Допустимъ, что требуется опредѣлить съ помощью сыворотки больного природу инфекціи. Опытъ въ началѣ выполняется по тѣмъ же правиламъ, какія указаны для реакціи агглютинаціи (см. стр. 215) съ той разницей, что проба на склеиваніе продѣлывается въ присутствіи возможно свѣжей (1 сутки), содержащей еще алексинъ

испытуемой сыворотки. Такой же давности должна быть и нормальная сыворотка, служащая для контроля. Предположимъ, что и та, и другая сыворотка дадутъ склеиваніе подозрительной разводки въ одинаковомъ титрѣ, напр., 1:50. Теперь, прибавляя къ пробиркамъ, содержащимъ дальнѣйшія разведенія сыворотки, гдѣ склеиваніе не констатируется, по 0.1—0.2 куб. сант. подогрѣтаго серума быка, мы легко можемъ встрѣтить реакцію конгломинаціи, которая исчезнетъ въ пробиркахъ съ нормальной сывороткой уже при разведеніи послѣдней 1:100, 1:200 и будетъ ясно выражена въ пробиркахъ съ испытуемой сывороткой еще при разведеніяхъ ея 1:500 и 1:1000. Отсюда мы можемъ заключить о разницѣ сенсибилизирующей силы нормальной сыворотки сравнительно съ испытуемой и, слѣдовательно, судить о характерѣ инфекціи.

За неимѣніемъ свѣжей нормальной и испытуемой сыворотки тотъ же опытъ можетъ быть поставленъ съ инактивированными подогрѣваніемъ до 55°—60°C и съ прибавленіемъ въ качествѣ алексина свѣжей сыворотки другого животнаго (лошади, морской свинки и пр.). Въ этомъ случаѣ необходимо контролировать агглютинирующія свойства этого серума (алексина), взятаго отдѣльно и въ смѣси съ инактивированными.

### Литература:

- Ehrlich und Sachs.—Berliner klin. Wochenschrift 1902 № 21.  
 Bordet et Gay.—Annales de l'Institut Pasteur. 1906.  
 —Annales de l'Institut Pasteur. 1908 августъ.  
 Bordet et Streng.—Centralbl. f. Bacteriologie etc. Orig. Bd. XLX 1909.  
 Sachs und Bauer.—Arb. aus d. Kgl. Inst. f. experim. Therapie 1907.  
 Bail.—Centr. f. Bakteriologie etc. Orig. Bd. 51. 1909.  
 Spät.—Centr. f. Bakteriologie etc. Abt. I. Orig. Bd. 54. Heft. 10. 1910.  
 Streng.—Centr. Bakteriologie etc. Abt. I. Orig. Bd. L. Heft. 1. 1909.  
 —Ibidem Abt. I. Orig. Bd. 52. Heft. 4. 1909.  
 Барыкинъ.—Centr. f. Bakteriologie etc. Orig. 1910. Bd. 56.  
 Cohen.—Annales de l'Institut Pasteur. 1909.  
 Sauli.—Zeitschrift f. Immunitätsforschung. Bd. 9, H. 3, 1911.  
 Moreschi.—Zeitschrift f. Immunitätsforschung Bd. 11, H. 2, 1911.  
 Perussia.—Zeitschrift f. Immunitätsforschung Bd. 11, H. 2, 1911.

## ГЛАВА XII.

### Реакція фагоцитоза.

(Описаны Wright'a и тропины Neufeld'a).

### Вакциноterapia.

прив.-доц. В. А. Барыкинъ.

Какъ извѣстно, ученію о фагоцитарномъ иммунитетѣ долгое время пришлось выдерживать упорную борьбу съ представителями гуморальныхъ возрѣній на состояніе невосприимчивости. \*) Flügge, Nuttal, Bouchard, Buchner и др., критикуя теорію фагоцитоза, пытались доказать, что бѣлые кровяные шарики способны поглощать и переваривать микробовъ лишь тогда, когда послѣдніе убиты иммунной сывороткой, что роль фагоцитовъ сводится къ роли простыхъ могильщиковъ. Работами, какъ самого Мечникова, такъ и его учениковъ, была съ очевидностью показана способность фагоцитовъ захватывать живыхъ, вполне вирулентныхъ микробовъ и уничтожать ихъ безъ какого-либо содѣйствія сыворотки. Тѣмъ не менѣе, изученіе гуморальныхъ свойствъ невосприимчиваго организма не прошло безслѣдно для теоріи фагоцитоза. Впервые Denys и Leclef въ 1895 году замѣтили вліяніе специфической сыворотки на фагоцитозъ *стрептококковъ*: *стрептококки* не захватываются отмытыми лейкоцитами ни въ физиологическомъ растворѣ соли, ни въ нормальной сывороткѣ и охотно поглощаются въ специфической къ нимъ сывороткѣ. Фактъ усиленія фагоцитоза подъ вліяніемъ специфической сыворотки, установленный Denys и его учениками (Marchand, Mennet), оказался, по наблюденіямъ Bordet, Levaditi, Савченко Тарасевича, и др., вѣрнымъ для самыхъ разнообразныхъ объектовъ, какъ напр., для *холернаго вибриона*, эритроцитовъ, *спирохетъ Obermeyer'a* и пр. Двоякаго рода толкованіе можно было дать опытамъ названныхъ авторовъ: или иммунная сыворотка подготавливаетъ объектъ (микроба) къ лучшему его захватыванію лейкоцитами, или же она дѣйствуетъ на бѣлые кровяные шарики, стимулируя ихъ энергію нападенія на микроба. Къ послѣд-

\*) См. главу объ иммунитетѣ. *Ред.*



нему объясненію склонялось большинство изслѣдователей, хотя нѣкоторые (Bordet, Тарасевичъ) отмѣчали дѣйствіе сыворотки и на объектъ фагоцитоза. Позднѣйшіе опыты Neufeld'a и Rimrau говорятъ противъ допущенія стимулирующаго дѣйствія сыворотки на лейкоцитовъ. Лейкоциты, вопреки наблюденіямъ Савченко, Levaditi и др., въ опытахъ Neufeld'a и Rimrau послѣ обработки ихъ специфической сывороткой и промыванія на центрофугѣ ничѣмъ не отличаются отъ нормальныхъ лейкоцитовъ и относятся къ микромамъ такъ же безразлично, какъ и послѣдніе. Наоборотъ, объектъ фагоцитоза, подготовленный специфической сывороткой къ лучшему захватыванію его бѣлыми кровяными шариками, сохраняетъ это качество и послѣ многократныхъ промываній на центрофугѣ. Такимъ образомъ прочно устанавливается вліяніе сыворотки на объектъ фагоцитоза\*).

Въ 1903 году Wright и Douglas, незнакомые съ работами Denys, Bordet и др., самостоятельно приступаютъ къ изученію вліянія сыворотокъ на актъ фагоцитоза. Исходнымъ пунктомъ своихъ опытовъ они берутъ основное положеніе Мечникова, согласно которому фагоцитозъ является рѣшающимъ моментомъ противомикробнаго иммунитета. Преслѣдуя преимущественно клиническія цѣли, Wright и Douglas продолжаютъ работу Leishman'a и стремятся найти такой способъ опредѣленія напряженности иммунитета, resp. силы фагоцитоза, который позволялъ бы во всякое время выразить эту силу цифрами, дающими основанія для сравненія и дальнѣйшихъ манипуляцій. Такимъ методомъ въ рукахъ авторовъ оказывается методъ количественнаго опредѣленія силы фагоцитоза, основанный на сравненіи фагоцитарной энергіи лейкоцитовъ въ присутствіи нормальной сыворотки съ таковой же въ сывороткѣ испытываемаго субъекта.

Въ теченіе своихъ опытовъ Wright и Douglas могли легко убѣдиться въ свойствѣ сыворотокъ усиливать фагоцитозъ. Свойство это утрачивалось при подогреваніи сыворотки до 60°C, чѣмъ отличалось отъ теплоустойчиваго фиксатора. Послѣднее обстоятельство заставило предположить, что сыворотки обязаны своимъ усиливающимъ фагоцитозъ дѣйствіемъ особому активному началу, которое было названо опсономомъ (opsone — готовлю пищу для кого-либо). Опсонинъ, по представленію Wright'a и Douglas'a, обладаетъ способностью готовить объектъ къ лучшему захватыванію его лей-

\*) Этимъ, конечно, не исключается возможность ядовитаго дѣйствія чужой сыворотки на лейкоцитовъ (Bacher, Rüdiger, Davis и др.), благодаря чему ослабѣваетъ ихъ фагоцитарная энергія. По наблюденіямъ Rosenow'a, Dudgeon'a, Shattok'a, Dodds'a и др., активность бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ колеблется, понижаясь и нарастая, въ теченіе одного и того же заболѣванія.

коцитами. Впрочемъ, названные ученые не исключали возможности и стимулирующаго дѣйствія сыворотки на лейкоцитовъ. При помощи своего метода количественнаго опредѣленія силы фагоцитоза Wright и Douglas доказали, что путемъ систематической вакцинаціи, поставленной подъ контроль опсопиновъ, можно успѣшно лечить, какъ упорныя формы мѣтнаго хроническаго зараженія стрепто- и стафилококками, туберкулезнымъ, кишечнымъ и др. микробами, такъ и нѣкоторыя общія, острыя инфекціи. Указанный авторами способъ приготовленія бактериальныхъ вакцинъ, опредѣленія ихъ крѣпости и терапевтическаго эффекта, вызываемаго ими, быстро приобрѣлъ права гражданства среди клиницистовъ и создалъ огромную литературу, посвященную его провѣркѣ и усовершенствованію.

Рядомъ съ этимъ теоретическія основы метода Wright'a и Douglas'a также послужили предметомъ многочисленныхъ изслѣдованій, имѣющихъ цѣлью выяснитъ ближе природу опсопиновъ, механизмъ ихъ дѣйствія, ихъ отношеніе къ другимъ противотѣламъ сыворотки и т. д. Уже первые опыты въ данномъ направленіи показали, что дѣло съ опсопинами обстоитъ не такъ просто, какъ можно было бы предполагать въ началѣ. Большинство ученыхъ на основаніи своихъ наблюденій постепенно склоняются къ мысли, что актъ опсонизаціи въ нормальныхъ сывороткахъ можетъ быть отождествленъ съ усиленіемъ фагоцитоза въ присутствіи специфическихъ сыворотокъ, что актъ этотъ есть результатъ сочетанной работы алексина и фиксатора (Dean, Guber, Futaki, Heston, Rudiger, Löhlein, Neufeld, Hüne, Bickel, Levaditi и др.). За участіе въ опсонизаціи алексина говорятъ: 1) такое же неспецифическое дѣйствіе опсопиновъ, какъ и алексина; 2) одинаково легкая разрушаемость при храненіи и подогреваніи сыворотки до 60°C, какъ опсопиновъ, насколько они опредѣляются по методу Wright'a, такъ и алексина; 3) одинаково слабая способность ихъ адсорбироваться объектомъ при 0° и 4) одновременное отсутствіе въ отекахъ и въ жидкости передней камеры глаза. Опсонизирующая сила нормальной сыворотки опредѣляется главнымъ образомъ ея алексиномъ. Преобладающее значеніе алексина объясняется здѣсь тѣмъ, что нормальная сыворотка лишь бѣдно снабжена фиксаторами и участіе однихъ послѣднихъ, когда сыворотка подогреваніемъ лишена алексина, не сказывается такимъ усиленіемъ фагоцитоза, которое бы можно было учесть по способу Wright'a. Тѣмъ не менѣе, есть факты, ясно указывающіе на значеніе фиксаторовъ нормальной сыворотки въ актѣ опсонизаціи. Сюда относятся: 1) усиленіе фагоцитоза, когда къ свѣжей сывороткѣ прибавлена нагрѣтая (фиксаторъ), сама по себѣ не опсонизирующая и 2) усиленіе фагоцитоза въ присутствіи большихъ количествъ нагрѣтой нормальной сыворотки.

Итакъ, свойства нормальныхъ сыворотокъ усиливать фагоцитозъ, приписываемыя Wright'омъ и его школой особому активному началу, опсонину, представляютъ собой не что иное, какъ результатъ совмѣстной работы давно извѣстныхъ алексина и фиксатора.

Рядомъ съ учениемъ объ опсонизирующихъ свойствахъ развивалось учение о вліяніи на фагоцитозъ иммунныхъ сыворотокъ. Въ 1904 году Neufeld и Rimrau, изслѣдуя фагоцитозъ *стрепто- и пневмококковъ* въ присутствіи специфическихъ къ нимъ сыворотокъ, пришли къ заключенію, что усиленіе здѣсь фагоцитоза зависитъ отъ особаго теплостойкаго вещества, названнаго авторами, въ отличіе отъ термолабильнаго опсонина, — тропиномъ. Согласно учению Neufeld'a, тропины невосприимчивыхъ сыворотокъ отличаются отъ прочихъ противотѣль, характеризующихъ гуморальный иммунитетъ. Тропины самобытны, какъ по своей природѣ, такъ и по способу дѣйствія на антигенъ (объектъ фагоцитоза). Отличаясь отъ алексина и опсонинъ устойчивостью при подогреваніи сыворотки до 60°C, тропинъ отличается отъ фиксатора тѣмъ, что онъ не повреждаетъ антигенъ, не растворяетъ его съ помощью алексина; онъ лишь способствуетъ фагоцитозу, измѣняя антигенъ въ томъ направленіи, что отрицательная къ нему химіотаксія лейкоцитовъ смѣняется на положительную. Вотъ главнѣйшія доказательства, выставленныя Neufeld'омъ и его послѣдователями въ пользу особой природы тропиновъ: 1) сыворотки, содержащія тропинъ, могутъ не имѣть для даннаго объекта ни фиксатора, ни агглютинина, и обратно; 2) въ теченіе иммунизации тропины и фиксаторы накапливаются не одновременно и не параллельно; 3) продолжительнымъ нагреваніемъ до 60°C или однократнымъ до 60°C—70°C удается иногда уничтожить фиксаторъ, оставивъ нетронутымъ тропинъ; 4) гемолитическій фиксаторъ цѣликомъ поглощается красными кровяными шариками при 0°, тропинъ же частью остается свободнымъ. Наблюденія эти, собранныя цѣлымъ рядомъ авторовъ (Neufeld и Rimrau, N. и Törfer, N. и Bickel, Nestoen, Keith, Barrat, Levaditi и Immann и др.) и предназначенныя служить доказательствомъ самобытности тропиновъ, могутъ найти себѣ, какъ мы увидимъ ниже, и иное объясненіе.

Neufeld не отрицаетъ существованія въ сывороткахъ иныхъ активныхъ началъ, усиливающихъ фагоцитозъ наравнѣ съ тропиномъ. Онъ насчитываетъ цѣлыхъ три способа вліянія сыворотки на фагоцитозъ: 1) посредствомъ нормальныхъ опсонинъ, представляющихъ изъ себя результатъ сочетанной работы нормальнаго фиксатора и алексина; 2) посредствомъ иммунъ-опсонинъ, характеризующихся, подобно нормальнымъ, совмѣстнымъ дѣйствіемъ иммуннаго фиксатора и алексина и 3) съ помощью тропиновъ.

легко отличимыхъ отъ первыхъ двухъ своею независимостью по времени появленія въ сывороткѣ, по отношенію къ температурѣ, не нуждающихся въ алексинѣ и т. д. Тропины, напр., могутъ нарастать, въ то время, когда опсонины данной сыворотки падаютъ ниже нормы (Neisser и Guerrini).

Однако, попытки школы Neufeld'a установить принципиальное различіе между активными началами сыворотокъ едва ли можно считать удачными. Въ своихъ объясненіяхъ Neufeld становится на точку зрѣнія господствующей теперь химической теоріи Ehrlich'a, которая переноситъ весь центръ тяжести при реакціяхъ иммунитета на особыя вещества сыворотки и почти игнорируетъ свойства антигена, не менѣе важныя въ конечномъ результатѣ реакціи, чѣмъ сама дѣятельная сыворотка (см. стр. 206 и слѣд.). Dean, Pfeiffer, Wassermann, Sleswick и др. не безъ основанія сближаютъ тропины Neufeld'a съ фиксаторами нормальныхъ и невосприимчивыхъ сыворотокъ. Что фиксаторы способны усиливать фагоцитозъ, это было показано уже въ первыхъ работахъ Bordet, Deana и др. Что же касается рѣзкихъ различій въ титрѣ одной и той же сыворотки, тропинизирующей и фиксирующей, то это обстоятельство находитъ себѣ очень простое объясненіе въ разнообразіи физико-химическихъ свойствъ антигеновъ. Такъ напр., *холерный вибрионъ*, антигенъ легко растворяющійся, при обработкѣ его специфической сывороткой успѣетъ лизироваться съ помощью алексина раньше, чѣмъ станетъ добычей лейкоцитовъ; наоборотъ, *стрептококкъ*, антигенъ, плохо или совсѣмъ не растворяющійся, въ присутствіи невосприимчивой къ нему сыворотки и алексина даетъ по преимуществу картину фагоцитоза.

Съ подобной точки зрѣнія опыты Neufeld'a и его школы, стремящіяся доказать самобытную природу тропиновъ, могутъ быть легко приурочены къ доказательству того основнаго положенія Bordet, которое является диаметрально противоположнымъ теоріи Neufeld'a и по которому вышнее разнообразіе реакцій иммунитета зависитъ не отъ различныхъ активныхъ началъ сыворотки, а отъ той или иной физико-химической индивидуальности антигена.

Наконецъ, проверка опытовъ Neufeld'a съ раздѣленіемъ тропиновъ отъ фиксаторовъ, предпринятая Савченко, Барыкинымъ и Майковымъ, не подтвердила выводовъ этого ученаго: тропины не удается отдѣлить отъ фиксаторовъ ни подогреваніемъ сыворотки до 60°—70°C, ни фракціонированнымъ осажденіемъ ея бѣлковъ сѣрно-кислымъ аммоніемъ, ни діализомъ. Всѣ активныя начала оказываются всегда вмѣстѣ, они выпадаютъ съ глобулинами. Мало того, вопреки сообщенію Neufeld'a о существованіи исключительно гемолитическихъ сыворотокъ, въ опытахъ названныхъ авторовъ всякій разъ, когда сыворотка обладала литическими свой-

ствами, она въ большей или меньшей мѣрѣ обнаруживала и тропинизирующія.

Иными словами, въ настоящее время мы не располагаемъ никакими неоспоримыми данными въ пользу самостоятельнаго существованія тропиновъ. Тропины иммунныхъ сыворотокъ не могутъ быть отдѣлены отъ фиксирующихъ свойствъ послѣднихъ.

Реакція фагоцитоза, какъ это можно видѣть на рисункахъ въ книгѣ Мечникова о невосприимчивости и какъ это впоследствии было отмѣчено Laverga'омъ и Mesnier'омъ, Mesnier'омъ и Grimont'омъ, Н. Я. Чистовичемъ и др., протекаетъ въ 2 стадіяхъ: въ первой объектъ аттрагируется и приклеивается къ лейкоциту, во второй наступаетъ его погруженіе въ протоплазму бѣлаго кровяного шарика. Явленіе аттракціи (Attachement, коаггутинація\*), согласно наблюденіямъ Савченко, Барыкина и Майкова, Levaditi и Muter-milch'a, представляетъ собой неизбежное условіе послѣдующаго фагоцитоза. Изученіе законовъ, управляющихъ аттракціей, въ значительной мѣрѣ облегчаетъ пониманіе механизма всего акта фагоцитоза. Какъ въ реакціи притяженія, такъ и въ послѣдующемъ погруженіи объекта въ протоплазму лейкоцита участвуютъ три ингредиента: бѣлые кровяные шарики, объектъ фагоцитоза и среда. Опытами указанныхъ авторовъ удалось доказать, что жизненные свойства лейкоцитовъ не играютъ никакой роли не только въ феноменѣ аттракціи, но и въ самомъ фагоцитозѣ. Уже картина реакціи, когда объектъ фагоцитоза (красные кровяные шарики, бактеріи, уголь, карминъ и пр.) наслаивается въ 3—4 ряда по поверхности лейкоцита, исключаетъ всякую мысль о значеніи лейкоцитарныхъ псевдоподій (Барыкинъ). Мало этого, явленіе удается воспроизвести при 0°, при разрушеніи лейкоцитовъ продолжительнымъ встряхиваніемъ, повторнымъ замораживаніемъ и оттаиваніемъ, когда о работѣ псевдоподій не можетъ быть никакой рѣчи (Levaditi, Muter-milch, Барыкинъ). Но если жизненные свойства лейкоцитовъ не играютъ роли въ реакціи, то ихъ физическое состояніе имѣетъ рѣшающее значеніе: температура, свертывающая протоплазму (55°—60°C), ядовитое дѣйствіе на лейкоцитовъ посторонней сыворотки, производящее глубокія измѣненія въ ихъ физическихъ свойствахъ, могутъ имѣть своимъ послѣдствіемъ полное нарушеніе реакціи, хотя бы объектъ и былъ подготовленъ къ ней надлежащимъ образомъ.

Точно также участіе въ реакціи объекта фагоцитоза, положительная или отрицательная къ нему химіотаксія опредѣляются исключительно его физико-химическими свойствами. Непатогенные микробы, кусочки кармина и уголь въ силу своихъ физико-химическихъ качествъ охотно вступаютъ въ реакцію аттракціи съ лейкоцитами и легко погружаются въ протоплазму послѣднихъ. Наоборотъ, физико-химическое состояніе вирулентныхъ микробовъ (капсульныхъ, анимализированныхъ) не таково, чтобы оно допускало реакцію съ лейкоцитами, и реакція становится возможной лишь послѣ обработки подобныхъ объектовъ специфической сывороткой, создающей ту согласованность физико-химическихъ свойствъ лейкоцита и объекта, которая является необходимымъ условіемъ для наступленія взаимной реакціи притяженія и погруженія одного тѣла въ другое. Отсюда естественно ожидать, что чрезмѣрная обработка объекта специфической сыво-

\*) Терминъ этотъ во избѣжаніе недоразумѣній лучше не употреблять, такъ какъ именованъ коаггутинація названа описанная недавно особая реакція, открытая Bordet и Gengou и не имѣющая ничего общаго съ феноменомъ притяженія объекта фагоцитоза къ лейкоциту.

роткой можетъ иногда вызвать въ немъ настолько глубокія измѣненія, что они перейдутъ предѣлъ наилучшей согласованности съ бѣлыми кровяными шариками, и объектъ окажется хуже подготовленнымъ къ реакціи, тѣмъ при обработкѣ его слабыми дозами той же сыворотки. Optimum реакціи въ разсматриваемомъ случаѣ не совпадаетъ съ maximum'омъ дѣйствія специфической сыворотки.

Обработка объекта специфической сывороткой сообщаютъ ему новыя качества. Если сила аттракціи необработаннаго объекта къ лейкоциту можетъ быть преодоленна 1—2 куб. с. физиологическаго раствора поваренной соли, падающаго въ видѣ тонкой струи съ высоты 1 сант., то обработанный объектъ не можетъ быть оторванъ отъ поверхности лейкоцита такой же струей 0,85% NaCl въ 10—20 куб. сант. (Барыкинъ).

Микроскопическое изслѣдованіе реакціи аттракціи и послѣдующаго фагоцитоза даетъ убѣдительныя доказательства въ пользу значенія здѣсь известной согласованности поверхностныхъ натяженій лейкоцита и объекта (эритроцита). Погруженіе послѣдняго въ протоплазму бѣлаго кровяного тѣльца сопровождается приподнятіемъ периферическаго слоя лейкоцита, образующаго вокругъ краснаго кровяного шарика менискъ, подобно тому, какъ приподнимается вода при погруженіи въ нее стеклянной палочки или шарика (Барыкинъ).

Кромѣ фиксатора, задачей котораго служитъ цѣлесообразная подготовка къ реакціи объекта фагоцитоза, дѣятельное участіе въ явленіи принимаетъ алексинъ. Алексинъ является связующимъ элементомъ между носителемъ его—бѣлымъ кровянымъ шарикомъ и обработаннымъ специфической сывороткой объектомъ. Обработка объекта сообщаетъ ему, какъ всякому комплексу изъ антигена и противотѣла, особую жадность къ алексину. Если алексинъ въ средѣ отсутствуетъ, то неизбежнымъ слѣдствіемъ обработки объекта будетъ его аттракція и погруженіе въ протоплазму лейкоцита, какъ единственнаго источника алексина. Присутствіе въ средѣ свободного алексина сопровождается поглощеніемъ его не только фиксированнымъ объектомъ, но и лейкоцитами. Пока среда не препятствуетъ подобному поглощенію алексина, явленія аттракціи и фагоцитоза развиваются въ полной мѣрѣ. Достаточно, однако, удалить изъ среды электролиты, замѣнивъ ихъ растворомъ сахара, чтобы адсорбція алексина была задержана, а слѣдовательно, парализована и реакція аттракціи съ дальнѣйшимъ фагоцитозомъ (Савченко). Происхожденіе алексина играетъ значительную роль въ разсматриваемой реакціи. Алексинъ одного происхожденія съ лейкоцитами усиливаютъ фагоцитозъ, гетерогенные же иногда рѣзко его уменьшаютъ (Савченко и Барыкинъ).

Самыя разнообразныя измѣненія среды могутъ имѣть своимъ послѣдствіемъ измѣненія опсонической силы сыворотки. Концентрація сыворотки (Dean, Meisser и Guerrini), содержаніе въ средѣ тѣхъ или иныхъ электролитовъ (Hamburger и Nekma), реакція среды (Noguehi),— все это можетъ глубоко повліять на силу фагоцитоза\*).

\*) Большимъ числомъ авторовъ доказана зависимость силы фагоцитоза отъ густоты бактериальной эмульсии (Levaditi, Inmann, Dean, Барыкинъ), отъ присутствія въ средѣ хинина (Grünspan, Thomas Willson), антипирина, фенацетина, пирамидона (Kentzler и Benezur), алкоголя (Крушилинъ), эфира (Graham), желатинъ, пептона, декстрина (Bechold), коллоидныхъ металловъ (Bossan и Marcellet), липоидовъ (Müller) и пр. Одни изъ этихъ веществъ, взятыхъ въ подходящихъ количествахъ, усиливаютъ фагоцитозъ, другія ослабляютъ. Наконецъ, усиленіе фагоцитоза, какъ это видно изъ интересныхъ опытовъ Friedberg'a и Hartoch'a, можетъ быть достигнуто съ помощью преципитирующей сыворотки, дѣйствующей на микробовъ, обработанныхъ сывороткой—преципитиногеномъ.

Все эти теоретическія соображенія и факты, собранные за послѣднее время, даютъ намъ право резюмировать ученіе о реакціи фагоцитоза въ слѣдующихъ положеніяхъ:

1. Реакція фагоцитоза обусловливается тѣми же активными началами сыворотокъ нормальныхъ и невосприимчивыхъ, какъ и пр. реакціи иммунитета. Нѣтъ основаній предполагать особыя вещества сыворотокъ, какъ тропины Neufeld'a и опсонины Wright'a, ибо характеръ реакціи иммунитета зависитъ не отъ однихъ свойствъ сыворотокъ, но въ не меньшей мѣрѣ и отъ физико-химическихъ качествъ антигена. Въ зависимости отъ среды, отъ структуры антигена одна и та же сыворотка, инактивированная нагреваніемъ, то агглютинируетъ, то даетъ осадокъ, то подготавливаетъ антигенъ къ адсорбціи алексина, къ фагоцитозу или растворенію.

2. Актъ фагоцитоза, протекая въ двухъ стадіяхъ: аттракціи и погруженія объекта въ протоплазму лейкоцита, не нуждается въ виталистическихъ объясненіяхъ, ищущихъ причину явленія въ особой тактильной и химической чувствительности бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, въ ихъ амебодной подвижности.

3. Участіе въ реакціи фиксатора (тропина Neufeld'a) сводится къ физико-молекулярнымъ измѣненіямъ объекта, приобретающаго свойства жадно адсорбировать алексинъ, носителями котораго являются лейкоциты.

4. Реакція фагоцитоза можетъ быть разстроена любымъ моментомъ, нарушающимъ необходимыя для нея свойства объекта, лейкоцита и среды (излишняя фиксація объекта, его приспособленія въ видѣ оболочекъ и капсулъ; свертываніе лейкоцитовъ при подогреваніи, вліяніе на нихъ чужой сыворотки; гетерогенный алексинъ, среда, препятствующая его поглощенію и т. д.).

5. Ближайшимъ результатомъ послѣдняго положенія является то, что оптимумъ реакціи фагоцитоза не совпадаетъ съ максимумомъ дѣйствія на объектъ специфическаго фиксатора.

Иными словами, въ явленіи фагоцитоза мы встрѣчаемся съ частнымъ случаемъ коллоидныхъ реакцій, механизмъ которыхъ въ примѣненіи къ иммунитету былъ раскрытъ работами Bordet и его послѣдователей. Въ реакцію фагоцитоза входятъ коллоиды, диссоциирующіеся до молекулярныхъ комплексовъ съ типически законченнымъ и однообразнымъ строеніемъ, каковыми по существу могутъ быть названы клѣтки животнаго и растительнаго происхожденія (лейкоциты, красные кровяные шарики, микробы и пр.).

Активная начала сыворотокъ, назовемъ ли мы ихъ опсонинами, или тропинами, являются могущественнымъ факторомъ клѣточного иммунитета. Реакція фагоцитоза въ присутствіи опсонинъ, колеблясь въ своей силѣ, отражаетъ все этапы борьбы организма съ

инфекціей и можетъ служить прямымъ показателемъ степени невосприимчивости.

Побѣждаетъ ли организмъ, беретъ ли верхъ инфекция, — опсонины то растутъ, то падаютъ ниже нормы. Исходя изъ средняго количества опсонинъ въ сывороткахъ здоровыхъ субъектовъ, мы имѣемъ возможность оцѣнить степень невосприимчивости любой испытуемой сыворотки. Для этого нужно лишь сравнить количество нормальныхъ опсонинъ съ найденнымъ у больного или выздоравливающаго. Подобная предпосылка, научныя основанія которой разсмотрѣны нами въ теоретической части, послужила базой для количественнаго метода опредѣленія силы фагоцитоза, разработаннаго школой Wright'a. Методъ этотъ занялъ настолько видное мѣсто въ клиникѣ, что съ его технической частью необходимо быть знакомымъ каждому. Мы остановимся здѣсь на описаніи приѣмовъ, практикуемыхъ лабораторіей Wright'a, при производствѣ опсонинъ пробы. Для выполнения ея, по Wright'u, требуются слѣдующіе ингредиенты: 1) лейкоциты, 2) бактериальная эмульсія и 3) нормальная и испытуемая сыворотка.

1. Лейкоцитами пользуются въ ихъ естественной смѣси съ красными кровяными шариками. Предъ операцией приготавливаютъ 2 пробирки отъ центрофуги, промываютъ 25% сѣрной кислотой, водой и 1,5% лимонно-кислымъ натромъ и наполняютъ до  $\frac{2}{3}$  тѣмъ же растворомъ лимонно-кислаго натра. Кровь добывается съ помощью особой пипетки, имѣющей два волосныхъ вытянутыхъ на слабомъ пламени конца, изъ которыхъ верхній, служащій для укола, изогнуть въ видѣ дуги (см. рис. 71). Предъ взятіемъ крови большой палецъ лѣвой руки обмывается дезинфицирующими растворами (сулема, спиртъ и пр.) и перетягивается у основанія марлевымъ бинтомъ или резиновой трубкой, чтобы вызвать въ немъ хорошую гиперемію. Уколъ дѣлается у корня ногтевого ложа и крови даютъ стечь въ подставленные къ ранкѣ пробирки съ лимонно-кислымъ натромъ, наполняя ихъ на недостающую  $\frac{1}{3}$  объема. Прикрывъ отверстіе пробирокъ пальцемъ, осторожно переворачиваютъ ихъ вверхъ дномъ для смѣшенія крови съ жидкостью. Лимонно-кислый натръ отнимаетъ известь у крови и препятствуетъ свертыванію послѣдней. Далѣе уравниваютъ пробирки на вѣсахъ съ помощью того же 1,5% лимонно-кислаго натра и центрофугируютъ до выпаденія кровяныхъ тѣлецъ въ видѣ осадка. Центрофугой нужно пользоваться водной или электрической съ плавнымъ ходомъ и не развивающей болѣе 2000 оборотовъ въ минуту. Жидкость надъ осадкомъ отсасывается съ помощью стеклянной пипетки, снабженной у корня капилляра шарообразнымъ распире-

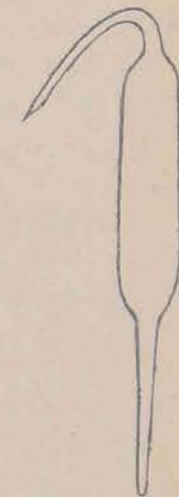


Рис. 71.

нѣмъ. Последнїя капли жидкости можно собрать, наклоня пробирку и отсасывая растворъ въ тонкую капиллярную пипетку изъ задней части мениска.

Второе промываніе крови производится въ 0,85% растворѣ поваренной соли. Оно выполняется по такому же способу и съ соблюденіемъ тѣхъ же предосторожностей, какъ и первое.

Во всякомъ опытѣ съ опсонинами нужно употреблять кровь свѣже приготовленную. Нельзя хранить лейкоцитовъ для опыта слѣдующаго дня.

2. Приготовление бактериальной эмульсии дѣлается различными способами въ зависимости отъ вида и возраста культуры. *Кокки*, окрашивающіеся по Gram'у, выращиваются на косомъ агарѣ въ теченіе 20—24 часовъ; *кокки* же, не воспринимающіе этой окраски, какъ и микробы изъ группы *coli-typhus*, употребляются въ возрастѣ 10—12-часовыхъ агаровыхъ разводокъ.

Разводки легко эмульгируемыхъ бактерий, каковыхъ—большинство, смываются съ поверхности агара 0,85% NaCl. Жидкости даютъ отстояться до образованія осадка и бѣловатаго опалесцирующаго слоя надъ нимъ, состоящаго изъ наиболее тонкой взвѣси микробовъ.

Слой этотъ отсасываютъ пипеткой въ пробирку, центрифугируютъ энергично въ теченіе нѣсколькихъ минутъ до выпаденія мелкихъ хлопьевъ, снова деканитруютъ оставшуюся взвѣсь и повторными всасываніями въ тонкую капиллярную пипетку стараются достигнуть возможно равномернаго распредѣленія бактерий въ жидкости.

Разводки трудно эмульгируемыхъ микробовъ, какъ напр., *кококковъ и туберкулезной палочки*, смываютъ съ поверхности среды 1,5% NaCl. При употребленіи глицериновыхъ разводокъ (старого Коел'овскаго туберкулина) необходимо предварительно удалить глицеринъ повторнымъ промываніемъ водой. Затѣмъ частицу разводки или небольшое количество сухихъ мертвыхъ *палочекъ туберкулеза* растираютъ безъ жидкости въ агатовой ступкѣ. Спустя нѣкоторое время начинаютъ прибавлять въ ступку каплями 1,5% NaCl. Черезъ 2 часа при такой техникѣ удается получить густую эмульсію микробовъ. Эмульсія эта помѣщается въ пробирку, верхній конецъ которой оттягивается конусообразно и запаивается. Пробирку встряхиваютъ около часа и оставляютъ стоять вытянутымъ концомъ внизъ для образованія въ немъ осадка изъ не эмульгированныхъ комочковъ бактерий, послѣ чего тонкій конецъ пробирки срѣзывается, оставшаяся взвѣсь центрифугируется. Центрифугированіемъ стараются удалить послѣдніе слѣды комочковъ и получить надъ осадкомъ однородную слабо опалесцирующую жидкость, которая и идетъ для пробы на опсонины.

Густота бактериальной эмульсии должна равняться приблизительно 8—10 миллиардамъ микробовъ въ 1 куб. сантиметрѣ. Для установленія надлежащей густоты эмульсии Wright'омъ предложенъ очень

остроумный способъ счисленія. Смѣшиваются равные объемы бактериальной эмульсии и промытой крови. Изъ смѣси готовится мазокъ, который фиксируется и окрашивается. Принимая въ расчетъ, что кубическій миллиметръ крови содержитъ 5 милліоновъ красныхъ кровяныхъ шариковъ, нетрудно опредѣлить и количество микробовъ въ изслѣдуемой взвѣси. Если въ препаратѣ на каждый красный кровяной шарикъ будетъ найдено 2 микроба, то густота эмульсии окажется равной 10 милліонамъ бактерий въ 1 куб. миллиметрѣ. Сгущая и разбавляя эмульсію, легко добится требуемой концентрации \*).

3. Нормальная и подлежащая испытанію сыворотки получаютъ тоже изъ большого пальца лѣвой руки и съ помощью такой же пипетки, какъ упомянутая выше при описаніи способа приготовленія лейкоцитовъ. Прозеинфицировавъ палецъ и вызвавъ въ немъ наложеніемъ бинта гиперемію, дѣлаютъ уколъ у ногтевого ложа изогнутымъ концомъ пипетки. Затѣмъ быстро обламываютъ у пипетки оба конца и приставляютъ изогнутый къ ранкѣ. Кровь поступаетъ въ пипетку въ силу собственной тяжести и капиллярности. Когда взято достаточное количество крови, прямой нижній конецъ пипетки запаиваютъ, отступая на нѣкоторое разстояніе отъ расширенія и избѣгая нагрѣванія скопившейся здѣсь крови. Нагрѣтый въ пипеткѣ воздухъ по мѣрѣ охлажденія сжимается, увлекая кровь, оставшуюся въ изогнутомъ концѣ, въ расширеніе. Пипетки съ кровью помѣщаютъ на 15—30 минутъ въ термостатъ при 37°C. Если спустя этотъ промежутокъ времени она не дастъ хорошаго свертка, то центрифугируютъ и отсасываютъ полученную сыворотку.

Для всякой пробы на опсонины самое лучшее, въ смыслѣ однородности и точности результатовъ, имѣть свѣже добытыя сыворотки.

Самая проба опсонизаціи выполняется слѣдующимъ образомъ. Заготавливаютъ капиллярныя пипетки съ возможно одинаковымъ просвѣтомъ. На верхнюю широкую часть надѣваютъ упругій резиновый колпачекъ, а нижняя часть капилляра обламывается. На разстояніи 1,5—2,0 сантиметровъ отъ конца капилляра дѣлаютъ помѣтку восковымъ карандашемъ и насасываютъ до этой помѣтки съ помощью резинового колпачка сначала кровяныя тѣльца (лейкоциты), затѣмъ эмульсію бактерий и, наконецъ, сыворотку, раздѣляя ихъ между собой пузырькомъ воздуха (см. рис. 72).

По окончаніи этой операціи, которая требуетъ нѣкотораго навыка, содержимое пипетки выливается на стекло съ углубленіемъ и подвергается здѣсь для равномернаго смѣшенія повторнымъ всасываніямъ въ пипетку и выпусканіямъ изъ нея съ помощью того же ре-

\*) Mc. Farland и Lengle пользуются для опредѣленія густоты бактериальной эмульсии особымъ приборомъ, нефелометромъ, устанавливающимъ степень мутности изслѣдуемой взвѣси по сравненію съ мутностью взвѣсей сѣрно-кислаго барія. Методъ этотъ не можетъ считаться точнымъ.

зинового колпачка. При послѣднемъ насасываніи нужно избѣгать пузырьковъ воздуха, затрудняющихъ правильное соприкосновеніе лейкоцитовъ съ микробами и естественное теченіе фагоцитоза. Затѣмъ нижній конецъ пипетки осторожно запаивается (остерегаться подогреванія смѣси въ ней!), резиновый колпачекъ снимается, и пипетку помещаютъ въ особый термостатъ, сконструированный Wright'омъ специально для пробы на опсонины. Термостатъ этотъ (opsonizer) представляетъ изъ себя ящикъ, наполненный водой, температура которой регулируется обычнымъ терморегуляторомъ. Въ боковой стѣнкѣ opsonizer'a вставленъ рядъ горизонтально расположенныхъ занумерованныхъ трубочекъ съ открытымъ отверстіемъ наружу. Каждая трубочка, омываемая внутри термостата водой опредѣленной температуры (37°C.), имѣетъ длину и диаметръ, со-

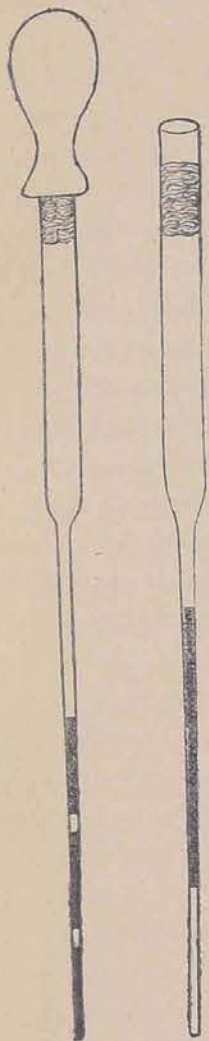


Рис. 72.

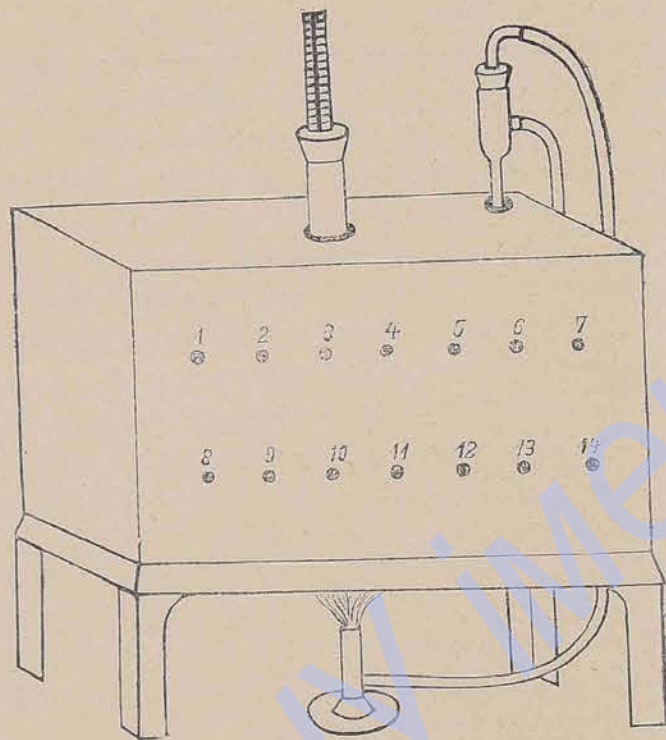


Рис. 73.

отвѣтствующій длинѣ и калибру пипетокъ, для которыхъ она и служитъ футляромъ (см. рис. 73).

При опытахъ съ опсонизаціей микробовъ группы *coli-typhus* и *кокковъ*, обезцвѣчивающихся по Gram'у, пипетки оставляются въ термостатѣ при 37°C. на 8—10 минутъ; для опсонизаціи *туберкулезныхъ* бактерий и *кокковъ*, окрашивающихся по Gram'у, — на 15 минутъ.

Затѣмъ пипетки вынимаются изъ термостата, запаиванный ихъ конецъ обламывается, и 1 капля содержимаго выдувается на хорошо очищенное предметное стекло для приготовленія изъ нея мазка. Умѣло сдѣланный мазокъ значительно облегчаетъ дальнѣйшую работу. Онъ долженъ быть по возможности одинаковой толщины на всемъ своемъ протяженіи и оканчиваться раньше конца предметнаго стекла. Для приготовленія мазка Wright употребляетъ особый разглаживатель, представляющій изъ себя предметное стекло съ тщательно отшлифованными гладкими и острыми краями. Одинъ край разглаживателя вогнутъ и суженъ, что позволяетъ дѣлать мазки, не захватывая всей ширины предметнаго стекла (см. рис. 74).

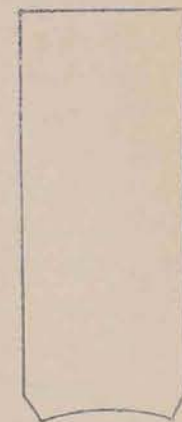


Рис. 74.

Капля смѣси, изъ которой хотятъ приготовить мазокъ, помещается въ концѣ предметнаго стекла и слегка встряхивается для равномернаго распредѣленія содержимаго. Разглаживатель накладывается на нее подъ угломъ въ 30° и проводится при слабомъ надавливаніи вдоль стекла, пока вся смѣсь не окажется распредѣленной по поверхности послѣдняго. Для удобства послѣдующаго сосчитыванія нужно мазокъ обрывать сразу, избѣгая полосъ въ его концѣ. Желательно, чтобы мазокъ имѣлъ ровные края. Изъ каждой пипетки готовится 2 препарата.

Препараты фиксируются обычными способами и окрашиваются, смотря по виду микробовъ, находящихся въ нихъ. Часто пользуются краской Leishman'a и May-Grunwald'a (фиксація излишняя, какъ какъ краски содержатъ метиловый алкоголь), карболовымъ тионномъ, карболовымъ фуксиномъ (для *палочекъ туберкулеза*) съ послѣдующимъ обезцвѣчиваніемъ въ 2,5% сѣрной кислоты и дополнительной окраской щелочной метиленовой синькой (метиленовой синькой—1,0; углекислаго натра—1,0; воды—200,0) и т. д.

Окрашенный и высушенный мазокъ изслѣдуется подъ микроскопомъ съ помощью масляной системы. Принимаются въ расчетъ исключительно типическіе полиморфноядерные лейкоциты. Полезно, во избѣжаніе самовнушенія изслѣдователя, чтобы постороннее лицо помѣтило препараты цифрами. Счетъ лейкоцитовъ и заключенныхъ въ нихъ микробовъ отнимаетъ много времени; онъ облегчается аккуратнымъ приготовленіемъ мазковъ и хорошей ихъ окраской. Большинство лейкоцитовъ располагается по краямъ и въ концѣ мазка, гдѣ ихъ и слѣдуетъ считать. Для точности выводовъ нужно зарегистрировать 200 лейкоцитовъ. Сумма микробовъ, найденныхъ въ этихъ лейкоцитахъ, разделенная на число послѣднихъ, называется фагоцитарнымъ указателемъ. Онъ показываетъ среднее количество микробовъ, захваченныхъ однимъ лейкоцитомъ въ присутствіи той или иной сыворотки.

Нормальныя сыворотки по отношенію къ одному и тому же микробу даютъ лишь незначительныя колебанія фагоцитарнаго указателя. Однако, во избѣжаніе и такихъ колебаній, Wright совѣтуетъ брать за исходный пунктъ дѣйствіе не одной нормальной сыворотки, а ихъ смѣси отъ 4 и болѣе здоровыхъ субъектовъ (Pool-Serum). При изслѣдованіи на туберкулезъ фагоцитарный указатель опредѣляется для каждой нормальной сыворотки отдѣльно, и средній выводится изъ общей суммы фагоцитарныхъ указателей, дѣленной на число сыворотокъ.

Одновременно съ опредѣленіемъ фагоцитарнаго указателя нормальной сыворотки и совершенно при тождественныхъ условіяхъ опредѣляется фагоцитарный указатель испытуемой сыворотки (тѣ же лейкоциты, бактерійная эмульсія, время пребыванія пипетокъ въ термостатѣ, окраска и пр.). Предположимъ, что въ присутствіи нор-

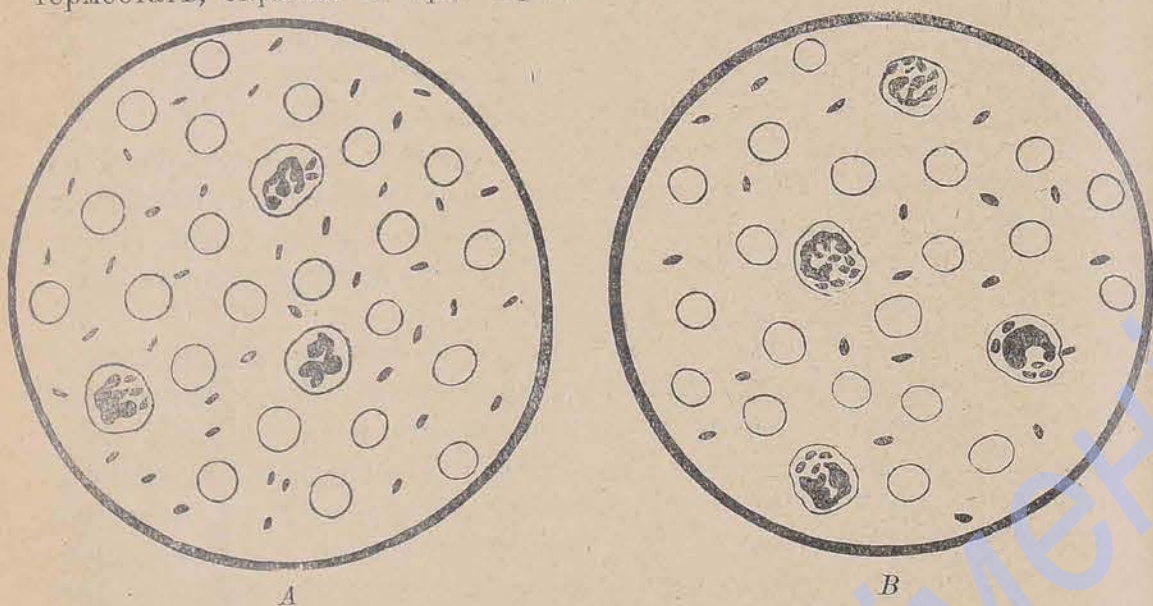


Рис. 75. А—фагоцитозъ въ нормальной сывороткѣ; В—фагоцитозъ въ испытуемой сывороткѣ.

мальной сыворотки сила фагоцитоза выразится 2 микробами на лейкоцита, въ испытуемой же—пятью (фагоцитарный указатель испытуемой сыворотки). Для послѣднее число 5 на 2, мы можемъ въ цифрахъ выразить, насколько энергія фагоцитоза (количество опсонинъ) больше въ испытуемой сывороткѣ сравнительно съ нормальной. Въ нашемъ случаѣ опсонизирующая сила испытуемой сыворотки оказывается въ  $2\frac{1}{2}$  раза больше нормальной (см. рис. 75).

Отношеніе фагоцитарнаго указателя изслѣдуемой сыворотки къ такому же нормальной называется опсоническимъ указателемъ (index opsonicus). Согласно теоретическимъ соображеніямъ, приведеннымъ нами выше, въ опытахъ съ опсонической пробой могутъ встрѣтиться слѣдующія колебанія index opsonicus:

1) Опъ при многократныхъ испытаніяхъ окажется нормальнымъ, т. е. равнымъ 1. Отсюда мы можемъ заключить, что данная сыворотка принадлежитъ субъекту, свободному отъ зараженія тѣмъ микробомъ, по отношенію котораго велось изслѣдованіе на опсонины.

2) Опсоническій указатель будетъ продолжительное время стоять выше нормы (больше 1), что укажетъ на успѣшность настоящей или прошлой борьбы организма съ соответствующимъ микробомъ. Такое стойкое повышеніе защитительныхъ свойствъ сыворотки удается вызвать и искусственно съ помощью систематическихъ вакцинацій мертвыми разводками, полученными отъ даннаго бактерійнаго вида.

3) Опсоническій указатель дастъ при повторныхъ изслѣдованіяхъ цифру ниже нормы (меньше 1). Обстоятельство это будетъ свидѣтельствовать о томъ, что организмъ зараженъ и плохо справляется съ инфекціей. Наичаще упорное пониженіе опсонинъ наблюдается при хроническихъ локализованныхъ формахъ зараженія: при фурункулезѣ, аспе, туберкулезѣ кожи или лимфатическихъ железъ и проч.

4. Наконецъ, мы можемъ встрѣтиться при повторныхъ изслѣдованіяхъ съ широкими и беспорядочными колебаніями опсонического указателя, то падающаго ниже нормы, то нарастающаго. Объясненіе подобному явленію мы находимъ въ слѣдующемъ: хроническія инфекціи, какъ туберкулезъ лимфатическихъ железъ, или въ нѣкоторыхъ стадіяхъ туберкулезъ легкихъ могутъ быть подчасъ настолько ограничены, что весь организмъ не принимаетъ участія въ борьбѣ съ заразой, относясь къ ней болѣе или менѣе пассивно. Достаточно, однако, перваго момента, разрушающаго мѣстную преграду, поставленную заразой, чтобы изъ инфекціоннаго очага начали поступать ядовитые продукты жизнедѣятельности микробовъ въ значительно большемъ количествѣ, чѣмъ прежде, чтобы въ систему кровообращенія нашли бы доступъ и сами микробы, а результатомъ самопрививки явилась бы общая мобилизація защитительныхъ приспособленій организма (лихорадка, обостреніе мѣстнаго воспалительнаго процесса и пр.).

Побѣда организма, хотя бы сводящаяся къ водворенію микробовъ на прежнее мѣсто, къ новому ограниченію заразы, скажется прежде всего кратковременнымъ увеличеніемъ активности сыворотки, повышеніемъ количества ея опсонинъ, вскорѣ снова падающихъ ниже нормы.

Какъ показали наблюденія, къ подобнымъ самопрививкамъ можно отъ поры до времени прибѣгать съ терапевтическими цѣлями (массажъ больныхъ суставовъ, усиленныя движенія чахоточныхъ и т. д.), но способъ этотъ мало надеженъ, такъ какъ при немъ нѣтъ возможности слѣдить за правильной дозировкой яда, поступающаго изъ инфекціоннаго очага. Гораздо болѣе простымъ и на-

дежнымъ приемомъ въ данномъ случаѣ будетъ примѣненіе **вакцино-терапии**, метода, тщательно разработаннаго Wright'омъ и опирающагося на обширныя клиническія наблюденія. Вакцинотерапия по Wright'у выполняется подѣ строгимъ контролемъ, какъ дѣйствія бактерійнаго препарата, такъ и его дозировки. Сущность метода состоитъ въ томъ, что мы вводимъ въ организмъ не готовый противотѣла, какъ при серотерапевтическихъ приемахъ, сообщая пассивную защиту отъ заразы, а съ помощью ослабленной или мертвой культуры побуждаемъ его къ выработкѣ противотѣла собственными средствами, къ построению такъ называемой активной невосприимчивости.

Тѣ же цѣли, что и вакцинотерапия, преслѣдуетъ **аутосеротерапія**, предложенная Gilbert'омъ для леченія выпотныхъ плевритовъ. При значительномъ накопленіи эксудата, или при стойко организованномъ ограниченіи выпота, создаются условія, затрудняющія всасываніе бактерійныхъ продуктовъ и устраняющія, слѣдовательно, стимулъ къ выработкѣ противотѣла. Съ помощью способа Gilbert'a удается обойти подобныя неблагоприятныя обстоятельства. Здѣсь примѣняется пробный проколъ плевры, и 1 куб. с. извлеченнаго эксудата, богатаго бактерійными продуктами, впрыскивается больному подѣ кожу, гдѣ имѣются нормальныя условія всасыванія.

Вышеприведенная схема различнаго стоянія *index opsonicus* ориентируетъ насъ въ показанія къ примѣненію вакцино-терапии. Наиболѣе простыми случаями для леченія съ помощью Wright'овскихъ прививокъ будутъ случаи хроническихъ инфекцій, гдѣ заразный очагъ прочно отграниченъ отъ общаго кровообращенія и *index opsonicus* длительно стоитъ ниже нормы. Сюда относятся упорныя формы фурункулеза, аспе, эмпиемы, хроническіе гнойники, экземы и пр. Здѣсь правильно выполненная вакцинотерапия сопровождается блестящими результатами. Исключеніе представляютъ случаи настолько полной изоляціи воспалительнаго фокуса, что онъ совершенно не приходитъ въ соприкосновеніе съ защитными веществами крови и лимфы, накопившимися въ организмѣ подѣ влияніемъ вакцины. Повышеніе *index opsonicus* не сопровождается выздоровленіемъ. Въ подобныхъ случаяхъ рядомъ съ приемами, направленными къ увеличенію противотѣла, необходимо озаботиться и о томъ, чтобы накопившіяся противотѣла имѣли свободный доступъ къ заразному очагу. Съ послѣдней цѣлью приходится нерѣдко разсѣкать свищи и соединительно-тканые тяжи по периферіи гнойника, удалять избытокъ эксудата, препятствующаго соприкосновенію лейкоцитовъ съ микробами, какъ напр., при туберкулезныхъ перитонитахъ, большихъ эксудативныхъ плевритахъ, пользующихся припарками, застойной гипереміей по Bier'у и т. д. Наконецъ, во избѣжаніе свертыванія лимфы, закупоривающей тканевныя щели и препятствующей такимъ образомъ притоку защитныхъ веществъ, Wright съ успѣхомъ пользуется лимонно-кислымъ

натромъ, назначая его большими дозами (по 4,0 черезъ 4 часа) внутрь (при *angina Ludowici*) или мѣстно въ видѣ 0,5% раствора.

Нѣсколько иныя затрудненія встрѣчаетъ вакцинотерапия въ примѣненіи къ такимъ заболѣваніямъ, которыя сами по себѣ, какъ напр., туберкулезъ костей или легкихъ, склонны къ обостреніямъ подѣ влияніемъ самопрививокъ. Беспорядочное поступленіе въ кровь бактерійныхъ продуктовъ не только не достигаетъ лечебныхъ цѣлей, а напротивъ, можетъ иногда нанести прямой вредъ ослабленному организму, не успѣвающему справиться съ чрезмѣрнымъ количествомъ яда. Въ подобныхъ случаяхъ прививкамъ должны предшествовать мѣропріятія, направленныя къ избавленію организма отъ опасности обостренія процесса (самопрививокъ). Для туберкулезныхъ больныхъ важнѣйшей мѣрой здѣсь является абсолютный покой. Когда повторныя изслѣдованія покажутъ отсутствіе рѣзкихъ колебаній *index opsonicus*, его длительное и устойчивое пониженіе, то можно приступить къ вакцинотерапии.

При соблюденіи указанныхъ предосторожностей съ помощью вакцинотерапии удается достигнуть отличныхъ результатовъ въ цѣломъ рядѣ заболѣваній: хроническіе уретриты, циститы, эндометриты, колиты, аппендициты, воспаленія желчнаго пузыря и т. д. лечатся прививками такъ же хорошо, какъ и перечисленныя выше страданія.

Многочисленными опытами установлено, что наилучшимъ терапевтическимъ эффектомъ обладаютъ индивидуальныя вакцины, приготовленныя изъ культуръ, добытыхъ отъ самого больного. Особое значеніе приобрѣтаютъ индивидуальныя вакцины при леченіи *strepto-, стафило- и пневмококковыхъ* инфекцій, такъ какъ культуры каждаго изъ этихъ микробовъ, могутъ рѣзко отличаться одна отъ другой въ своихъ различныхъ поколѣніяхъ по иммунизирующимъ свойствамъ. Противотѣла, выработанныя организмомъ для даннаго поколѣнія микроба, могутъ оказаться мало дѣйствительными для другихъ поколѣній того же самаго микроба. При примѣненіи же индивидуальной вакцины противотѣла будутъ направлены цѣликомъ на возбудителя заболѣванія въ каждомъ частномъ случаѣ.

Слѣдующимъ важнымъ обстоятельствомъ для правильнаго назначенія вакцины является опредѣленіе подходящей дозы, съ которой слѣдуетъ начинать прививки. Школой Wright'a было установлено, что чрезмѣрныя дозы вакцины сопровождаются продолжительной отрицательной фазой (3—5 дней), въ теченіе которой количество опсоиновъ оказывается ниже, чѣмъ въ нормальной сывороткѣ, и *index opsonicus* представляетъ собой величину меньше единицы. Требуется нѣсколько дней, прежде чѣмъ *index opsonicus* достигнетъ нормы (единицы) и станетъ повышаться. Наоборотъ, среднія дозы вакцины даютъ лишь слабо выраженную и короткую отрицательную фазу, быстро смѣняющуюся положительной, накопле-



нѣмъ опсопиновъ сверхъ нормы, когда index opsonicus опредѣляется цифрой выше единицы.

Вакцинацію, по Wright'у, нужно начинать именно съ такой дозы вакцины, которая не даетъ вовсе или даетъ лишь минимальную отрицательную фазу. Повторять прививку можно только въ положительной фазѣ. При повторныхъ инъекціяхъ доза увеличивается въ 1½—2 раза. Вотъ нѣкоторыя цифры, показывающія среднія количества микробовъ, наичаще употребляемыя для первой вакцинаціи:

100 миллионъ	стафилококковъ,
5—10	„ стрепто- и пневмококковъ,
5—10	„ гонококковъ,
1000	„ тифозныхъ палочекъ,
1/10.000—1/5.000 миллигр.	палочекъ туберкулеза (Т. Р.) и т. д.

Крѣпость вакцины опредѣляется по тому же способу Wright'a, съ помощью котораго устанавливается густота бактериальной эмульсии (см. выше). Протитрованная вакцина, состоящая обыкновенно изъ микробовъ, смытыхъ съ поверхности агара 0,85% NaCl и убитыхъ подогрѣваніемъ до 60°C, сохраняется съ прибавленіемъ лизола или иныхъ дезинфицирующихъ средствъ.

Кромѣ ориентировки въ степени невосприимчивости, въ лечебномъ и предохранительномъ дѣйствіи вакцинъ, проба на опсопины была использована съ цѣлью опредѣленія роли того или иного микроба, какъ возбудителя инфекции (Schottmüller и Much). Были сдѣланы попытки дифференціаціи бактерій съ помощью опсопиновъ. Но едва-ли въ этомъ направленіи можно рассчитывать на большую чуткость сыворотки, чѣмъ она обнаруживается въ реакціяхъ агглютинаціи, бактериолиза и др. При всѣхъ этихъ попыткахъ нужно считаться съ однимъ существеннымъ обстоятельствомъ, именно съ технической сложностью реакціи Wright'a, съ сомнительной точностью ея результатовъ.

Критическую оцѣнку метода Wright'a въ первый разъ мы встрѣчаемъ у нѣмецкихъ авторовъ (Lürgens, Saathoff, Neufeld, Beuer и др.). Основаній для критики много. Какъ мы знаемъ, многіе микробы отлично фагоцитируются и безъ прибавленія сыворотки. Количественное опредѣленіе силы фагоцитоза въ присутствіи сыворотки, слѣдовательно, не можетъ быть цѣликомъ отнесено за счетъ опсонизаціи. Фагоцитарный указатель нормальныхъ сыворотокъ оказывается способнымъ колебаться въ широкихъ предѣлахъ. Сыворотка одного и того же субъекта даетъ различныя цифры фагоцитоза въ зависимости отъ времени и другихъ внѣшнихъ условій. Сопркосновеніе микробовъ съ лейкоцитами въ нормальныхъ и невосприимчивыхъ сывороткахъ далеко не всегда тождественны

благодаря агглютинаціи бактерій (Барыкинъ). Сами по себѣ лейкоциты изъ одной и той же порціи крови могутъ обнаружить извѣстный субъективизмъ въ смыслѣ способности къ фагоцитозу. Подсчетъ первыхъ полей зрѣнія подчасъ даетъ одинъ фагоцитарный указатель, а послѣдующихъ иную цифру.

Техническіе приемы при выполненіи опсопиновой пробы полны новыхъ источниковъ ошибокъ, между которыми укажемъ хотя бы различный просвѣтъ капилляровъ, гдѣ совершается актъ фагоцитоза; попаданіе микробовъ въ кучи лейкоцитовъ, что отнимаетъ всякую надежду на правильный учетъ фагоцитированныхъ, и т. д. По мѣрѣ того, какъ выясняются источники ошибокъ и шаткость получаемыхъ результатовъ при окончательномъ подсчетѣ, повышаются и требованія къ изслѣдователю. Прежніе 100 лейкоцитовъ, изъ которыхъ Wright выводилъ фагоцитарный показатель, выросли теперь до 200, что сопряжено съ большой затратой времени. Все это, вмѣстѣ взятое, заставляетъ съ крайней осторожностью отнестись къ цифрамъ index opsonicus различныхъ авторовъ. Методъ имѣетъ цѣну лишь въ опытныхъ рукахъ и при рѣзко выраженныхъ результатахъ.

Для опредѣленія тропинизирующей силы сыворотокъ Neufeld инактивируетъ ихъ и пользуется ими въ различныхъ, все убывающихъ количествахъ, прибавляя къ опредѣленному объему микробовъ и лейкоцитовъ. Тропинизирующая сила опредѣляется той степенью разведенія сыворотокъ, при которой она обнаруживаетъ еще ясное усиленіе фагоцитоза по сравненію съ изотоническимъ растворомъ поваренной соли. Способъ этотъ не годится для сыворотокъ, специфическихъ къ туберкулезу, такъ какъ послѣднія отличаются очень слабыми тропинизирующими свойствами и утрачиваютъ ихъ уже въ разведеніи 1:10 (Neufeld и Böhm).

### Литература:

- Мечниковъ. — Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ 1903.  
 Neufeld. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. 2-ой доп. томъ, 2-ая тетрадь.  
 Kraus und Levaditi. — Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909. 2-ой т. Antikörper.  
 Neufeld und Ungermann. — Technik und Methodik der Tropinuntersuchung. Ibidem. Erster Ergänzungsband 1911.  
 Levaditi. — Ibidem. Phagocytose und Opsonine.  
 Sauerbeck. — Lubarsch — Ostertags Ergebnisse, Jahr. XI, 1, 1906.  
 — Die Krise in der Immunitätsforschung, 1909.  
 Citron. — Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie 1910.  
 Kolle und Hetsch. — Die experimentelle Bakteriologie. Bd. I. 1911.

Нѣкоторыя работы, цитированныя въ текстѣ:

- Н. Я. Чистовичъ и Юревичъ. — Русскій Врачъ 1908 № 20 и № 26.  
 Н. Я. Чистовичъ. — Русскій Врачъ 1909 № 8.  
 И. И. Мечниковъ. — Лекціи по сравнительной патологіи воспаления.  
 — Etude sur la nature humaine 1905.  
 " — Essais optimistes 1907.  
 Савченко. — Архивъ біологическихъ наукъ 1910, т. 16 № 2.  
 Савченко, Барыкинъ и Майковъ. — Ibidem 1909, т. 15.  
 Савченко и Барыкинъ. — Ibidem 1910, т. 15, вып. 5-ый.  
 Барыкинъ. — Харьковскій Медицинскій Журналъ 1910.  
 — Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. Bd. 8, 1910.  
 Levaditi et Mutermilch. — C. r. de la Soc. de Biologie 1910, № 22.  
 Beyer. — Deutsche med. Wochenschrift 1909, февраль.  
 Mesnil et Brimont. — Annales de l'Inst. Pasteur 1909, т. 23.  
 Егоровъ. — Харьковскій Мед. Журналъ 1909 т. 8.  
 Wright. — Studien über Immunisierung, Iena 1909.  
 Hamburger und Hekma. — Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. IX, H. 3/4.  
 Noguchi. — Journ. of experim. Med. 1907, Vol. IX.  
 Dean. — Proceed. of the Royal Soc. 1907, Vol. LXXIX.

## ГЛАВА XIII.

## Реакція связыванія комплемента.

(Опытъ Bordet и Gengou).

проф. П. И. Шатиловъ.

Подъ названіемъ „связываніе комплемента“ извѣстна реакція между „антигеномъ“, „амбоцепторомъ“ и „комплементомъ“; реакція заключается въ химическомъ соединеніи названныхъ веществъ въ вышеуказанномъ порядкѣ. Связь амбоцептора съ антигеномъ — специфическая (ибо опредѣленный амбоцепторъ можетъ давать прочное химическое соединеніе только съ соответствующимъ антигеномъ) и, такъ сказать, безусловная (это соединеніе возможно и безъ комплемента); а связь того же амбоцептора съ комплементомъ — не специфическая (ибо большинство амбоцепторовъ соединяются съ большинствомъ комплементовъ), и условная (прочная связь амбоцептора съ комплементомъ возможна только при томъ условіи, если амбоцепторъ уже соединился со своимъ антигеномъ).

Это отношеніе амбоцептора къ специфическому или не специфическому антигену, съ одной стороны, и къ комплементу, съ другой, и лежитъ въ основѣ знаменитаго, сдѣлавшаго цѣлую эпоху въ ученіи объ иммунитетѣ опыта Bordet и Gengou.

Чтобы быть понятнымъ при послѣдующемъ изложеніи, я позволю себѣ предложить нѣкоторыя схемы, на основаніи которыхъ, думается мнѣ, возможно составить вполне ясное, отчетливое представленіе о самой сущности дѣла.

Опытъ Bordet и Gengou вполне укладывается въ рамки Ehrlich'овскаго ученія о рецепторахъ. Подъ этими послѣдними нужно понимать простыя химическія единицы сродства однихъ веществъ къ другимъ. Эти химическія единицы сродства или рецепторы Ehrlich и Morgenroth для цѣлей большей наглядности изображаютъ въ видѣ особыхъ символовъ. Но существующія до настоящаго времени схемы (самихъ Ehrlich'a и Morgenroth'a, равно какъ и наиболѣе распространенныя Aschoff'a) во многихъ отношеніяхъ не удовлетворяютъ своему назначенію и подаютъ поводъ къ цѣлому ряду недоразумѣній, главнымъ образомъ потому, что ни на одной изъ этихъ схемъ не проведенъ строго и послѣдовательно принципъ специфичности рецепторовъ; послѣдній недостатокъ я и пытался устранить на своихъ схемахъ.

Антигеномъ какъ извѣстно (ἀντί и γένος — противо-производитель) называется всякое вещество, могущее произвести въ организмѣ воспріимчиваго животнаго въ большомъ количествѣ специфическія противотѣла.

Противотѣла преушествуютъ въ организмѣ воспримчиваго животнаго, но появляются въ избыткѣ, какъ результатъ реакціи на

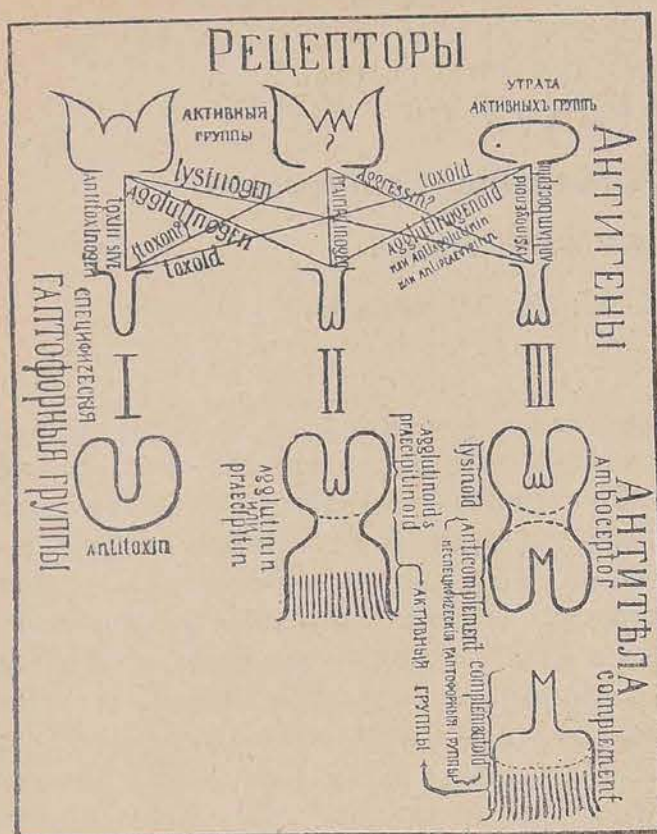


Рис. 76.

животнаго, но появляются въ избыткѣ, какъ результатъ реакціи на антигены. Антигены „подходятъ“ какъ „ключъ къ замку“ къ своему противотѣлу, т. е. между ними существуетъ специфическое сродство. Рецепторы антигеновъ какъ нѣчто воспринимаемое изображены (см. рис. 76) въ видѣ удлинненныхъ отростковъ, а рецепторы противотѣла—въ видѣ соответствующихъ углублений. Сообразно тремъ родамъ борьбы организма съ заразой: а) нейтрализации ядовъ, б) иммобилизации бактерий, — агглютинаціи или свертыванію и с) полному растворенію бактерий, имѣется три рода рецепторовъ: а) съ одной

(I порядка) и б) съ двумя (II порядка) и с) съ тремя (III порядка) вынуклостями на концахъ. Такой способъ обозначенія специфическаго химическаго сродства между рецепторами, т. е. между ихъ гаптоформными группами наглядно указываетъ, что только рецепторы соответствующаго порядка антигеновъ и антитѣла могутъ входить въ прочныя химическія соединенія, а связь, допустимъ, амбоцептора съ токсиномъ исключается. Рецепторы антигеновъ и антитѣла подраздѣляются: на фиксированныя (на клѣткахъ) и свободныя (см. рис. 77), отдѣлившіяся отъ клѣтокъ и циркулирующія въ крови. Свободныя рецепторы антигеновъ, помимо гаптоформныхъ группъ, имѣютъ еще и активныя (напр. токсифорныя), а изъ антитѣла активныя группы имѣются, какъ обычная принадлежность, только у рецепторовъ II порядка (агглютининовъ и преципитиновъ); у рецепторовъ I порядка ихъ вовсе нѣтъ (антитоксины), а у рецепторовъ III порядка (амбоцепторовъ) активныя группы „комплемента“ (дополнители) берутся, нужно думать, изъ фагоцитарныхъ элементовъ и существуютъ въ свободномъ видѣ во всякой свѣжей кровяной сывороткѣ.

Для растворенія бактерий (см. рис. 77, AGZ, 6—лѣвая половина рисунка) необходимы два вещества—амбоцепторъ (специфическое, но

не активное) и комплементъ h—(не специфическое, но активное). Взаимоотношенія между этими тремя веществами Fischer уподобляетъ взаимоотношеніямъ между замкомъ (рецепторъ бактерий), ключемъ (у котораго съ одной стороны имѣется бородка строго опредѣленной формы, вполне соответствующая отверстию замка—специфическая гаптоформная группа амбоцептора, а съ другой ручка въ видѣ овала, кольца, треугольника—безразлично—это не специфическая комплементофильная группа того же амбоцептора) и рукой (съ пальцами, которыми берется ручка ключа—гаптоформная не специфическая группа комплемента и мышцами, силой которыхъ можетъ быть сдѣланъ поворотъ ключа въ замкѣ—активная группа того же комплемента). (См. также рис. 76 элементы третьяго вертикальнаго ряда).

При комбинаціи—бактерія, амбоцепторы и комплементы—бактерія растворяется, а потому рецепторы III порядка или амбоцепторы вмѣстѣ съ комплементами носятъ названіе лизиновъ (растворителей)—бактеріо-, гемо- или вообще цитолизиновъ, смотря по тому, что въ каждомъ данномъ случаѣ подвергается растворенію (бактерію, кровяные шарики или вообще какія-либо клѣтки), а отсюда и названія бактеріо-, гемо- или цитолитическіе амбоцепторы или соответствующія специфическія сыворотки. На томъ же рисункѣ 77 можно прослѣдить весь процессъ иммунизации по отношенію ко всѣмъ 3 разновидностямъ рецепторовъ.

Назъ же наиболѣе интересуютъ этотъ процессъ по отношенію къ рецепторамъ III порядка—лѣвая половина 77-го рисунка: (a→b→c→d→e→f→g→h). 1) AGZ, 3, a (происхожденіе лизиногена изъ бактеріальной клѣтки), AKZ, 7, b (фиксация лизиногена на клѣткѣ антитѣла), KZ, 11, c (происхожденіе комплемента изъ фагоцитарной клѣтки организма), AKZ, 7, d (фиксация его на фиксированномъ рецепторѣ антитѣла), AKZ, e (реакція на утрату рецептора клѣткой и производство новыхъ рецепторовъ въ избыткѣ, которые за ненужностью для питательной функціи клѣтки отрываются); f (отторгнутый амбоцепторъ), AGZ, 6, g (фиксация специфическаго амбоцептора на клѣткѣ бактеріи) и h (последовательная фиксация комплемента и раствореніе бактеріи). Въ этомъ процессѣ имѣлось двукратное связываніе комплемента: 1) при AKZ, 7, d (на фиксированномъ преушествующемъ амбоцепторѣ клѣтки антитѣла AKZ воспримчиваго организма) и 2) при AGZ, 6, h на амбоцепторѣ, бывшемъ свободнымъ, циркулировавшемъ въ крови и затѣмъ фиксировавшемся на фиксированномъ рецепторѣ антигена—AGZ, т. е. на клѣткѣ бактеріи—эта вторая комбинація и соответствуетъ истинному значенію общепотребительнаго термина „связываніе комплемента“, причѣмъ комплементъ даетъ прочное химическое соединеніе и наличность его не можетъ уже ничѣмъ обнаружиться—комплементъ исчезаетъ.

Вмѣсто бактерій (AGZ—Antigenzelle) возьмемъ только экстракты изъ нихъ, — слѣдовательно, свободныя рецепторы, которые могутъ быть различнаго типа, несмотря на одинаковыя гаптоформныя группы: 1) рис. 77, AGZ, 3, a лизиногены, 2) рис. 77, AGZ, 5—лѣвѣ предыдущаго—agglutin'ны и 3) рис. 77, лизиногеновды или антиамбоцепторы или антилизины или, повидимому, антифагины; между этими тремя разновидностями свободныхъ рецепторовъ строгаго разграниченія не установлено; существованіе ихъ, однако, возможно допустить

на основаніи нѣкоторыхъ чисто теоретическихъ соображеній. Если теперь къ экстракту изъ бактерій прибавимъ въ соответствующемъ количествѣ специфической сыворотки гесп. амбоцепторовъ и затѣмъ комплементовъ (т. е. не специфической свѣжей сыворотки), то установится опять комбинація: антигенъ + амбоцепторъ + комплементъ; опять наступаетъ прочное „связываніе компонента“ и его исчезновеніе изъ данной смѣси (см. рис. 77): двѣ комбинаціи лизиновъ (т. е. амбоцепторовъ съ комплементами) съ лизиногеномъ и съ aggressin'омъ между волнистыми линиями „b“ и „g“ и комбинацію лизина съ антиамбоцепторомъ между линиями—g и h и линіей opsonisatio; при избыткѣ указанныхъ свободныхъ рецепторовъ антигеновъ въ культурѣ бактерій, послѣднія могутъ не подвергнуться растворенію, ибо амбоцепторы съ комплементами могутъ растратиться на эти свободные рецепторы антигеновъ, и тогда такая реакція (отрицательная по отношенію къ нераствореннымъ бактеріямъ и положительная по отношенію къ связыванію и исчезанію комплемента) можетъ разсматриваться какъ „отклоненіе комплемента“ (отъ бактерій).

Собственно же „отклоненіе комплемента“, т. е. полная невозможность его соединенія, несмотря на наличность антигена и специфическаго амбоцептора допустимо при слѣдующихъ двухъ условіяхъ: 1) при комбинаціи AGZ, 9 (рис. 77), т. е. когда фиксированный рецепторъ антигена будетъ занятъ „лизиноидомъ“—фрагментомъ амбоцептора, свободной гаптоформной группой его (этому веществу Th. Müller даетъ названіе hemmende Substanz, названіе неудачное, ибо, по существу, всё „деформированные рецепторы“ въ родѣ токсоида, агглютиноида, также являются въ нормальномъ процессѣ иммунитета hemmende Substanzen); бактерія здѣсь застрахована отъ растворенія, а та же самая жидкость можетъ растворять новыя свѣжія порціи бактерій, ибо амбоцепторъ и комплементъ остались неиспользованными; 2) при комбинаціи AGZ, 12 (рис. 77), т. е. когда на рецепторѣ бактерій фиксируется амбоцепторъ, а на послѣднемъ вмѣсто комплемента фиксируется комплементоидъ, т. е. фрагментъ комплемента съ его свободной гаптоформной группой, активная же группа комплемента здѣсь оказалось утраченной. Бактеріи и здѣсь застрахованы отъ растворенія, а слитая съ нихъ жидкость можетъ растворить новыя порціи бактерій, но только при добавленіи къ ней специфической сыворотки гесп. амбоцептора\*).

\*) Отклоненіе комплемента или относительное его связываніе „антикомплемента“, т. е. свободной комплементофильной группой амбоцептора (см. рис. 77, верхній изъ 3 связанныхъ комплементовъ между тремя волнистыми линиями) едва ли возможенъ, ибо связь комплемента съ комплементофильной группой амбоцептора условная (см. выше), а потому и понятны сомнѣніе въ самомъ существованіи антикомплемента.

„Отклоненіе комплемента“ Neisser-Wechsberg'a въ настоящее время мнѣ кажется скорѣе можно объяснить дѣйствіемъ лизиноидовъ, которые, вѣроятно, обладаютъ большимъ сродствомъ къ соответствующимъ антигенамъ въ сравненіи съ амбоцепторами и въ нѣкоторыхъ сывороткахъ съ высокимъ „связывающимъ“ титромъ (Bindungstiter) имѣются въ ничтожномъ количествѣ; здѣсь скорѣе возможна аналогія съ отклоненіемъ агглютинина агглютиноидомъ, а не то объясненіе, которое я далъ въ своей работѣ и въ „Харьк. Мед. Журн.“ 1908 г. Всё эти замѣчанія я счелъ необходимымъ сдѣлать во избѣжаніе недоразумѣній, ибо съ легкой руки Neufeld'a по отношенію къ постановкѣ опыта по типу Bordet и Gengou былъ пущенъ въ оборотъ терминъ „отклоненіе комплемента“, вмѣсто первоначальнаго и болѣе правильнаго термина, — „связываніе комплемента“. Подъ названіемъ „отклоненія комплемента“, помимо указанныхъ двухъ комбинацій, можно также понимать вообще отрицательный результатъ, т. е. отсутствіе связыванія комплемента (при помощи амбоцептора, конечно), съ изслѣдуемымъ антигеномъ.



Рис. 77.

Сущность опыта Bordet и Gengou можно уяснить из прилагаемого 78-го рисунка: всѣ элементы первого горизонтального ряда соответствуют антигенамъ (бактеріямъ или же экстрактамъ изъ нихъ), второй горизонтальный рядъ — специфическіе или не специфическіе амбоцепторы — инактивированная сыворотка, третій рядъ — компоненты (обыкновенно свѣжая сыворотка морской свинки), четвертый рядъ — гемолитическіе амбоцепторы и пятый рядъ, рецепторы красныхъ кровяныхъ шариковъ, строго соответствующіе гаптоформнымъ группамъ гемолитическихъ амбоцепторовъ. Этимъ группамъ III порядка (также съ тремя выпуклостями на концахъ) придана своеобразная форма, чтобы показать, что гемолитическій амбоцепторъ, напр., не можетъ соединиться ни съ однимъ изъ приведенныхъ рецепторовъ антигеновъ, а только съ красными шариками, и, съ другой стороны, ни одинъ изъ амбоцепторовъ специфической или не специфической сыворотки не можетъ соединиться съ кровяными шариками. Другими словами, при соединеніи антигена съ антигеномъ должна имѣть мѣсто строгая специфичность. Комплементофильныя же группы у всѣхъ видовъ амбоцепторовъ совершенно одинаковы, что указываетъ на одинаковое ихъ сродство къ компонентамъ, т. е. на не специфическое и условное сродство.

#### Исслѣдованіе антигеновъ (рис. 78).

Предположимъ, что у насъ имѣется культура бактерій или экстрактъ изъ нихъ, т. е. антигенъ, но неизвѣстнаго происхожденія — (необозначенный рецепторъ первого элемента въ вертикальномъ ряду b); къ этому неизвѣстному антигену мы прибавляемъ инактивированной иммунной специфической (напр. противохолерной) сыворотки (обозначенная гаптоформная группа амбоцептора, т. е. второго элемента того же ряда) и къ этой смѣси приливаемъ еще свѣжую сыворотку морской свинки, т. е. комплементъ (третій элементъ).

Эту смѣсь неизвѣстнаго антигена съ извѣстнымъ амбоцепторомъ и комплементомъ ставимъ на  $\frac{1}{2}$  часа или часъ въ термостатъ, т. е. создаемъ какъ нельзя болѣе благоприятныя условія для соединенія всѣхъ трехъ элементовъ, если гаптоформная группа амбоцептора подходит къ неизвѣстному антигену какъ „ключъ къ замку“, т. е. если имѣется налицо специфическое сродство между ними. Одновременно съ этимъ берется смѣсь изъ 4-го и 5-го элементовъ (того же ряда b), т. е. гемолитической сыворотки и красныхъ кровяныхъ шариковъ и также ставится въ термостатъ; въ виду завѣдомой специфичности красные кровяные шарики обязательно соединятся съ гемолитическими амбоцепторами, т. е., какъ говорятъ, сенсibilизируются.

По истеченіи указаннаго срока пребывания въ термостатѣ обѣихъ смѣсей, въ первую смѣсь изъ трехъ элементовъ приливается вторая — изъ двухъ, — такъ наз. гемолитическая система, тщательно

взбалтывается, и новая смѣсь изъ пяти элементовъ опять ставится на часъ въ термостатъ; результатъ можетъ быть двойной: или положительный (c) или отрицательный (d).

с) Амбоцепторъ нашей специфической сыворотки „подошелъ“ къ неизвѣстному антигену, амбоцепторъ въ гаптоформной своей группѣ оказался насыщеннымъ, благодаря чему сродство къ комплементу усилилось и получилось прочное химическое соединеніе: антигенъ (бактерія или экстрактъ) + амбоцепторъ + комплементъ; получилось „связываніе комплемента“ и его исчезновеніе; прибавленіе красныхъ сенсibilизированныхъ шариковъ ни къ чему не повело,

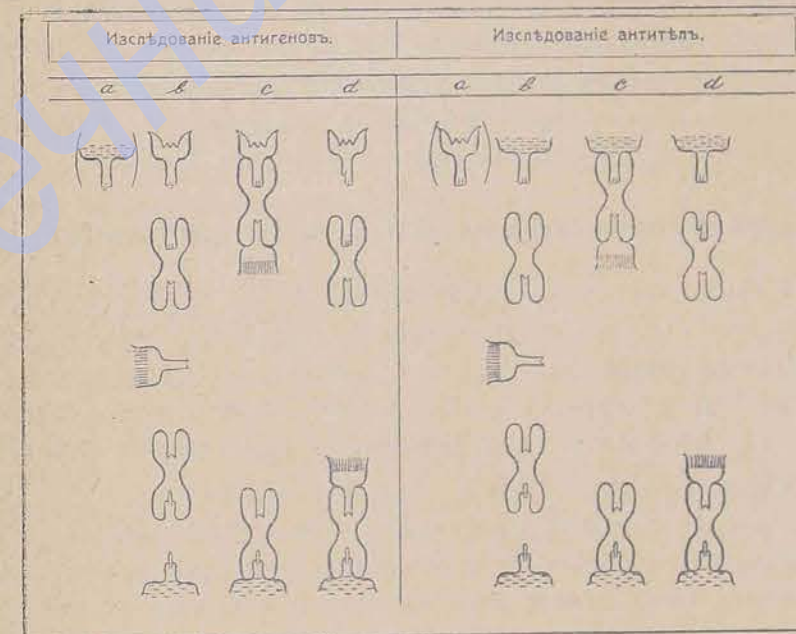


Рис. 78. a — бактерія съ неизвѣстнымъ рецепторомъ; b — пять элементовъ въ вертикальномъ ряду представляютъ условія опыта.

они не растворились за недостаткомъ использованнаго уже комплемента въ первой смѣси изъ трехъ элементовъ. Нераствореніе красныхъ шариковъ или „задержка гемолиза“ соответствуетъ, следовательно, положительному результату.

d) Если же антигенъ оказался не специфическимъ по отношенію къ амбоцептору, не подходящимъ какъ ключъ къ замку, то и связи между ними никакой не установится, нѣтъ, значитъ, и условія для прочной связи того же амбоцептора съ комплементомъ; „связыванія комплемента“ не произошло; получилось „отклоненіе комплемента“ отъ испытываемаго антигена; комплементъ въ первой смѣси не использованъ, остался свободенъ и послѣ прибавленія второй смѣси далъ прочное химическое соединеніе съ гемолитическимъ амбоцепторомъ и въ результатѣ — (кровь + амбоцепторъ + комплементъ) наступило раствореніе красныхъ кровяныхъ шариковъ; гемолизъ, следовательно, соответствуетъ отрицательному результату.

### Изслѣдованіе антитѣлъ (рис. 78).

Тотъ же самый принципъ — разница заключается только въ томъ, что вмѣсто неизвѣстнаго антигена и извѣстнаго антитѣла (амбоцептора) берется извѣстный антигенъ и неизвѣстный амбоцепторъ. Въ этой послѣдней постановкѣ опыта заключается сущность реакціи Wassermann'a, заслуга котораго состоитъ въ томъ, что онъ вмѣстѣ съ Neisser'омъ, Bruck'омъ и Schlucht'омъ впервые использовалъ опытъ Bordet и Gengou для цѣлей диагностики сифилиса и вмѣсто культуры бактерій взялъ экстрактъ изъ органовъ, гдѣ бактерій сифилиса находится наибольшее количество, т. е. главнымъ образомъ, изъ печени сифилитическихъ плодовъ. Вопросъ объ „истинной специфичности“ веществъ крови сифилитиковъ я оставляю въ сторонѣ; во всякомъ случаѣ они построены по типу амбоцепторовъ.

### Опредѣленіе связывающаго титра антигеновъ.

Если у насъ имѣется опредѣленной силы иммунная специфическая сыворотка (т. е. съ опредѣленнымъ числомъ амбоцепторовъ въ единицѣ объема, напр. въ 0,1 сс.) и также специфическій, но неопредѣленной силы антигенъ (допустимъ экстрактъ изъ бактерій), то мы можемъ опредѣлить минимальное количество въ доляхъ кубическаго сантиметра, необходимое для использования всѣхъ амбоцепторовъ сыворотки и соответствующаго количества комплемента, чтобы при послѣдующемъ прибавленіи въ опредѣленныхъ дозахъ гемолитической системы (гемолитическая сыворотка + кровь) не оказалось бы ни признака гемолиза. Если для такого связыванія всего комплемента на 0,1 сс. иммунной сыворотки понадобилось, допустимъ, 0,05 сс. антигена, то эта величина и будетъ равна „связывающему титру“ антигена; большее количество антигена, напр. 0,1 сс., и подавно будетъ связывать весь комплементъ, а меньшая доза, напр. 0,02, не свяжетъ всего комплемента, относительный избытокъ котораго можетъ дать частичный гемолизъ. Двойной титръ (т. е. въ данномъ случаѣ около 0,1 сс. =  $0,05 \times 2$ ) и долженъ употребляться въ качествѣ постояннаго реактива.

### Опредѣленіе связывающаго титра сыворотки.

Постановка опыта та же самая; берется только въ рядъ пробирокъ постоянная доза извѣстной силы антигена, комплемента и гемолитической системы и убывающія дозы сыворотки; минимальное количество послѣдней, необходимое для связыванія всего комплемента, и будетъ ея титромъ.

Итакъ, при помощи данной реакціи возможно производить изслѣдованія въ четырехъ направленіяхъ: опредѣлять специфичность и силу

какъ антигена, такъ и антитѣла. Но для каждого изъ этихъ опредѣлений необходимо предварительно знать свойства и особенности всѣхъ остальныхъ четырехъ реактивовъ: 1) крови, 2) гемолитической сыворотки, 3) комплемента и 4) или антигена, или изслѣдуемой сыворотки.

При всѣхъ этихъ опытахъ, какъ предварительныхъ, такъ и окончательныхъ, примѣняется методъ „титраціи“, для производства котораго нужно имѣть представленіе о методахъ разведенія. Въ настоящее время при производствѣ биологическихъ реакцій принято каждый реактивъ брать въ количествѣ одного куб. сант. при соответствующемъ разведеніи при помощи 0,85% NaCl. Поэтому агглютинація и преципитация производится съ 2 куб. сант. гемолитическій опытъ съ тремя, а опытъ связыванія комплемента съ пятью куб. сантиметрами жидкости на каждую пробирку. Но если изслѣдуемаго вещества очень мало, то для производства тѣхъ же реакцій необходимо, сдѣлавши тѣ же самыя разведенія, брать меньшее количество каждого реактива, напр. 0,5 сс., 0,2 или даже по 1 или по 2 капли.

Нижеслѣдующій способъ разведеній, думается мнѣ, наиболѣе отвѣчаетъ своему назначенію (см. приложение № 1 стр. 270).

Основные разведенія: ставятся на штативъ четыре пробирки и на нихъ пишется синимъ карандашомъ I, II, III, IV' соответственно разведеніямъ; во всѣ пробирки наливается по 9 сс. 0,85% NaCl; въ первую пробирку наливается 1 сс. испытуемаго вещества и повторными насасываніями и взбалтываніями тщательно смѣшивается съ растворомъ соли — получается первое основное разведеніе; той же пипеткой изъ I-ой пробирки берется 1 сс. жидкости и переносится во II-ую — второе основное разведеніе, изъ II-ой 1 сс. переносится такимъ же порядкомъ въ III-ую, изъ III-ей въ IV'-ую; если изслѣдуемаго вещества меньше, напр. 0,3 сс., то 0,85% NaCl доливается для I-го разведенія въ 1 до 3,0 сс. (т. е. прибавляется  $3,0 - 0,3 = 2,7$ ) и т. д.

Теперь берется рядъ пробирокъ, допустимъ всѣ 15, какъ показано на схемѣ разведеній и, начиная съ 15, послѣдовательно вливается 0,2, 0,5 и 1,0 сс. IV'-го разведенія, затѣмъ, той же пипеткой такія же количества, т. е. 0,2, 0,5 и 1,0 сс. III-го разведенія для пробирокъ 12-ой, 11-ой, 10-ой. Пипетку для этой цѣли лучше всего имѣть емкостью въ 2,0 сс., т. е. съ 20 дѣленіями и набирать въ нее постоянно 17 дѣленій (т. е. 1,7 сс.); лучше если пипетка будетъ также и безъ „вреднаго пространства“ (когда дѣленія идутъ до самаго конца вытечнаго отверстия). Затѣмъ во всѣ пробирки, кромѣ первыхъ изъ группы по 3, гдѣ имѣется цѣлый куб. сантиметръ, пипеткой емкостью въ 10 сс. вливается по 0,5 сс. 0,85% NaCl и, наконецъ, пипеткой, емкостью въ 2 — 3 куб. сант., во всѣ третьи пробирки (въ которыхъ было по 0,2 сс. основныхъ разведеній) вливается по 0,3 того же раствора соли. На пробиркахъ нужно писать карандашомъ не простыя разведенія, т. е. цифры второго, по схемѣ № 1, вертикальнаго ряда, а абсолютныя количества вещества, т. е. цифры 3-го вертикальнаго ряда: во первыхъ, намъ важно именно абсолютное количество, ибо въ 10 сс., IV'-го, напр., разведенія, рецепторовъ находится столько же, сколько и въ 1 сс. III-го разведенія — (это, такъ сказать, принципиальная сторона дѣла), а, во вторыхъ, эти обозначенія имѣютъ и чисто практическія преимущества; нужно, допустимъ, взять 0,005 сс.; не имѣя подъ руками схемы, сразу можно опредѣлить, что здѣсь требуется II (второе) основное разведеніе (два нуля послѣ запятой), а изъ него 0,5 сс.; для 0,002 (три нуля послѣ запятой) — 0,2 сс. III-го разведенія, т. е. 1:1000

и т. д. для 0,01 берется 0,1 сс. I—разведения или лучше 1,0 сс. разведения II—то т. е. 1:100, поэтому лучше и писать на пробиркахъ вмѣсто 0,01—0,010, тогда и эти разведения подойдутъ подъ общее правило. Важность указаннаго приема можетъ быть оценена только тогда, когда приходится производить опыты въ большомъ количествѣ, съ сотнями пробирокъ, когда нѣтъ подъ руками помощника, и когда въ каждый данный моментъ нужно сразу ориентироваться.

Во всѣхъ опытахъ связыванія комплемента въ качествѣ индикатора употребляется гемолитическая система, т. е. кровь барана и специфическая по отношенію къ ней кровь кролика.

Свѣжая кровь дефибрируется, процеживается черезъ марлю, и путемъ повторныхъ промываній сыворотка замѣщается растворомъ поваренной соли въ соответствующемъ объемѣ. Такой крови обыкновенно берется 0,05 сс. (1,0 сс. 5%-го разведения). Кровь и у барана далеко не всегда бываетъ одинаковаго качества, особенно при частыхъ кровопусканіяхъ (анемія); поэтому кровь должна подвергаться предварительному испытанію. Если счетъ эритроцитовъ и опредѣленіе гемоглобина каждый разъ можетъ оказаться затруднительнымъ, то нужно по крайней мѣрѣ опредѣлять хоть приблизительно достоинство крови при помощи цвѣтной скалы Talquist'a и въ случаѣ малокровія брать большее противъ обычнаго количество крови на каждую пробирку (напр. 0,1 вм. 0,05 сс.). Кровь должна не давать аутолиза, не содержать свертковъ фибрина, не имѣть фіолетоваго оттѣнка. Промытая кровь при храненіи на льду можетъ обыкновенно быть использована и по прошествіи двухъ дней.

Гемолитическая сыворотка берется въ количествѣ двойного или (лучше) тройного титра. Гемолитическимъ титромъ называется минимальное количество сыворотки необходимое для растворенія 0,05 сс. крови при помощи 0,05 сс. комплемента или просто—капли крови каплей комплемента, (ибо капля = приближ. 0,05 сс.).

Опредѣленіе гемолитическаго титра (см. схему № 3 въ приложеніи стр. 270): дѣлаются разведенія испытуемой сыворотки, напр. отъ 0,05 сс. до 0,0002 сс., объемъ доводится до 1,0 сс. при помощи 0,85% NaCl (см. схему разведеній) и затѣмъ всюду прибавляется обыкновенно по 1,0 сс. 5% раствора комплемента и по 1,0 сс. 5%-го разведения крови. Контроли вообще необходимы для того, чтобы исключить побочное дѣйствіе на гемолизъ каждаго въ отдѣльности изъ взятыхъ веществъ. Если гемолитическая сыворотка была получена стерильно и хранится малыми порціями въ запаянныхъ флакончикахъ, то проверка ея можетъ производиться въ двѣ-три недѣли одинъ разъ.

Комплементъ часто употребляется по шаблону въ количествѣ то 0,1 сс., то 0,05 сс. При правильной постановкѣ дѣла, однако, его всегда должно предварительно титровать и брать приблизительно въ количествѣ тройного титра; доза 0,05 сс. обыкновенно вполнѣ достаточна, ибо она болѣе чѣмъ втрое превышаетъ обычный титръ комплемента; значительный же избытокъ послѣдняго вмѣсто ясной задержки гемолиза

можетъ дать полный гемолизъ. (Способъ титрованія комплемента см. въ приложеніи № 2 стр. 270).

Въ качествѣ антигеновъ берутся бактеріи и экстракты (спиртовые или водные) изъ послѣднихъ или изъ органовъ, гдѣ бактерій находится наибольшее количество. Обычныя дозы культуръ отъ  $\frac{1}{10}$  до цѣлаго ушка—меньшія обыкновенно недостаточны; большія дозы часто обнаруживаютъ разрушающее дѣйствіе на комплементъ; при тифѣ, паратифѣ и холерѣ, напр., и одно ушко сплошь и рядомъ парализуетъ комплементъ,—здѣсь наиболѣе подходящая доза— $\frac{1}{5}$  ушка.

При алкогольныхъ экстрактахъ комплементъ вливается послѣ всего, чтобы избѣжать вреднаго дѣйствія большой концентраціи алкоголя.

Наибольшее практическое примѣненіе опытъ связыванія комплемента по типу Bordet и Gengou нашель въ видѣ такъ наз. реакціи Wassermann'a (см. схему № 4 въ приложеніи—стр. 270). Опыту, понятно, предшествуетъ испытаніе крови, обязательная титрація комплемента и, временами, титрація гемолитической сыворотки. Для контролей берутся обыкновенно наибольшія количества веществъ, употребляющихся въ падающихъ дозахъ. Контроли отъ № 6 до № 12 легко удержать въ памяти: въ №№ 6, 7 и 8 послѣдовательно выбрасываются—комплементъ (K), антигенъ (AG) и сыворотка (S); въ №№ 9, 10 и 11 только эти вещества и примѣняются, въ № 12 же остается только одна гемолитическая система. Пробирки 9, 10, 11, 12 должны ставиться вмѣстѣ съ гемолитической системой въ термостатъ одновременно со смѣсью изъ трехъ элементовъ. Титрація завѣдомо сифилитической сыворотки (№№ 14, 15, 16, 17) служить образцомъ для сравненія съ испытуемой сывороткой, а, съ другой стороны, даетъ надлежащее представленіе о качествѣ антигена.

Дополнительные контроли съ новыми двумя антигенами (AG № 2 и AG № 3) потому не излишни, что попадаютъ иногда и даже очень сильныя проверенныя антигены, которые неизвѣстно по какой причинѣ съ нѣкоторыми завѣдомо сифилитическими сыворотками не даютъ никакой реакціи. Въ виду этого наиболѣе надежнымъ антигеномъ можно считать смѣсь изъ нѣсколькихъ проверенныхъ антигеновъ. Отрицательный результатъ съ такимъ сложнымъ антигеномъ служить наибольшей гарантіей противъ наличности сифилитическаго заболѣванія. Положительный же результатъ можетъ иной разъ обусловливаться наличностью антигеновъ другого происхожденія, (помимо сифилитическихъ), противъ которыхъ случайно могутъ оказаться антигены въ испытуемой сывороткѣ; поэтому для смѣси слѣдуетъ брать только многократно проверенныя на сифилитическихъ и не сифилитическихъ сывороткахъ антигены, чтобы увеличить значеніе полученнаго результата. Плохого качества антигены, которые получаютъ иногда, несмотря на обиліе *спирохетъ* быть можетъ обусловливаются

тѣмъ, что обычно печень высушивается цѣликомъ, т. е. съ кровью, которой особенно изобилуетъ этотъ органъ, и другими жидкими частями: лимфой, желчью и клеточными соками. Вѣроятно, что обиліе антитѣль въ жидкихъ частяхъ нейтрализуетъ антигены; наилучшій, по моему мнѣнію, способъ приготовленія долженъ быть нижеслѣдующимъ: печень, въ которой обнаружено большое количество *спирохетъ*, должна разрѣзаться на большіе куски или цѣликомъ заворачиваться въ полотно и сильно выжиматься подъ прессомъ. Остатокъ, изъ котораго удалены по возможности всѣ жидкія части, легко уже подвергать дальнѣйшей обработкѣ; высушиваніе, понятно, ускоряется, антигены поэтому не такъ легко загниваютъ\*), и содержаніе *спирохетъ* въ данномъ остаткѣ должно быть наибольшее, ибо онѣ располагаются въ интерстиціальной соединительной ткани и въ адвенциціи сосудовъ.

Приведенная схема б. м. покажется нѣсколько сложной, но зато обиліе контролей даетъ большую гарантію для правильности окончательнаго вывода; болѣе точная титрація испытуемой сыворотки предоставляет возможность лучше опредѣлить степень интенсивности реакціи въ сравненіи съ предыдущими изслѣдованіями той же сыворотки и учитывать вліяніе леченія. При леченіи же, какъ извѣстно, реакція временами даже усиливается (вѣроятно отъ усиленнаго производства антитѣль), временами же ослабляется или исчезаетъ, несмотря на ухудшеніе общей клинической картины (б. м. отъ усиленнаго распада *спирохетъ* и поступленія ихъ въ кровь—откуда понятна необходимость повторныхъ изслѣдованій въ подозрительныхъ случаяхъ).

Собственно говоря, слѣдовало бы, каждой лабораторіи вмѣнить въ обязанность давать подробный отчетъ въ изслѣдованіи на сифилисѣ съ указаніемъ на всѣ контроли, на титрацію сыворотки съ точнымъ указаніемъ степени интенсивности реакціи въ каждой пробиркѣ (обозначенія могли бы быть въ родѣ тѣхъ, которыя примѣнены на приведенныхъ схемахъ), а не ограничиваться общими отвѣтами (сильно, слабо, или просто положительная или отрицательная реакція).

Противъ всякихъ упрощеній данной реакціи, направленныхъ къ сокращенію времени, нужно бороться самымъ энергичнымъ образомъ. Если всѣ матеріалы имѣются подъ руками, то къ 10 пробиркамъ ничего не стоитъ добавить новыхъ 10—15.

Вопросы же здѣсь рѣшаются огромной важности, и 5—10-минутная экономія времени не находитъ рѣшительно никакого оправданія.

Не входя въ дальнѣйшія чисто техническія подробности производства реакціи связыванія комплемента, приведу для образца два изъ своихъ опытовъ (произведенныхъ въ бернскомъ бактериологическомъ институтѣ), изъ которыхъ можно получить необходимыя указанія, относительно порядка, въ которомъ разставляются пробирки при опытахъ, регистраціи результатовъ опытовъ и т. д.

\*) Въ моемъ распоряженіи былъ одинъ сухой слегка загнившій антигенъ, который давалъ положительную реакцію со всѣми безъ исключенія нормальными и сифилитическими сыворотками).

1) Опытъ связыванія комплемента съ *чумными бактеріями* (приложеніе № 6 стр. 271).

Даны двѣ сыворотки и десять разновидностей культуръ. Опредѣляется связывающій титръ обѣихъ сыворотокъ по отношенію ко всѣмъ антигенамъ. Для бернской сыворотки контроли (AG+K) съ антигеномъ и комплементомъ, съ однимъ антигеномъ и съ нормальной сывороткой опущены, ибо они тѣ же самыя въ обоихъ случаяхъ. Способъ разведеній въ этомъ опытѣ, примѣнявшійся раньше въ бернскомъ институтѣ (уменьшеніе дозы на 3 или на десятая или сотая доли трехъ) совершенно неправильный, ибо отношеніе 0,1 къ 0,07 (10:7) почти = 1<sup>1/2</sup>, а отношеніе 0,04 къ 0,01 = 4. Особенность опыта состояла въ томъ, что антигены, т. е. двухдневныя культуры бактерій изъ предосторожности брались не въ видѣ эмульсіи, а прямо внесли въ (втирались) по одному ушку на каждую пробирку. Какъ видно изъ таблицы по отношенію къ нѣкоторымъ культурамъ граница связыванія не достигнута.

2) Опытъ связыванія комплемента съ *холерными вибрионами* (приложеніе № 8—стр. 271).

Для цѣлей лучшей предварительной ориентировки представлена и схема (приложеніе № 7—стр. 271) опыта, которая дала возможность заранее скомбинировать постановку опыта такимъ образомъ, чтобы наиболѣе цѣлесообразно использовать имѣвшіеся въ данный моментъ въ небольшомъ количествѣ сыворотки 5, 6 и 7-ую (двѣ нормальныхъ и старую лошадиную). Эти сыворотки не были пущены противъ антигена № 2, ибо на основаніи предыдущихъ изслѣдованій онъ ничѣмъ не отличался отъ № 3, что подтвердилось и въ данномъ случаѣ. Дозы бактерій по 1/2 ушка.

Въ заключеніе привожу еще одну схему разведеній (приложеніе № 5—стр. 270) на тотъ случай, если имѣется очень малое количество, напр. сыворотки (допустимъ 1 капля).

S—serum; S<sup>1/10</sup>, S<sup>1/100</sup>, S<sup>1/1000</sup>—основныя разведенія сыворотки, цифры означаютъ количество капель; цифры въ скобкахъ—порядокъ наполненія пробирокъ; вертикальный рядъ (13) по 3 и (14) по 4—добавленіе по 3 и 4 капли 0,85% NaCl; правая половина таблички указываетъ на соответствующія полученныя простыя разведенія. Всѣ разведенія производятся одной и той же капиллярной пипеткой (Wright'овской). Первое основное разведеніе можно съ еще большей экономіей вещества произвести по способу Wright'a, а если при этомъ выбросить не имѣющее обыкновенно діагностическаго значенія первое разведеніе (первую пробирку 1/10), то полученная экономія въ 5 капель дастъ возможность сразу сдѣлать остальные основныя разведенія обыкновенной Ehrlich'овской пипеткой, взявши, напр., по 0,8 NaCl и добавивъ послѣдовательно 0,2 изъ S<sup>1/10</sup> для S<sup>1/100</sup>, а изъ послѣдней 0,2 для S<sup>1/1000</sup>; тогда получится въ двухъ послѣднихъ разведеніяхъ по цѣлому кубику, т. е. почти по 20 капель, вмѣсто 10, и будетъ, слѣдовательно, достаточно матеріала для повторныхъ и провѣрочныхъ изслѣдованій.

## Литература:

- Bordet et Gengou. — Ann. Past. 1901.  
 Wassermann, Neisser und Bruck. — Deutsch. Med. Woch. 1906.  
 Sachs-Altmann. — Сборникъ Kolle-Wassermann'a. II Ergänzungsbad. 1909.  
 Шатиловъ. — Основы теоріи бок. цѣпей. Харьк. Мед. Жур. 1908.  
 Коршунъ и Меркурьевъ. — Техника и значеніе реакціи Wassermann'a. Харьк. Мед. Жур. 1909.  
 Müller. — Техника серодиагностическихъ методовъ. Перев. Спб. 1910.  
 Bruck. — Серодиагностика сифилиса. Перев. Спб. 1910.



№ 1. Схема производства разведений.

№ № пробирок.	Простая разведка (основная черта)	Абсолютное количество вещества в куб. сант.	Соответствующая основная разведка.	Количество вещества в куб. сант. из основной разведения.	Добавление до куб. сант. 0,88% NaCl.
1		10	неразведен.	1,0	
2	1:2	0,5	жидкость.	0,5	0,5
3	1:5	0,2		0,2	0,5
4	1:10	0,10	1-ое (1/10)	1,0	
5	1:20	0,05	разведение.	0,5	0,5
6	1:50	0,02		0,2	0,5
7	1:100	0,010	II-ое (1/100)	1,0	
8	1:200	0,005	разведение.	0,5	0,5
9	1:500	0,002		0,2	0,5
10	1:1000	0,0010	III-ое (1/1000)	1,0	
11	1:2000	0,0005	разведение.	0,5	0,5
12	1:5000	0,0002		0,2	0,5
13	1:10000	0,00010	IV-ое (1/10000)	1,0	
14	1:20000	0,00005	разведение.	0,5	0,5
15	1:50000	0,00002		0,2	0,5

№ 5. Схема производства разведений каплями.

	(1)	(4)		
S/10	1S+9NaCl (1) 5+2(2)+5 (14)+4	1/10	25	50
S/100	1S+9NaCl (1) 5+2(2)+3 (18)+4	1/100	250	500
S/1000	1S+9NaCl (1) 5+2(2)+3 (18)+4	1/1000	2500	5000

№ 2. Титрация комплемента.

№ №	K	HSE
1	0,2	10 10
2	0,10	10 10
3	0,05	10 10
4	0,02	10 10
5	0,01	10 10
6	0,2	- 10
7	-	- 10
8	-	- 10

№ 3. Титрация гемолитической сыворотки.

№ №	HS	KE
1	0,05	10 10
2	0,02	10 10
3	0,01	10 10
4	0,005	10 10
5	0,002	10 10
6	0,001	10 10
7	0,0005	10 10
8	0,0002	10 10
9	0,05	- 10
10	-	- 10
11	-	- 10

№ 4. Реакция Wassermann'a.

	NN	S	AG	K	HS+E	R.p.	R.n.
1	0,2	10	10	10	10	+	○
2	0,10	10	10	10	10	+	○
3	0,05	10	10	10	10	+	○
4	0,02	10	10	10	10	+	○
5	0,01	10	10	10	10	+	○
6	0,2	-	-	-	-	-	-
7	0,2	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-
11	0,2	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-
13	0,2	10	10	10	10	○	
14	0,2	10	10	10	10	+	
15	0,10	10	10	10	10	+	
16	0,05	10	10	10	10	+	
17	0,02	10	10	10	10	○	
18	0,2	10	10	10	10	+	○
19	0,1	10	10	10	10	+	○
20	0,2	10	10	10	10	+	○
21	0,1	10	10	10	10	+	○

№ 6. Опыт связывания комплемента с чумными бактериями.

19%08	Берлинская сыворотка.								Берлинская сыворотка.							
	1:46	1:65	1:110	1:80	1:75	1:136	1:80	1:146	1:65	1:110	1:80	1:75	1:136	1:80		
0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
0,07	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
0,04	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
0,01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
0,007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
0,004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
AG+S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
AG+K	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
AG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
SL+AG	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

№ 8. Опыт связывания комплемента с холерными вибрионами.

19%11	Лошадн. сыв. 74		Кролика. 5		Козьм. 2		д-ра Т. 2		Лошад. стар. 74		Норм. лошад. 5		Норм. крол. 74	
	5	2	5	2	5	2	5	2	5	74	5	74	5	74
0,5										+	+	○	○	○
0,2					+	+	+	+	+	+	+	○	○	○
0,10				+	+	+	+	○	○	○	○	○	○	○
0,05	+	+	+	+	+	+	○	○	○	○	○	○	○	○
0,02	+	+	+	+	+	+	○	○	○	○	○	○	○	○
0,010	+	+	+	+	+	+	○	○	○	○	○	○	○	○
0,005	+	+	+	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
0,002	+	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
0,001	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AG+S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
AG+K	○	○	○	○										
AG	+	+	+	+										
S+K	○													
S	+				+									

№ 7. Схема опыта связывания комплемента с холерными вибрионами (№ 8-го).



ОБОЗНАЧЕНИЯ:

- NN — номера пробирок.
- AG — антиген.
- K — комплемент.
- S — serum — сыворотка.
- SN — нормальная сыворотка.
- SL — лужанская сыворотка.
- HS — гемолитическая сыворотка (применительный титр).
- E — эритроциты.
- R.p. — позитивный результат (применитель).
- R.n. — негативный результат.
- +
- +
- +
- +
- +
- — полный гемолиз без осадка.

## ГЛАВА XIV.

## Реакція повышенной чувствительности или анафилаксії.

Л. А. Тарасевичъ.

Чувствительность и специфичность реакции анафилаксии\*) естественно должна была навести на мысль использовать и ее съ діагностической цѣлью подобно другимъ ранѣе уже описаннымъ реакціямъ иммунитета. Въ самомъ дѣлѣ, если организмъ, подвергшійся однажды воздѣйствию какихъ-либо чужеродныхъ бѣлковыхъ веществъ, проникшихъ въ него парентеральнымъ путемъ, обнаруживаетъ впоследствии, при вторичномъ ихъ случайномъ проникновеніи или нарочитомъ введеніи, особое къ нимъ отношеніе повышенной чувствительности, то, само собою разумѣется, возможно, наблюдая реакцію на введеніе опредѣленнаго вещества, отвѣтить на вопросъ, является ли оно для даннаго организма совершенно новымъ, или же онъ былъ имъ ранѣе импрегнированъ, т. е., примѣнительно къ специально интересующему насъ вопросу объ инфекціи, возможно опредѣлить, болѣлъ ли (ретроспективный диагнозъ) ранѣе, или боленъ ли теперь опредѣленной инфекціонной формой данный организмъ.

Реакціи анафилаксії могутъ быть общими и мѣстными, смотря по тому, куда и въ какихъ количествахъ вводится реактивъ. Для клиническихъ цѣлей, само собою понятно, болѣе примѣнимыми являются вторыя, легче доступныя наблюденію и учету и менѣе опасныя.

Для полученія общихъ реакцій пользуются впрыскиваніями подъ кожу, въ брюшину, въ вены, въ мозгъ и т. д. У человѣка, конечно, допустимъ лишь первый пріемъ.

Для мѣстныхъ — соответственныя вещества вводятся въ скарифицированную кожу, втираются въ видѣ мази, наносятся на слизистыя оболочки, особенно на конъюнктиву глаза, впрыскиваются въ поверхностные слои кожи (подъ эпидермисъ) и т. д., причѣмъ по истеченіи нѣсколькихъ часовъ въ случаѣ положительнаго результата въ данномъ мѣстѣ замѣчаются воспалительныя явленія: краснота, при-

\*) См. выше статью проф. А. М. Безрѣдка объ анафилаксії.

пухлость, отечность, обычно слабыя, но въ отдѣльныхъ случаяхъ и рѣзко выраженныя. Дозировка, конечно, измѣняется въ различныхъ случаяхъ, но во всякомъ случаѣ берутся небольшія количества, санти- и миллиграммы и даже доли ихъ.

Первая реакція повышенной чувствительности была найдена и примѣнена Кош'омъ задолго до начала систематической разработки области анафилактическихъ явленій — это именно широко извѣстная туберкулиновая реакція или проба. Введеніе небольшихъ дозъ туберкулина въ организмъ здоровыхъ человѣка или животныхъ не сопровождается какими-либо замѣтными явленіями; но при условіи не только заболѣванія тбс, а просто даже нахожденія гдѣ-либо въ организмѣ туберкулезнаго очага отношенія рѣзко измѣняются: организмъ оказывается чрезвычайно чувствительнымъ и сильно реагируетъ уже на минимальныя дозы туберкулина.

Реакція эта смотря по способу примѣненія туберкулина наблюдается въ трехъ видахъ, а именно какъ общая, гнѣздная и мѣстная.

Первая появляется послѣ подкожныхъ впрыскиваній, для которыхъ употребляется т. н. старый туберкулинъ Кош'а, соответственно разведенный въ физиологическомъ растворѣ съ прибавленіемъ 1/2 0/0 фенола, и состоитъ въ лихорадочномъ повышеніи температуры, иногда значительномъ, до 40° (зависимо отъ дозы), сопровождаемомъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ головной болью, чувствомъ недомоганія и т. п. Начинается она черезъ 8—16 часовъ послѣ впрыскиванія и длится около сутокъ. Доказательнымъ считается повышеніе t° болѣе, чѣмъ на 0,5°. У лихорадящихъ реакція, само собою разумѣется, не примѣнима. Для впрыскиванія въ первый разъ берутъ 1/3 — 1/2 mlgr. Если реакціи не наблюдается, то производятъ черезъ двухдневныя промежутки повторныя впрыскиванія, повышая послѣдовательно дозы до 1—5 и даже 10 mlgr. (maximum \*).

Гнѣздная реакція развивается въ этихъ же случаяхъ вокругъ туберкулезныхъ очаговъ; она состоитъ въ воспалительныхъ явленіяхъ вокругъ этихъ очаговъ, иногда очень рѣзкихъ; особенно легко ее наблюдать, когда дѣло идетъ о наружныхъ туберкулезахъ, напр. при волчанкѣ.

Въ самомъ мѣстѣ впрыскиванія также замѣчается реакція, выражающаяся въ болѣзненной припухлости по линіи укола (Stichreaktion).

Въ виду того, что явленія общей и гнѣздной реакціи могутъ быть очень рѣзко выраженными, могутъ обусловить не только нежелательныя, но даже опасныя явленія, эта реакція вытѣсняется въ настоящее время не менѣе доказательными, но гораздо болѣе легкими и безопасными для испытуемыхъ мѣстными пробами.

\*) См. т. II, главу о туберкулезѣ проф. Ф. Я. Чистовича.

Къ мѣстнымъ реакціямъ надо отнести, кромѣ только что названной Stichreaktion, различные виды кожной реакціи, которую вызываютъ, нанося каплю туберкулина на поверхностно скарифицированную кожу (ланцетомъ, оспенной иглой, специальными инструментами)—такъ наз. кожная реакція Pirquet,—втирая въ кожу туберкулиновую мазь (tuberculinum, lanolinum— $\bar{a}a$ )—т. н. Perkutanreaktion Mogo,—или впрыскивая каплю очень разведеннаго туберкулина въ кожу подъ эпидермисъ—Intradermo,—или Intrakutanreaktion (Mantou, Mendel); и глазную или офтальморекцію (Wolff-Eisner, Calmette), наблюдаемую послѣ нанесенія на конъюнктиву капли 1% раствора туберкулина. Положительный результатъ сказывается покраснѣніемъ и припухлостью кожи, образованіемъ папулы въ мѣстахъ приложенія туберкулина, resp. покраснѣніемъ конъюнктивы. Интенсивность реакціи колеблется въ значительныхъ размѣрахъ. Въ виду возможности сильныхъ реакцій глазную пробу надо считать сопряженной съ нѣкоторымъ рискомъ.

Необходимо имѣть въ виду, что по своей крайней чувствительности реакціи эти болѣе примѣнимы для рѣшенія различныхъ общепатологическихъ, эпидемиологическихъ и т. п. вопросовъ, нежели для чисто клиническихъ цѣлей: онѣ говорятъ за то, что организмъ подвергался зараженію, что въ немъ имѣется туберкулезный очагъ, но активенъ ли этотъ очагъ или нѣтъ, и даже былъ ли онъ когда-либо активнымъ, имѣемъ ли мы дѣло съ болѣзью или только съ остатками ранѣе перенесенной инфекціи, которая, быть можетъ, себя никогда ничѣмъ не проявляетъ (а эти именно вопросы въ клиникѣ и представляютъ главный интересъ),—на этотъ счетъ вышеперечисленныя реакціи отвѣта не даютъ. Въ послѣднее время имѣется много работъ, стремящихся усовершенствовать реакцію (путемъ соотвѣтственной дозировки туберкулина и т. д.) съ цѣлью повысить и ея клиническую цѣнность, но окончательныхъ результатовъ еще получено.

Вполнѣ аналогична туберкулиновой маллейновая реакція при сапѣ.

Туберкулиновая проба изъ всѣхъ случаевъ примѣненія реакціи повышенной чувствительности наилучше разработана практически и получила наиболѣе широкое примѣненіе, но относительно ея теоретическаго толкованія согласіе еще не установилось: нѣкоторые авторы не считаютъ даже эту реакцію анафилактической и стремятся для объясненія ея создать особую теорію, изложеніе которыхъ здѣсь было бы неумѣстно.

Реакціи анафилаксіи предложены были далѣе для распознаванія сифилиса, брюшного тифа и др., а также для выясненія патогенеза нѣкоторыхъ болѣзней (эклямпси, случаевъ идиосинкразіи и т. д.). Во всѣхъ этихъ случаяхъ вводится испытуемымъ тѣмъ же порядкомъ, какъ туберкулинъ, соотвѣтственный специфиче-

скій матеріалъ въ небольшомъ количествѣ подъ кожу или на слизистую глаза и наблюдается мѣстная реакція. Такимъ матеріаломъ можетъ служить при сифилисѣ эмульсія или лучше экстрактъ изъ тканей, содержащихъ большое количество *спирохетъ*, при тифѣ—экстрактъ изъ *тифозныхъ палочекъ*, при сѣнной лихорадкѣ экстрактъ изъ поллена (цвѣточная пыль злаковыхъ растений) и т. д. Къ сожалѣнію, въ большинствѣ случаевъ такихъ опредѣленныхъ и убѣдительныхъ результатовъ, какъ съ туберкулиномъ, получить не удается, и всѣ указанныя попытки находятся еще въ области лабораторной разработки.

Предложено также (Friedberger и др.) примѣнять реакцію анафилаксіи для діагностики происхожденія бѣлковъ при рѣшеніи нѣкоторыхъ судебно-медицинскихъ, гигиеническихъ и т. п. вопросовъ. Пользуясь тѣмъ, что для перваго анафилактизирующаго впрыскиванія достаточно уже минимальныхъ слѣдовъ бѣлка, можно для рѣшенія, напр., судебно-медицинскаго вопроса относительно происхожденія какого-либо кроваго пятна, приготовивъ изъ него экстрактъ (размачиваніемъ въ физиологическомъ растворѣ, какъ при преципитиновой реакціи) и впрыснувши этотъ экстрактъ морской свинкѣ, анафилактизировать ее къ соотвѣтственному виду бѣлковъ. Если пятно произошло отъ крови человѣка, то такая свинка по впрыскиваніи человеческой сыворотки (черезъ 12—14 дней послѣ экстракта) будетъ реагировать анафилактическими явленіями.

Той же цѣли можно достигнуть и другимъ путемъ. Впрыскиваніе чужероднаго бѣлка вызываетъ повышение температуры. При повторныхъ впрыскиваніяхъ этотъ результатъ получается уже отъ значительно меньшихъ количествъ того же бѣлка. Если, слѣдовательно, у насъ имѣются животныя, получившія ранѣе впрыскиванія опредѣленныхъ бѣлковъ, напр. человеческой крови, молока, яичнаго бѣлка и т. д., то судя по температурной реакціи на введеніе жидкости, гдѣ подозрѣвается присутствіе или примѣсь человеческой крови, можно рѣшить, основательно ли такое подозрѣніе и т. д.

Эта реакція впрочемъ требуетъ больше времени и сложнѣе преципитиновой, а потому практическаго примѣненія пока не получила, да и въ будущемъ едва-ли замѣнитъ и вытѣснитъ преципитиновую пробу, кромѣ, быть можетъ, нѣкоторыхъ специальныхъ случаевъ, въ которыхъ она способна представить нѣкоторыя преимущества. Такъ, извѣстно, что всѣ манипуляціи съ бѣлками существенно измѣняютъ ихъ свойства въ отношеніи преципитиновой реакціи, тогда какъ сенсибилизирующая или анафилактизирующая способность отличается большой устойчивостью. Поэтому для открытія, напр., варенаго бѣлка пользоваться сывороткой животнаго, иммунизированнаго сырымъ бѣлкомъ, нельзя. Между тѣмъ свинки, получившія впрыскиванія какъ варенаго, такъ и сырого бѣлковъ, напр., экстрактовъ сырой и вареной

конины, оказываются впоследствии одинаково чувствительными къ лошадиной сывороткѣ. Точно также не удастся прицепитиновая реакція съ бѣлками, подвергшимися гніенію. Въ подобныхъ случаяхъ реакція анафилаксии можетъ служить цѣннымъ дополненіемъ къ другимъ реакціямъ иммунитета.

### Литература:

- См. указатель къ главѣ объ анафилаксии, а также:  
 Kraus und Levaditi.—Techn. der Imm.-forsch., томъ 2-ой и дополнит.  
 1909—1911. Статьи v. Pirquet, Löwenstein'a и др.  
 Citron.—Die Methoden der Immunodiagnostik. 1910.  
 Wolff-Eisner.—Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik. 1910.

### ГЛАВА XV.

#### Цитодіагностика.

Л. А. Тарасевичъ.

Въ связи съ той ролью, которую играютъ лейкоциты и вообще фагоцитарные элементы при инфекціонныхъ процессахъ, ихъ качественныя и количественныя отношенія естественно должны измѣняться и измѣняются сообразно съ характеромъ и ходомъ этихъ процессовъ, а, слѣдовательно, изученіе этихъ отношеній можетъ доставить цѣнныя данныя для распознаванія и предсказанія.

Не вдаваясь въ подробности этого вопроса, относящагося къ области клинической діагностики, укажемъ только, что количественныя колебанія, уменьшеніе или увеличеніе числа лейкоцитовъ въ крови, гипер- и гиполейкоцитозъ служатъ въ цѣломъ рядѣ случаевъ цѣннымъ элементомъ для постановки предсказанія. Такъ, напр., при крупозной пневмоніи рѣзко выраженный гиперлейкоцитозъ указываетъ на нормальное, благоприятное теченіе, а гиполейкоцитозъ на тяжелое; тѣ же отношенія доказаны для послѣродовыхъ инфекцій (Bumm), для дифтеріи (Безрѣдка), для нѣкоторыхъ заболѣваній животныхъ (Zschokke) и т. д.

Эти же колебанія и особенно качественный характеръ лейкоцитоза, преимущественныя колебанія въ отношеніи того или иного вида лейкоцитовъ, могутъ служить хорошимъ подспорьемъ для діагностики. Такъ, напр., при крупозной пневмоніи увеличено по преимуществу количество нейтрофильныхъ полинуклеаровъ,—до 90% вмѣсто нормальныхъ 75%; при тифѣ въ связи съ нѣкоторымъ гиполейкоцитозомъ наблюдается паденіе числа полинуклеаровъ до 60% и ниже, т. е. наблюдается относительный мононуклеозъ. Полинуклеарный гиперлейкоцитозъ при аппендицитѣ говоритъ съ извѣстной степенью вѣроятности за гнойный характеръ его (Curschmann). При рядѣ болѣзней, какъ скарлатина, оспа, увеличивается количество эозинофиловъ и т. д. Словомъ, для многихъ болѣзней могутъ быть установлены своего рода лейкоцитарныя формулы. При этомъ необходимо, конечно, имѣть въ виду, что и этотъ признакъ,

подобно все́мъ другимъ симптомамъ, самъ на себѣ не можетъ считаться патогномическимъ и не имѣеть рѣшающаго значенія; онъ долженъ быть взвѣшенъ и оцѣненъ критически вмѣстѣ съ другими данными клиническаго и лабораторнаго изслѣдованія.

Методика изслѣдованія заключается здѣсь, во 1-хъ, въ общемъ счетѣ форменныхъ элементовъ, а во 2-хъ, въ опредѣленіи, на окрашенныхъ препаратахъ, относительнаго количества, т. е. % каждаго вида клѣтокъ.

Примѣненіе этого метода для клиническихъ цѣлей получило значительное расширеніе благодаря работамъ Widal'я, которому принадлежитъ и самый терминъ цитодиагностика. Widal съ своими сотрудниками показали, что гистологическое изслѣдованіе серозныхъ жидкостей, взятыхъ изъ различныхъ полостей—изъ плевры, брюшины, спинно-мозгового канала и т. д., даетъ нерѣдко цѣнныя указанія этиологическаго характера.

Для цитодиагностическаго изслѣдованія полученную (чаще всего пункцией при помощи шприца) жидкость, особенно если она представляется прозрачною, содержитъ, слѣдовательно, мало форменныхъ элементовъ, центрофугируютъ, и осадокъ изслѣдуютъ подъ микроскопомъ въ свѣжемъ видѣ и послѣ окраски.

Въ отечной жидкости, въ трансудатахъ находятъ лишь небольшое количество отторгнутыхъ эндотелиальныхъ клѣтокъ, мононуклеаровъ

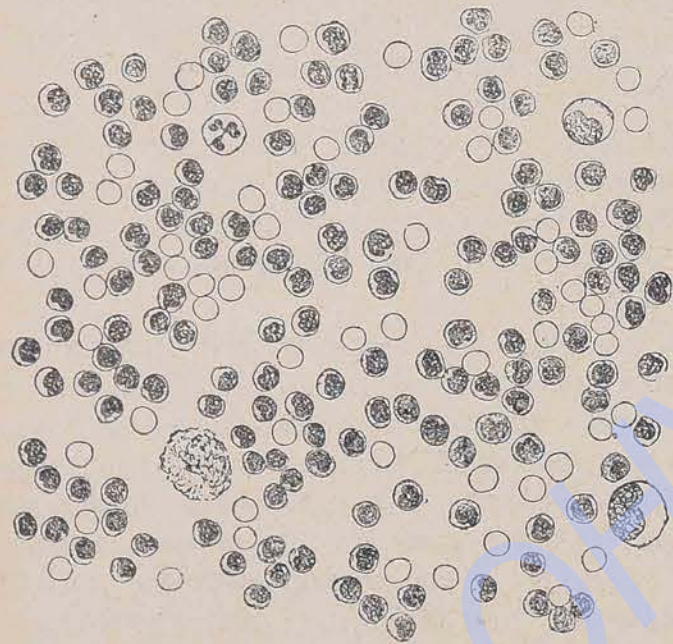


Рис. 79.—Цитологическая формула туберкулезнаго серознаго плеврита (Widal). Видны почти исключительно лимфоциты. Немного красныхъ тѣлецъ, остальные элементы попадаютъ въ видѣ исключенія.

указывающихъ на страданіе спинного мозга, мы взявши спинно-мозговую жидкость, найдемъ въ ней полинуклеаровъ, то, значитъ,

и лимфоцитовъ; въ эксудатахъ же клѣтокъ много, причемъ обычно сильно преобладаютъ полинуклеары. Присутствіе послѣднихъ есть показатель остраго воспалительнаго процесса, большое количество ихъ — гнойнаго. Обиліе лимфоцитовъ характерно для нѣкоторыхъ хроническихъ инфекцій, особенно для сифилиса и туберкулеза.

Если, напр., при наличности клиническихъ признаковъ,

имѣется менингитъ. Если въ какомъ-либо случаѣ клиническіе симптомы заставляютъ насъ колебаться при постановкѣ диагноза между тяжелой формой нейрастеніи и органическимъ заболѣваніемъ, какъ прогрессивный параличъ, то нормальная спинно-мозговая жидкость будетъ говорить въ пользу нейрастеніи, обиліе лимфоцитовъ, наоборотъ, характерно для прогрессивнаго паралича и т. д. Изслѣдованіе плевральной жидкости можетъ позволить распознать такимъ же способомъ туберкулезный плевритъ (преобладаютъ лимфоциты, см. рис. 79), плевритъ, вызванный микробами, возбудителями острыхъ инфекцій и гнойныхъ процессовъ (полинуклеары, см. рис. 80), плевритъ, обусловленный новообразовательными процессами (раковые и саркоматозныя клѣтки) и т. д.

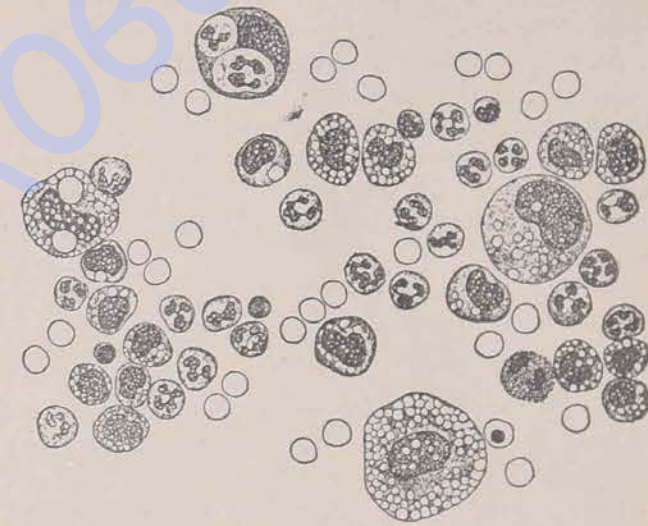


Рис. 80.—Цитологическая формула пневмококковаго серо-фибринознаго плеврита (по Widal'ю). Полинуклеары преобладаютъ. Кромѣ нихъ, видно нѣкоторое количество красныхъ кровяныхъ тѣлецъ и различной величины одноядерныхъ бѣлыхъ. Вверху мононуклеаръ съ двумя фагоцитированными полинуклеарами.

\* \* \*

Здѣсь же умѣстно отмѣтить, что въ связи съ расширеніемъ фагоцитарной доктрины былъ сдѣланъ рядъ попытокъ использовать полученные данныя и для терапевтическихъ цѣлей.—Все онѣ сводятся къ примѣненію пріемовъ, позволяющихъ вызвать мѣстный или общій гиперлейкоцитозъ. О значеніи подготовки брюшины для теченія послѣдующихъ экспериментальныхъ инфекцій, или отравленій per peritoneum было уже сказано (см. стр. 110). Цѣлый рядъ хирурговъ получили аналогичные результаты при введеніи въ теченіе или послѣ операціи подъ кожу или въ брюшину веществъ, обладающихъ положительной химиотаксией, какъ-то: гѣтой сыворотки, нуклеиновой кислоты и др.

Смыслъ леченія застойной гипереміей по Bierу также сводится въ значительной мѣрѣ къ повышенію фагоцитарной реакціи, обусловленной усиленнымъ притокомъ лейкоцитовъ loco dolenti. Въ послѣднее время не мало работъ направлено къ тому, чтобы найти и примѣнять вещества, увеличивающія энергію фагоцитовъ, т. е. обладающія характеромъ стимулиновъ. Въ этомъ смыслѣ доказано стимулирующее вліяніе очень слабыхъ разведеній хинина (Grünspan)—болѣе концентрированныхъ, какъ извѣстно, парализуютъ фагоцитозъ—, стимулирующее вліяніе растворовъ нуклеиновъ (Neisser и Guerrini) и т. д. Наконецъ, къ этой области должна быть отнесена и Wright'овская вакцина-терапия (см. стр. 232).

**Добавленіе.** Въ связи съ вышеописанными реакціями иммунитета попутно разработаны и разрабатываются еще цѣлый рядъ діагностическихъ приѣмовъ, какъ-то: изслѣдованіе крови и различныхъ жидкостей (выпотовъ, гноя) на присутствіе ферментовъ, въ особенности протеолитическаго, и антиферментовъ, примѣненіе реакціи съ ядомъ кобры, который въ присутствіи однѣхъ сыворотокъ даетъ гемолизъ, другихъ — нѣтъ, мейостагминовой реакціи, т. е. опредѣленія степени поверхностнаго натяженія сыворотки или правильнѣе его измѣненій и т. д. Относительно первой (ферменты и антиферменты) указанія сдѣланы въ главѣ о нагноеніи и стафилококкахъ \*) и др., остальные реакціи, какъ имѣющія сравнительно отдаленное отношеніе къ микробиологіи, здѣсь не рассматриваются. Ихъ описаніе, а равно подробности и литературу вопроса о цитоскопическихъ изслѣдованіяхъ можно найти въ руководствахъ клинической діагностики.

\*) См. т. II, ст. проф. В. А. Юревича о нагноеніи и стафилококкахъ.

#### Отдѣлъ IV.

#### Бактеріологическая техника и методика.

ГЛАВА XVI.

Бактеріоскопическій методъ.

*О. И. Бронштейнъ.*

Мірѣ микроорганизмовъ останавливаетъ на себѣ вниманіе изслѣдователя, во 1-хъ, въ смыслѣ изученія ихъ морфологіи, во 2-хъ, — изученія ихъ жизненныхъ проявленій, т. е. физиологіи, и въ 3-хъ, наконецъ, ради ознакомленія съ ихъ болѣзнетворными свойствами.

Исходя изъ этого, мы въ дальнѣйшемъ изложеніи методики изслѣдованія микробовъ будемъ придерживаться приведеннаго дѣленія на вполне естественные отдѣлы: бактеріоскопіи, метода культивировки и зараженія животныхъ.

Принципіальное и прикладное значеніе бактеріоскопіи, т. е. изслѣдованія микробовъ подъ микроскопомъ, не требуетъ особыхъ поясненій: достаточно указать на громадную важность констатированія наличности специфическихъ возбудителей во всевозможныхъ патологическихъ продуктахъ для точной и своевременной этиологической діагностики инфекціонныхъ заболѣваній.

Разсматривать микроорганизмы подъ микроскопомъ можно въ неизмѣненномъ видѣ и въ окрашенномъ состояніи.

При изслѣдованіи микробовъ въ **живомъ состояніи** большую роль играетъ самый матеріалъ, подлежащій изслѣдованію, отъ выбора и свойствъ котораго въ значительной степени зависятъ и технические приемы. Такъ, если имѣется дѣло съ культурой того или иного микроорганизма, то способъ приготовленія препарата различенъ въ зависимости отъ того — жидкая ли разводка, или на плотной средѣ.

Препаратъ изъ жидкой (бульонной и т. п.) культуры готовится слѣдующимъ образомъ: взявъ пробирку между большимъ и указательнымъ пальцами лѣвой руки, пробкой вправо, придаютъ ей возможно большій наклонъ, вынутую ватную пробку помещаютъ между другими пальцами той же руки и слегка обжигаютъ края пробирки быстрымъ проведеніемъ черезъ пламя горѣлки; правой

рукой, прокаливъ на огнѣ платиновую петлю (см. ниже), вводятъ ее въ пробирку и, давъ нѣсколько мгновений остыть (чтобы жаромъ не убить микробовъ), погружаютъ въ жидкость; захваченную каплю культуры наносятъ (снизу!) на заранѣе приготовленное хорошо вычищенное покровное стеклышко, которое либо держатъ въ лѣвой же рукѣ, либо оно лежитъ на столѣ или въ Cornet'овскомъ пинцетѣ (въ этомъ случаѣ, конечно, наносятъ сверху); культура закупоривается пробкой въ пламени горѣлки; петля обеззараживается вторичнымъ прокаливаніемъ.

Капелька культуры остается висѣть въ силу капиллярности на стеклышкѣ въ ожиданіи дальнѣйшей задѣлки. Если культура оказывается слишкомъ густой, что можетъ затруднить изслѣдование, ее разжижаютъ, для чего вносятъ немного (до 1-ой молочной мути!) матеріала въ уже готовую на стеклышкѣ каплю какой-нибудь индифферентной жидкости—воды обыкновенной, водопроводной или обезпложенной (но не дистиллированной, измѣняющей бактеріи), физиологическаго (0,85%) раствора NaCl, бульона или иного питательнаго матеріала.

Работая съ твердой разводкой, приходится тѣмъ же порядкомъ ничтожную частичку ея внести и эмульгировать въ каплю одной изъ приведенныхъ индифферентныхъ жидкостей; иногда также эту эмульсію въ видахъ наибольшаго разжиженія готовятъ особо и затѣмъ уже берутъ каплю ея для препарата. Если изслѣдованію подлежатъ микробы, находящіеся въ какомъ-нибудь матеріалѣ изъ зараженнаго организма, то техника, въ общемъ, остается безъ измѣненія: жидкости (кровь, выпоты etc.) наносятся на стеклышко *per se*, плотные же предметы (кусочки органовъ, соскобы etc.) диссоциируются иглами или встряхиваніемъ въ физиологическомъ растворѣ. Для того, чтобы препаратъ былъ пригоденъ для микроскопирования, его необходимо, какъ выражаются, „задѣлать“.

„Задѣлка“ эта производится двоякимъ образомъ.

Проще всего покровное стекло сразу опустить на обыкновенное предметное, причемъ капля, разумѣется, расплывается; очень кстати бываетъ, если при этомъ захватывается пузырекъ-другой воздуха; тогда стеклышко слегка поддерживается ими, а также облегчается нахожденіе микробовъ. Въ виду удобства этого способа съ чисто технической стороны имъ пользуются въ экстренныхъ случаяхъ для быстрой ориентировки въ препаратѣ (напр., для сужденія о чистотѣ и подвижности культуръ для агглютинаціи, для нахожденія *спирохетъ рекурренса* и т. п.). Однако, онъ имѣетъ и существенные недостатки: препаратъ скоро высыхаетъ (правда, можно обвести стеклышко, какъ будетъ сказано ниже, но это сопряжено со своими невыгодами) и вообще для рѣшенія нѣкоторыхъ вопросовъ совершенно непримѣнимъ; къ тому

же не всегда можно полагаться на результаты подобнаго наблюденія—движеніе микробовъ зачастую затруднено.

Поэтому гораздо болѣе рациональнымъ является второй способъ—**висячей капли**, при которомъ покровное стеклышко съ прилипшей къ его нижней поверхности каплей опускается осторожно на предметное стекло съ луночкой такъ, чтобы капля осталась „висячей“. Если края углубленія заранѣе обвести вазелиномъ, то, слегка прижавъ, получимъ вполне надежную герметизацію, предохраняющую каплю отъ высыхания и отъ загрязненія микробами извнѣ, а изслѣдователя—отъ зараженія. Еще удобнѣе задѣлку такой „влажной камеры“ производить расплавленнымъ воскомъ: зажженной свѣтильной тоненькой (церковной) восковой свѣчи быстро проводятъ по краямъ уже уложеннаго на свое мѣсто покровнаго стеклышка—герметизація получается идеальная.

Также пользуются иногда замазкой коллодіемъ—кисточкой.

Очень важно соблюдать слѣдующія предосторожности. Углубленіе предметнаго стекла не должно быть слишкомъ плоскимъ, чтобы капля не слилась, ни очень большимъ, чтобы покровное стеклышко покрыло его цѣликомъ.

Сама висячая капля должна быть мала (но не чересчур!), плоска и кругла, что облегчаетъ микроскопированіе. Вазелинъ не долженъ проникать слишкомъ вглубь ямки. При обведеніи воскомъ остерегаться убить микробы жаромъ, для чего начинающимъ лучше гасить фитиль и спѣшно обводить, пока воскъ не застылъ еще; если воскъ капнулъ на средину стеклышка, его можно удалить ваткой, смоченной въ бензолѣ.

Само наблюденіе микробовъ во влажной камерѣ представляетъ нѣкоторыя затрудненія, которыя легко, однако, обойти, если начать съ изслѣдованія слабыми сухими системами (Obj. 3 Leitz'a, 44 Zeiss'a), значительно сузивъ диафрагму при вогнутомъ зеркалѣ. Это служитъ только для установки края капли, пересекающей поле зрѣнія дугообразно; по одну сторону волнистой линіи видны пузырьки водяныхъ паровъ, по другую туманное изображеніе—отдѣльныхъ микробовъ различить нельзя. Закрѣпивъ стекло зажимами, переводимъ револьверъ на болѣе сильную систему (напр., № 5 L или D Z.), соответственно раздвинувъ iris. При хорошей центрировкѣ, осторожно опуская трубу, сразу можно напасть на ту же периферію капли; въ крайнемъ случаѣ необходимо сдѣлать нѣсколько движеній препаратомъ или столикомъ микроскопа (рис. 81). Здѣсь уже можно явственно видѣть и микробы, но гораздо удобнѣе вслѣдъ за этимъ перейти къ самой сильной изъ сухихъ системъ (№ 7 L., E Z.). Въ виду короткости фокуснаго разстоянія высокихъ №№ объективовъ нужно соблюдать большую осторожность при опусканіи трубы; практичнѣе всего опустить ее (глядя съ боку) почти до полнаго соприкосновенія со стекломъ и затѣмъ поднимать подъ контролемъ глаза, смотрящаго въ окуляръ, пока не покажется рѣзкая тѣнь края капли. Этимъ можно вполне



ограничиться, такъ какъ увеличеніе совершенно достаточно, но иногда бываетъ необходима и иммерсія. Тогда мѣняютъ зеркало на плоское, раскрываютъ діафрагму, вставляютъ конденсоръ Abbé, на стеклышко наносятъ каплю кедроваго масла, опускаютъ въ нее иммерсионный объективъ и обратнымъ движеніемъ устанавливаютъ препаратъ въ фокусъ.

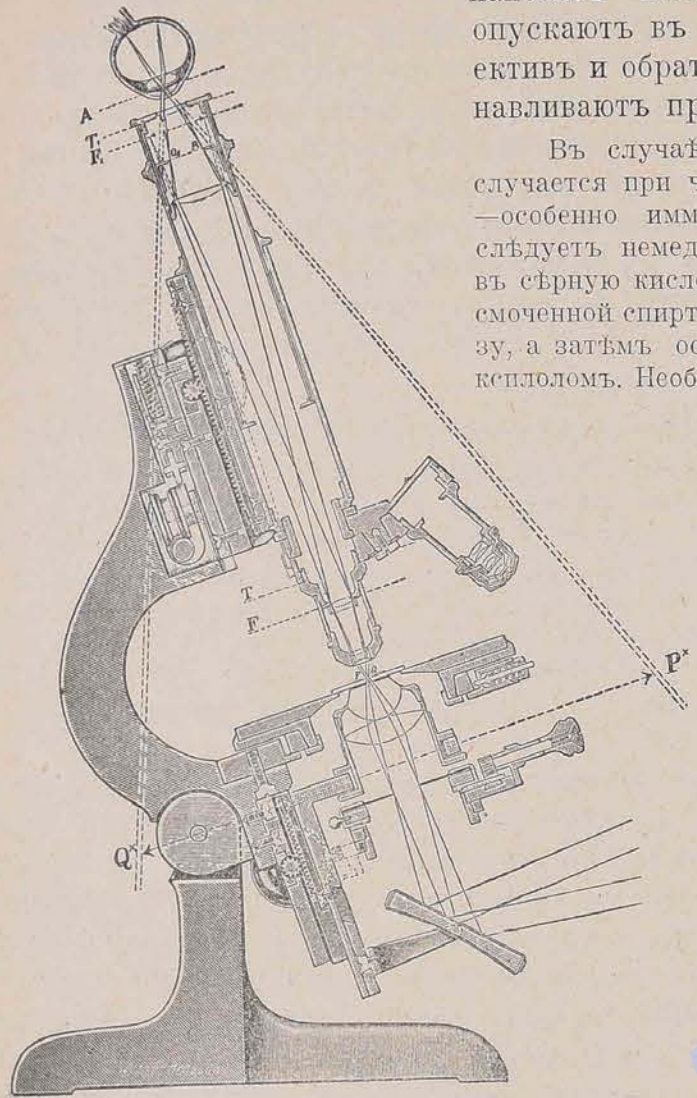


Рис. 81.—Микроскопъ.

Существуютъ еще модификаціи при микроскопированіи влажной камеры. Изъ нихъ назовемъ во 1-хъ способъ Бѣляева съ центральнымъ затемнѣніемъ: въ присѣ-діафрагму вставляется специальная металлическая пластинка, микроскопъ монтируется освѣтителемъ и плоскимъ зеркаломъ; въ слабую систему (Obj. 3 L.) на совершенно темномъ фонѣ капли прекрасно замѣтны серебристо-бѣлые микробы.

При отсутствіи специальной Zentralblende ее легко можно смастерить изъ твердаго картона. Еще проще можно достигнуть затемнѣ-

Въ случаѣ поломки стеклышка, что случается при чрезмѣрномъ надавливаніи—особенно иммерсионнымъ объективомъ, слѣдуетъ немедленно удалить (погрузить въ сѣрную кислоту) всю камеру и ваткой, смоченной спиртомъ, дезинфицировать линзу, а затѣмъ осушить ее бензиномъ или кеплоломъ. Необходимо также внимательно

осмотрѣть, не причинили ли осколки стекла царапины линзѣ. По окончаніи разсматриванія висячей капли, покровное стекло, закрѣпленное вазелиномъ, слѣдуетъ осторожно сдвинуть такъ, чтобы уголокъ вышелъ за края предметнаго; захвативъ за этотъ уголокъ пинцетомъ, снимаютъ стеклышко и бросаютъ въ стаканъ съ кислотой. Предметное же стекло, если капля не расплылась, годится непосредственно къ дальнѣйшему употребленію. При задѣлѣ свѣчкой воскъ растапливаютъ надъ пламенемъ или растворяютъ въ бензолѣ.

нія поля зрѣнія, если медленно сдвигать въ сторону т. наз. Blendeträger, помѣщающійся подъ столикомъ микроскопа. Очень желательно при этомъ способѣ яркое освѣщеніе (солнца, горѣлки).

Второй способъ микроскопированія въ темномъ полѣ требуетъ специального параболическаго конденсора \*).

Изъ вспомогательныхъ приспособленій при изученіи микробовъ въ живомъ видѣ употребляются иногда еще: нагрѣвательный столикъ Pfeiffer'a, камера Braatz'a для анаэробовъ, термостатъ Nutall'a для вставленія всего микроскопа цѣликомъ и нѣк. др.

Въ общемъ, значеніе описаннаго способа наблюденія микроорганизмовъ весьма велико, и методъ имѣетъ самое обширное примѣненіе въ лабораторной практикѣ отчасти для изученія морфологіи, но много болѣе для изученія локомоторной функціи микробовъ (см. ниже).

Сверхъ того, способъ висячей капли даетъ возможность рѣшать не мало серьезныхъ вопросовъ относительно таксисовъ микробовъ (т. напр. „дыхательныя фигуры“ Beijerinck'a), размноженія, спорообразованія и т. п., а также примѣняется при производствѣ реакціи агглютинаціи.

Какъ-бы переходъ отъ наблюденія микробовъ въ живомъ состояніи къ окраскѣ ихъ представляетъ способъ Burri—мгновеннаго фиксированія микробовъ въ китайской туши. Для этого капелька культуры (resp. иного матеріала) смѣшивается на предметномъ стеклѣ съ каплей обыкновенной жидкой китайской туши \*\*) и быстро размазывается тонкимъ слоемъ; высушенный на воздухѣ препаратъ непосредственно помѣщается подъ иммерсію. Микробы per se серебристо-бѣлые, явственно выступаютъ на шоколадномъ фонѣ препарата.

Общее значеніе изслѣдованія микробовъ въ окрашенномъ видѣ заключается прежде всего въ томъ, что такимъ путемъ достигается возможность изученія такихъ морфологическихъ деталей, которыя совершенно ускользаютъ при методѣ висячей капли.

Далѣе, при этомъ облегчается точное распознаваніе и дифференцировка какъ отдѣльныхъ микробовъ, такъ и составныхъ частей ихъ тѣла помощью тонко разработанной микрохимической техники и техники окрашиванія. И, наконецъ, только окрашенные препараты представляются настоящими Dauerpräparat'ами, т. е. доступны консервированію.

При окрашиваніи микробовъ еще большую роль, нежели при микроскопированіи живыхъ, играетъ способъ приготовленія препарата,

\*) См. ниже главу объ ультрамикроскопії пр.-доц. А. И. Абрикосова. *Ред.*

\*\*) Особенно рекомендуется „Perltusche“ подъ маркой „Pelican“ фабр. Günther-Wagner'a или „№ 541“ Grübler'a—„für Spirochaeten“.

крайне разнообразный—примѣнительно къ свойствамъ и происхожденію подлежащаго изслѣдованію объекта.

Культуры въ жидкихъ питательныхъ средахъ, представляющіяся равномерно-мутными берутся въ лѣвую руку, какъ было описано выше, и такимъ же образомъ на прокаленную и остывшую въ самой пробиркѣ (но въ верхней ея части, а не въ жидкости!) платиновую петельку набирается маленькая капля, которая вслѣдъ за этимъ наносится на поверхность стекла, гдѣ и размазывается.

Стекла употребляются либо покровныя, либо предметныя. Первые, если препаратъ предназначается къ долгому сохраненію въ видѣ музейнаго, или же часто долженъ подвергаться бактериоскопіи. Для обычной работы удобнѣе пользоваться предметными, впервые предложенными А. Neisser'омъ: получается большая поверхность препарата, легче вообще манипулировать, не такъ бьются и т. д.

Держать стеклышки въ пинцетѣ Cornet'a или просто на столѣ, покрывъ отъ пыли стекляннымъ колпакомъ. Самое размазываніе капли по стеклу нужно производить равномерно—тонкимъ слоемъ, не доводя, однако, до краевъ стекла и не разбрызгивая по сторонамъ.

Изъ культуръ, растущихъ только на поверхности жидкой среды, захватывается петлей частица пленки. Если ростъ происходитъ въ видѣ осадка на днѣ, то петлей добыть матеріалъ не всегда удается; тогда приходится набирать культуру стерилизованной пипеткой Pasteur'a.

Пипетку прокалываютъ проведеніемъ черезъ огонь, обламываютъ конецъ прокаленнымъ пинцетомъ, вводятъ въ культуру до дна и насыщаютъ микробныя массы ртомъ или резиновымъ баллономъ; такая пипетка годится только для однократнаго употребленія.

Разводки микробовъ на поверхности плотныхъ питательныхъ субстратовъ обрабатываются по предыдущему: частица разводки захватывается платиновой проволокой или петлей и эмульгируется на стеклѣ въ каплѣ воды. Изъ глубокихъ (уколочныхъ) разводокъ извлекать матеріалъ труднѣе: нужно проникнуть вглубь канала тонкой проволокой и разрушить видимый ростъ микробовъ. Если же отдѣльныя колоніи (напр. анаэробовъ) лежатъ въ толщѣ субстрата, то пробирку слегка разогрѣваютъ со всѣхъ сторонъ на пламени, выбрасываютъ столбикъ субстрата на чашку или большое стекло, разрѣзаютъ на части прокаленнымъ ножомъ и тѣмъ облегчаютъ доступъ платиновой петлѣ ко всѣмъ частямъ культуры. При изслѣдованіи отдѣльныхъ микробныхъ колоній на чашкахъ (см. ниже „пластинчатая“ разливка) иногда полезно получить т. наз. негативный препаратъ (препаратъ-оттискъ, Klatschpräparat). Для этой цѣли на интересующую насъ колонію накладываютъ покровное стеклышко, прижимаютъ довольно плотно и, спустя минуту-другую, снимаютъ пинцетомъ вмѣстѣ съ приставшей къ его поверхности колоніей.

Еще болѣе вариантовъ представляетъ собою техника изготовленія микроскопическихъ препаратовъ изъ всевозможнаго патогеннаго

логическаго матеріала. Здѣсь прежде всего приходится считаться съ консистенціей матеріала—густой онъ, или жидкій.

При работѣ съ равномерно-жидкимъ матеріаломъ, какъ напр. гной, кровь и т. п., стремятся получить такой же равномерно-тонкій мазокъ, хотя онъ всегда толще, чѣмъ изъ культуры.

Матеріалъ наносится на стекло тоже платиновой петлей, или же пипеткой при соблюденіи всѣхъ вышеуказанныхъ предосторожностей; иногда (при изслѣдованіи крови) непосредственно набираютъ частичку объекта, прикасаясь стекломъ (къ пальцу).

Нанесенный такъ или иначе на стекло матеріалъ размазывается самой же петлей или пипеткой, но это даетъ грубый мазокъ, а для крови и совѣтъ непримѣнимо. Лучше—между двумя стеклами: ихъ накладываютъ другъ на друга и сдвигаютъ быстрымъ движеніемъ; на покровныхъ стеклахъ при этомъ способѣ получаются идеальныя мазки крови. На предметномъ стеклѣ каплю матеріала можно тонко размазать ребромъ другого шлифованнаго стекла подъ угломъ въ 45° (способъ проф. Никитова), либо тонкой стеклянной палочкой (очень удобны для этого обломки капиллярной части Pasteur'овской пипетки), швейной иглой (по Stephens и Christophers'y), наконецъ, игральной картой и просто кусочкомъ гладкаго картона (напр. ребромъ визитной карточки). При извѣстномъ навыкѣ каждый изъ этихъ способовъ даетъ очень хорошіе результаты.

Въ неравномерно-жидкомъ матеріалѣ обыкновенно интересъ для бактериолога представляютъ болѣе плотныя взвѣшенныя частицы, которыя и улавливаются опять таки различными способами.

Плавающія, напр., въ мочѣ нити вылавливаются пипеткой; или же моча центрифугируется (въ стерильной посудѣ, если нужно) и осадокъ собирается пипеткой. Можно также пользоваться специальными воронками съ краномъ, гдѣ матеріалъ отстаивается, и осадокъ выпускается прямо на подставленное стекло. Въ другихъ случаяхъ жидкость фильтруютъ и собираютъ съ фильтра плотныя составныя части.

Словомъ, и здѣсь приходится варіировать технику примѣнительно къ обстоятельствамъ.

Далѣе, матеріалъ можетъ представляться въ видѣ равномерно-густой массы: гной, слизь, распадъ и т. д.

Тогда мазокъ производятъ, смотря по тому, откуда и какъ добыть продуктъ,—платиновой петлей, ватнымъ тампономъ (на которомъ часто и доставляется гной, налеты и т. т.), кисточкой (платиновой, либо волосной).

Одинъ изъ болѣе частыхъ случаевъ—это, если изслѣдованію подлежитъ матеріалъ неравномерно-густой консистенціи, напр., мокрота, частицы ткани, разныя выдѣленія.

Въ такомъ случаѣ вся имѣющаяся въ распоряженіи масса выливается на стерильную чашку или блюдо, и самыя важныя части ея (гнойные комочки, зерна etc.) отдѣляются отъ всего прочаго прокаленной платиновой лопаточкой, которой вслѣдъ затѣмъ размазываются по стеклу.

Изъ кусковъ органовъ, свѣже вырѣзанныхъ при вскрытіи, получаютъ очень хорошіе препараты-оттиски придавливаніемъ поверхности разрѣза къ стеклу; при этомъ часто сохраняется безъ измѣненія группировка элементовъ и микробовъ.

Изготовленные по вышеприведеннымъ правиламъ препараты до окраски должны подвергнуться предварительной подготовкѣ, носящей названіе фиксаціи.

При этой процедурѣ, впрочемъ, дѣло идетъ не исключительно о прикрѣпленіи мазка къ стеклу, необходимость чего само собою понятна: при дальнѣйшихъ манипуляціяхъ не фиксированный матеріалъ могъ бы сползти со стекла. Здѣсь имѣется еще въ виду, во 1-хъ, убить микроорганизмы, какъ въ интересахъ безопасности работающаго и окружающихъ, такъ и потому, что живые микробы часто не воспринимаютъ и не удерживаютъ окраски. Во 2-хъ, тѣ же тѣла микробовъ, а вмѣстѣ съ ними и прочія составныя части препарата бѣлковой природы, должны быть гомогенизированы, т. е. бѣлокъ долженъ быть приведенъ въ полусвернутое состояніе, ибо только тогда красящее вещество получаетъ способность проникнуть внутрь. Въ свою очередь, фиксація можетъ быть предпринята исключительно надъ идеально сухими препаратами.

Поэтому тотчасъ вслѣдъ за изготовленіемъ мазка его необходимо основательно высушить, что большею частью наступаетъ само собою черезъ минуту-другую, просто на воздухѣ. Въ предохраненіе отъ загрязненія полезно на это время прикрыть стекло колпакомъ. Высушиваніе можно ускорить, держа препаратъ намазанной стороной сверху надъ пламенемъ горѣлки—лучше надъ маленькимъ дежурнымъ огнемъ Бунзеновской горѣлки (Mikrobrenner) или, если этого приспособленія не имѣется, то довольно высоко надъ огнемъ, чтобы жидкость не вскипѣла и стекло не лопнуло. Иногда совмѣщаютъ приготовленіе мазка съ высушиваніемъ, проводя все время проволокой по стеклу, которое держатъ надъ огнемъ.

Если препаратъ изготовленъ изъ слишкомъ жидкаго матеріала, его кладутъ въ термостатъ, гдѣ высыханіе ускоряется, или же на металлическую пластинку (platine chauffante французской школы), одинъ конецъ которой подогрѣвается пламенемъ горѣлки. Рекомендуютъ также высушивать препаратъ струей горячаго воздуха, либо хлористаго кальция, но это мало практично.

Высохшій препаратъ можно фиксировать самыми различными способами.

Самый простой и наиболѣе употребительный это фиксація пламенемъ по Косчю: захвативъ стекло пальцами, проводятъ его черезъ несвѣтящееся газовое пламя (resp. спиртовое) намазанной стороной сверху три раза, безъ промежутковъ, нагрѣвая такъ, чтобы стекло обжигало кожу.

Этотъ способъ можетъ примѣняться, въ сущности, ко всѣмъ мазкамъ, но наиболѣе нѣжны, какъ мазки крови, могутъ отъ голаго огня испортиться. Очень важно слѣдить, чтобы мазокъ не обуглился и вообще не слишкомъ перегрѣлся, для чего слѣдуетъ не замедлять проведенія черезъ пламя—иначе препаратъ портится безвозвратно. Вредно также и обратное, т. е. чрезчуръ по

слишкомъ фиксація, что (особенно при спиртовомъ пламени) ведетъ къ сползанію мазка при послѣдующей обработкѣ.

Кромѣ фиксаціи огнемъ, фиксируютъ еще сухимъ жаромъ на упомянутой выше пластинкѣ или въ сушильномъ шкапу.

На пластинкѣ препаратъ кладутъ (опять таки намазанной поверхностью кверху) въ той части, гдѣ опущенная капля воды принимаетъ сферoidalное состояніе, т. е. при  $t^{\circ}$  100—120°, на 30—60 секундъ (способъ Ehrlich'a). То же самое достигается въ сушильномъ шкапу въ теченіе 1—2 минутъ приблизительно при такой же температурѣ.

Часто также приходится прибѣгать къ дѣйствию различныхъ фиксирующихъ жидкостей, среди которыхъ первое мѣсто занимаетъ спиртъ во всѣхъ его разновидностяхъ.

Въ абсолютномъ алкоголѣ фиксація достигается спустя 10 минутъ (мазокъ на покровномъ стеклѣ опускается въ чашечку или часовое стекло намазанной стороной вверхъ), въ метиловомъ и амиловомъ черезъ 5 минутъ. Можно употребить также и денатурированный спиртъ. Очень хорошо дѣйствуетъ (2—10 минутъ) смѣсь равныхъ частей спирта и эфира (по Никифорову). Препараты на предметныхъ стеклахъ для фиксаціи погружаются въ особые, наполненные жидкостью стаканчики. Sobenheimer наливаетъ спиртъ на стекло и зажигаетъ на огнѣ.

Изъ другихъ жидкостей чаще употребляется осміевая кислота (1% водная—2 минуты), формалинъ (40% и 10%—2 и 5 минутъ), ляписъ (10%—10 минутъ), сулема (1%—15 минутъ) и др. При работѣ съ особенно нѣжнымъ матеріаломъ (какъ кровь, экссудаты и т. п.) и чрезчуръ лабильными микробами (какъ *Spirochaeta pallida*) фиксація производится газообразными веществами: парами осмія или формальдегида.

Для этого 2% осміевую кислоту наливаютъ на стеклянную вату, помѣщенную на днѣ аппарата. Напѣ—широкая, толстостѣнная пробирка съ перетяжкой, закупоренная плотно гуттаперчевой пробкой, а стекло съ мазкомъ вкладываютъ туда на  $\frac{1}{2}$ —1 минуту. По Edington-Scotty, мазокъ держать 5—10 секундъ надъ отверстіемъ бутылки съ 40% формалина.

Прежде, нежели изучить методику окрашиванія микроорганизмовъ на препаратахъ, изготовленныхъ вышеприведенными способами, необходимо, хотя бы вкратцѣ, познакомиться вообще съ красящими веществами, употребляющимися въ лабораторной практикѣ.

Для окрашиванія микробовъ пользуются исключительно красками анилиноваго ряда, введенными въ 1875 году К. Weigert'омъ и представляющимися въ видѣ различныхъ соединений анилина и толуидина, происходящихъ, въ свою очередь, изъ углеводовъ каменноугольной смолы. Продажныя анилиновыя краски—сухіе порошки или кристаллы—являются ничѣмъ инымъ, какъ солями, въ которыхъ собственно окрашивающей принципъ присущъ то кислотѣ (при индифферентномъ основаніи), то щелочи. Сообразно этому, ихъ и раздѣляютъ на краски кислыя и основныя, несмотря на то, что всѣ онѣ имѣютъ либо нейтральную, либо амфотерную реакцію.

Въ нижеслѣдующей таблицѣ сгруппированы наиболѣе употребительныя анилиновыя краски, распределенныя по цвѣтамъ и химизму.

О с н о в н ы я к р а с к и.	красныя	Fuchsin—солянокислый розанилинъ— $C^{20}H^{19}N^3HCl$ .
		Rubin— id.
		Pyronin.
		Neutralroth.
		Safranin.
	фиолетовыя	Gentianaviolett—пентаметилпараозанилинъ— $C^{24}H^{27}N^3HCl$ .
		Methylviolett— id.
		Krystallviolett—гекса- id. — $C^{25}H^{29}N^3HCl$ .
		Dahlviolett—Methylviolett.
		Thionin.
Pyoktanin—гекса-метил-пара-розанилинъ.		
синія.	Methylenblau—диметил-парасульфо-фенилен-диаминъ — — $C^{16}H^{12}N^2SCl + ZnCl_2$ .	
	Victoriablau—тетрафенил-нафтил-аминъ $C^{31}H^{31}N^2HCl$ .	
	Toluidinblau.	
зеленыя	Methylgrün. $C^{25}H^{30}N^3HCl + ZnCl_2$ .	
	Malachitgrün. $C^{23}H^{24}N^2 + ZnCl_2$ .	
коричневыя	Vesuvium (Bismarkbraun).	
	Chrysoidin—диамидоазобензолъ— $C^6H^5N^2C^6H^3(NH_2)^2$ .	
Кислыя краски.	розовыя	Eosin.
		Saurefuchsin—розанилин-сульфо-кислота.
		Erythrosin.
желтыя	Pikrinsäure.	
	Aurantia.	

Лучшаго качества анилиновыя краски изготовляются заграничными фирмами: Dr. Grüber-Leipzig и L. Müller-Leipzig.

Согласно закону элективности, открытому Ehrlich'омъ, микробы окрашиваются исключительно основными красками, т. е. являются базофильными подобно тому, какъ ядра клѣтокъ, а также и нѣкоторые другіе тканевые элементы. Кислыя же, т. наз. протоплазматическія краски или вовсе не воспринимаются тѣлами микроорганизмовъ, или же окрашиваютъ ихъ весьма слабо. Благодаря этому, самый феноменъ окраски можно сводить къ взаимодействию по принципу химическаго сродства, хотя отчасти здѣсь играютъ роль и чисто физическія явленія осѣданія, прониканія и т. п. \*).

Такъ какъ corpora non agunt, nisi fluida, то и анилиновыя краски употребляются исключительно въ видѣ растворовъ, причемъ раство-

\*) Очень подробно сущность окраски разобрана въ книгѣ A. Parrenheim'a—Grundriss der Farbchemie (Berlin 1901), къ которой и отсылаемъ интересующихся деталями этого вопроса.

рителями служатъ въ большинствѣ случаевъ вода и алкоголь. Обычно приготавливаются насыщенные растворы красящаго вещества (основныя, Stammlösungen) въ дистиллированной водѣ или въ 90—96%-номъ спиртѣ, а затѣмъ уже изъ нихъ дѣлаютъ разведенные, въ 5—10 разъ разбавляя перегнанной водой послѣ предварительнаго фильтрованія.

Для полученія концентрированныхъ растворовъ къ соответственному количеству жидкости нужно добавить столько сухой краски, пока она не начнетъ выпадать въ видѣ осадка на дно сосуда; дѣлается это въ сосудахъ съ притертыми стеклянными пробками, которые встряхиваютъ по нѣскольку разъ въ день до наступленія окончательнаго насыщенія. Въ насыщенномъ видѣ растворы красящихъ веществъ можно сохранять весьма долго, разведенные же, особенно чисто-водные, отъ времени портятся: мутнѣютъ, даютъ осадки. Для специальныхъ цѣлей, о чемъ рѣчь ниже, къ растворамъ красокъ добавляютъ разныя химическія вещества, или соединяютъ краски другъ съ другомъ по особымъ каждый разъ прописямъ.

Сама техника окрашиванія препарата заключается въ слѣдующемъ. На стекло, положенное на особую рѣшетчатую подставку, зажатое пинцетомъ (покровное въ Cornet'овскомъ пинцетѣ) или просто удерживаемое пальцами, а) наливаютъ краску на одну—три минуты, затѣмъ б) промываютъ водой, в) высушиваютъ и д) микро-скопируютъ.

а). Краску наливаютъ изъ капельницы, снабженной гуттаперчевымъ баллончикомъ и плотно притертой къ флакону съ разведенной краской; иногда черезъ пробку флакона (обыкновенную или резиновую) пропускаютъ стеклянную трубочку-пипетку, открытую сверху и закупоренную ваткой. Можно также весь препарат погрузить цѣликомъ въ стоячую ванночку съ плоскими параллельными стѣнками, куда налита краска; это употребляется только тогда, когда окрашиваніе должно продолжаться нѣсколько часовъ, и налитая на стекло краска за это время могла бы высохнуть. Покровныя стеклышки можно опустить намазанной стороной внизъ на красящій растворъ, вылитый въ часовое стеклышко, солонку, чашечку.

б). Для промывки окрашеннаго препарата пользуются обыкновенной водой водопроводнаго крана; можно также ополаскивать въ большомъ стаканѣ, наполненномъ водой (простой или дистиллированной). Обмываніе ведутъ до тѣхъ поръ, пока стекающая со стекла вода не будетъ совершенно чистой.

в). Для высушиванія препаратъ ставятъ стоймя, прислонивъ къ чему-нибудь, на фильтровальную бумагу—вода медленно стекаетъ; это можно ускорить сдуваніемъ капелекъ воды резиновымъ баллономъ Kaatzera, а еще лучше отжиманіемъ между полосками фильтровальной бумаги, которыя должны быть всегда нафзанными на лабораторномъ столѣ.

Высушенный препаратъ нужно еще мгновеніе подержать надъ слабымъ пламенемъ для окончательнаго удаленія водяныхъ паровъ, которые въ противномъ случаѣ дадутъ эмульсію съ кедровымъ масломъ.

д). Для микрофотографіи на окрашенную сторону препарата прямо опускаютъ каплю кедроваго масла (Oleum ligni cedri concentratum pro usu microscopico!), куда и погружаютъ иммерсионный объективъ. Покровныя стекла на мазанной поверхностью кладутся на чистое предметное въ каплю воды (для бѣлаго обзоренія) или кедроваго же масла, а окончательно задѣлываются въ канадскій бальзамъ (лучше всего безкислотный—säurefrei—меньше обезцвѣчиваетъ).

*Ol. cedri*, въ случаѣ надобности, удаляется съ поверхности препарата ваткой, смоченной въ ксилолѣ или бензинѣ.

Очистка стеколъ, бывшихъ въ употребленіи: 1) по Abelю—опустить въ сѣрную кислоту, слить въ фарфоровую чашку, обмыть водой повторно, выварить въ ѣдкой щелочи, сполоснуть водой, вычистить эфиромъ со спиртомъ; 2) по Güntherу—проварить въ содѣ (покровныя завязываютъ въ марлевый бинтикъ), промыть водой, соляной кислотой и спиртомъ.

Тѣла микробовъ воспринимаютъ цвѣтъ основной анилиновой краски такъ же, какъ и ядра клѣтокъ, т. е. весьма интенсивно, особенно при пользованіи яркими красками, вродѣ фуксина и всѣхъ виолетовъ, синькой же красятся блѣдно. Но и плазма, и весь вообще фонъ препарата (въ случаѣ, если имѣемъ дѣло не съ чистой культурой), прокрашиваются въ тотъ же цвѣтъ, только блѣднѣе. Итакъ, здѣсь передъ нами случай т. называемой простой одноцвѣтной окраски.

Работая съ патологическимъ матеріаломъ, состоящимъ изъ микробовъ и клѣточныхъ элементовъ, очень удобно дифференцировать микроскопическую картину, подвергая препаратъ двойной окраскѣ смѣсью кислой и основной красокъ, изъ которой микробы и части форменныхъ элементовъ воспринимаютъ тотъ и другой цвѣтъ по закону элективнаго сродства.

Кислую и основную краски или смѣшиваютъ заранее, или наливаютъ на препаратъ поочередно—лучше кислую раньше. Самая употребительная комбинація для двойной окраски это Eosin + Methylenblau по Ehrlich-Хенцинскому. Прописи для этого слѣдующія:

I. Eosin - gelblich (1% растворъ въ 60% спирту)—100 сс.	} Формалиновый эозинъ въ 2 минуты фиксируетъ и кра- ситъ.
Formalin (водный 10%-ный) — 20 сс.	

II. Methylenblau (спиртно-водный или разведенный водный)— $\frac{1}{2}$ —1 минуту.  
Протоплазма и фонъ получаютъ розоваго цвѣта, ядра и микробы—синяго.

Велѣдствіе неодинаково выраженного у различныхъ микроорганизмовъ сродства къ той или иной краскѣ, въ практикѣ выработались своего рода излюбленныя окраски отдѣльных микробовъ въ особые цвѣта, хотя эти окраски отнюдь не могутъ считаться ни специфическими, ни дифференціальными: онѣ—универсальны.

Такъ, напр., *гонококкъ* интенсивнѣе окрашивается метиленовой синькой, также и *дифтерійная палочка*; *холерныхъ вибрионовъ* предпочтительнѣе окрашивать фуксиномъ. Такимъ образомъ, простая одноцвѣтная окраска на препаратахъ изъ патологическаго матеріала, либо изъ смѣси микробовъ, даетъ извѣстные нюансы интенсивности. Это удается еще усугубить помощью или вытѣсненія, или сочетанія основныхъ красокъ.

Первый способъ основанъ на неодинаковой красящей силѣ различныхъ веществъ, почему болѣе сильная краска, употребленная велѣдъ за слабѣйшей, вытѣсняетъ ее изъ всѣхъ объектовъ или частей ихъ. Фуксинъ, напр., сильнѣе метиленовой сини, тоже и виолеты. Удачныя сочетанія контрастирующихъ въ цвѣтовомъ отношеніи основныхъ красокъ даютъ или новые оттѣнки цвѣтовъ, или различную окраску отдѣльныхъ частей препарата. Изъ такихъ комбинацій

назовемъ краску Roux (смѣсь даліи и метиловой зелени) для *дифтерійныхъ bacillus*, краски M. Neisser'a (метиленовая синька съ везувиномъ, либо рустанинъ съ chrysoidin'омъ) для дифференцировки полярныхъ зеренъ отъ тѣла тѣхъ же *дифтерійныхъ палочекъ*, краску Parrenheim'a (Pyronin+Methylgrün) для *гонококковъ* и т. д.

Вышеописанными методами можетъ быть достигнута окраска только легко окрашивающихся микроорганизмовъ, т. е. могущихъ воспринять обычный водный или спиртно-водный растворъ красящаго вещества при 2—3-хъ минутномъ дѣйствіи въ холодномъ видѣ. Микробы же, трудно окрашивающіеся въ силу плотной оболочки или наличности особыхъ жировыхъ составныхъ частей (*туберкулезный, ле-прозный bacillus*), а также извѣстные органы всѣхъ вообще бактерій (споры, рѣснички), не поддающіеся простымъ окраскамъ,—могутъ быть обнаружены лишь при помощи специальныхъ форсированныхъ методовъ.

Форсировать краску можно троякимъ образомъ: а) удлинениемъ срока окраски, б) дѣйствіемъ протравъ и в) повышениемъ красящей силы.

а). Обычная продолжительность окраски можетъ быть увеличена во много разъ до нѣсколькихъ часовъ и даже сутокъ, что способствуетъ усилению рѣзкости окраски, но само по себѣ рѣдко даетъ возможность обнаруживать и трудно окрашивающіеся микробы; употребляется чаще при окраскѣ сѣзвовъ.

б). Протравы имѣютъ цѣлью разрыхлить оболочку микроба и тѣмъ облегчить прониканіе краски внутрь. Роль протравъ играютъ многія химическія вещества (щелочи, феноль, анилинъ, таннинъ, ляписъ, уксусная кислота и др.), которыя или прибавляются къ раствору краски, или дѣйствуютъ самостоятельно.

в). Красящая сила основныхъ красокъ значительно повышается при подогреваніи ихъ: варьируя дѣйствіе высокой температуры (подогреваніе до отхожденія паровъ, до появленія пузырьковъ и, наконецъ, до кипѣнія), можно получить различныя степени окраски для всякихъ цѣлей.

Чаще всего въ лабораторной практикѣ приходится пользоваться для усиленія окраски комбинированнымъ способомъ, объединяя дѣйствіе протравы химической и физическаго агента—подогреванія.

Для этого на приготовленный однимъ изъ вышеописанныхъ способовъ препаратъ, ущемленный въ пинцетъ или особую деревянную держалку (какія употребляются въ химическихъ лабораторіяхъ для кипяченія въ пробиркахъ), наливаютъ краску вмѣстѣ съ протравой и, держа надъ пламенемъ горѣлки, подогреваютъ до желаемой степени.

Чтобы краска не слилась, а также, чтобы при испареніи ея не выпали загрязняющіе осадки, на стекло предварительно кладутъ полоску фильтровальной бумаги, обрѣзанную ровень съ краями стекла.

Первою степенью подогреванія считается отхожденіе паровъ, которые дѣлаются особенно замѣтными при едвиганіи препарата съ огня.

При подогреваніи до пузырьковъ и до кипѣнія иногда лучше подливать нѣсколько разъ свѣжей краски—иначе выпадаютъ осадки, а также можетъ лопнуть подсохшій препаратъ. Подогревать нужно на маломъ пламени (Microbenper) Бунзеновской горѣлки или на спиртномъ. Есть специальные штативы

(Heima, Wright'a)—высокіе, рѣшетчатые, подѣ которые можно подвести горѣлку, чтобы не держать долго препаратъ надъ огнемъ рукой.

Послѣ подогрѣванія препаратъ даютъ сперва остыть и затѣмъ обмываютъ водой, если не требуется никакой послѣдующей обработки.

При этомъ форсированномъ способѣ окраски, какъ сказано выше, обнаруживаются и трудно окрашивающіеся микробы, гезр. части ихъ; однако, такіе препараты (особенно изъ патологическаго матеріала) представляются весьма неподходящимъ объектомъ для микроскопирования, такъ какъ контуры микробовъ и форменныхъ элементовъ, разбухшіе отъ всѣхъ манипуляцій, почти сливаются между собою, почему способы эти и называются „максимальнымъ перекрашиваніемъ“ (U p n a).

Слѣдовательно, необходимо имѣть способъ для дифференцированія такихъ „максимально перекрашенныхъ“ объектовъ, каковымъ является отношеніе препарата къ обезцвѣчиванію.

Обезцвѣчиваніемъ называется отнятіе краски, которое можетъ быть произведено любымъ химическимъ реагентомъ, лишь бы онъ былъ растворителемъ для даннаго красящаго вещества.

Обезцвѣчивающій эффектъ чисто механическаго свойства достигается уже промываніемъ окрашеннаго препарата въ простой водѣ, но оно во 1-хъ, должно быть очень продолжительнымъ (много часовъ), а во 2-хъ, полного обезцвѣчивания при этомъ не получается: поблѣднѣе краски останавливаются на извѣстномъ пунктѣ. Настоящими химическими обезцвѣчителями являются: кислоты (минеральныя—соляная, сѣрная, азотная и органическія—уксусная), спиртъ (водный, метиловый; alcohol absolutus самъ по себѣ не обезцвѣчиваетъ), ацетонъ, хлороформъ, ѣдкія щелочи, а также всевозможныя комбинаціи между этими реактивами.

По отношенію къ обезцвѣчиванію микробы вновь распадаются на два разряда: легко и трудно обезцвѣчиваемыхъ, которые почти цѣликомъ совпадаютъ съ вышеприведеннымъ дѣленіемъ на легко и трудно окрашиваемыхъ, ибо существуетъ общій колористическій законъ, по которому „что легко воспринимаетъ окраску, легко ее и отдаетъ“, и vice versa.

Другими словами, тѣ микробы и части препарата, которые были окрашены простымъ универсальнымъ методомъ (плазма, ядра, слизь), отдають свой цвѣтъ любому веществу, т. е. нацисто обезцвѣчиваются и кислотами и спиртомъ, и притомъ въ одинаковой степени: бактеріи одновременно съ ядрами, протоплазма нѣсколько легче. Но зато, если на препаратѣ, максимально перекрашенномъ при помощи какого-нибудь форсированнаго способа, имѣлись микробы (гезр. части ихъ) изъ категоріи трудно окрашивающихся, то они удерживаютъ краску и послѣ обезцвѣчивания.

Здѣсь еще намѣчается цѣлый рядъ градаций въ зависмости отъ природы растворителя и свойствъ объекта.

А именно: одни микробы изъ трудно окрашивающихся не отдають окраски ни кислотамъ, ни алкоголю и являются, стало быть, и спирто- и кислотоустойчивыми (*bac. tuberculosis, leprae*); другіе обезцвѣчиваются только спиртомъ (*палочки слизи* и нѣк. изъ „туберкулезоподобныхъ“) — значить спирто-податливы, но кислотоупорны. То же наблюдается и по отношенію къ щелочамъ. Споры микробовъ, какъ обладающія высшей степенью „кислотоустойчивости“, очень энергично противостоятъ и весьма обезцвѣчивающимъ веществамъ.

Для дальнѣйшей дифференцировки можно использовать во 1-хъ, контрастныя дополнительныя окраски и во 2-хъ, введеніе во всѣ эти процедуры промежуточныхъ химическихъ воздѣйствій, радикально измѣняющихъ тинкторіальныя взаимоотношенія и группировки.

Первый способъ позволяетъ намъ обезцвѣченныя части препарата вторично окрасить въ какой-либо иной контрастный цвѣтъ: при фуксинѣ такимъ дополнительнымъ является синій, зеленый или желтый (*Methylenblau, Methylgrün, Ac. picronitricum*), при виолетахъ—желтый (*везувинъ*) или розовый (*Eosin, Neutralroth*).

Такимъ образомъ, дифференцированіе по 1-му способу сводится къ слѣдующимъ тремъ моментамъ: а) максимальное перекрашиваніе однимъ изъ форсированныхъ приѣмовъ, в) обезцвѣчиваніе тѣмъ или инымъ химическимъ реактивомъ, с) дополнительная окраска въ контрастный цвѣтъ.

Послѣ каждаго момента—обмываніе препарата водой.

Часто соединяють обезцвѣчиваніе и дополнительную окраску въ одинъ моментъ, растворяя ихъ вмѣстѣ въ одной жидкости: таковы *Methylenblau* съ сѣрной кислотой по *Gabbet'y*, спиртный растворъ синьки по *Weichselbaum'u* и т. д.

Приведемъ здѣсь наиболее употребительныя прописи для описываемаго способа.

1. Способъ *Ziehl-Neelsen-Johne* для обнаруженія *кислотоупорныхъ* *бацилл* (*tbc, lepra etc.*): а) Карболовый фуксинъ (*Fuchsin für Tuberkelbacillen 1,0 + alcohol 95% 10,0 + ac. carbolic. cristallis. 5,0* или *liquefacti 6,0 + aquae destill. 100,0*)—красить, подогрѣвая до паровъ, в) охлажденный препаратъ обмыть водой, с) обезцвѣчивать въ 20%  $\text{HNO}_3$  3—5 секундъ, д) обмыть быстро водой, е) красить одну минуту разведенной водной *Methylenblau*. *Кислотоупорныя палочки* представляются красными на синнемъ фонѣ.

2) Способъ *Ziehl-Gabbet'a* для той-же цѣли: соединеніе обезцвѣчивания съ докрасиваніемъ, а) и б) какъ выше, с) краска *Gabbet'a* (*Methylenblau—2,0 + ac. sulfuric. concentr. 35,0 + aquae destill. 100,0*),—на 1/2 минуты, д) какъ выше.

3. Способъ *Czaplewski'ago*: а) глицериновый карболь-фуксинъ (*Ziehl'-евскій* спиртъ въ ступкѣ съ 50,0 глицерина) до паровъ, в) осушить, не обмывая, с) *Fluorescein-Methylenblau* (*Fluorescein 1,0 + alcohol 100,0 + M-blau 5,0*)—погрузить препаратъ 5—10 разъ, д) обмыть водой.

4. Способъ *Ziehl-Weichselbaum'a* для обнаруженія *спиртоустойчивыхъ* *микробовъ*: а) и б) какъ въ 1 и 2, с) краска *Weichselbaum'a* (*Methylenblau 5,0 + alcohol 95% — 100,0*) на 2 минуты, д) обмыть водой. *Спиртоустойчивыя бактеріи* окрашены при этомъ способѣ, какъ и „*Säurefeste*“.

5. Способъ *Невядомскаго* для устранения *щелочеподатливыхъ* *бактерій* (*палочки слизи*): а) и в) какъ въ 1 и 2, с) спиртовая ѣдкая щелочь (какъ концентр. спиртный 1 капля + *alcoh. 95% 1 cc.*) на 3—5 сек., д) обмыть водой, е) повторить с) и д) 2—3 раза, ф) докрасить синькой, г) обмыть водой.

Явления того же типа наблюдаются и при обнаружении споръ микроорганизмовъ, для чего можно рекомендовать слѣдующіе способы протравъ съ послѣдующими перекрашиваніемъ и обезцвѣчиваніемъ вегетативныхъ формъ.

1. Способъ O r z a g ' a : а) эмульсію изъ спороносной культуры мацерировать на стеклѣ 5—10 минутъ въ протравѣ (1% Natrii salicylicae—1 часть+5% ас. асeticae 5 частей), в) фиксировать на огнѣ, с) подогрѣвать въ Karbolfuchsin'ѣ 2 минуты, d) обезцвѣчивать въ 1% H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup>, е) обмыть водой, f) докрасить водной Methylenblau.

2. Способъ M ö l l e r ' a : а) фиксированный препаратъ на 1—15 минутъ въ протраву (5% ас. chromicum), b) Karbolfuchsin до кипѣнія, с) 5% H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> на 5 секундъ, d) обмыть водой, e) Methylenblau.

3. Способъ A u j e z k y : а) протравлять 3—5 минутъ 1/2 % HCl; дальше, какъ во 2.

4. Способъ В ы с о к о в и ч а : а) протравлять 5 мин. уксуснокислымъ Jod-odkali (J:JK:H<sup>2</sup>O:CH<sup>3</sup>COOH=1:2:100:3), b) промыть 95% спиртомъ, с) обмыть водой, d) карболфуксинъ до паровъ, e) 95% спиртъ до розоваго цвѣта, f) вода, g) синька, h) вода.

Второй способъ дифференцировки микробовъ какъ между собою, такъ и отъ тканевыхъ и клѣточныхъ элементовъ состоитъ въ томъ, что между максимальнымъ перекрашиваніемъ и дѣйствіемъ обезцвѣчителя вводится промежуточный реактивъ, радикально измѣняющій вышеприведенныя взаимоотношенія.

Типичнымъ примѣромъ этого можетъ служить т. наз. способъ G r a m ' a , при которомъ препаратъ, максимально перекрашенный, подвергается сперва дѣйствію іода, а затѣмъ уже обезцвѣчиванію алкоголемъ съ послѣдующей контрастной окраской.

Техника этого сложнаго метода заключается въ слѣдующемъ:

а) Готовый растворъ краски наливаютъ на препаратъ (лучше покрытый листкомъ фильтровальной бумаги и заранее фиксированный на огнѣ) и подогрѣваютъ на пламени до отхожденія первыхъ паровъ; б) безъ обмыванія водой, сливъ краску, осушаютъ фильтровальной бумагой; в) наливаютъ растворъ іода въ іодистомъ калии (т. наз. Люголевскую жидкость) на 1—3 минуты; д) не обмывая водой, осушаютъ, сливъ іодъ, фильтровальной бумагой; e) обезцвѣчиваютъ въ абсолютномъ (лучше въ 95%-номъ) алкоголѣ до полученія стальнаго цвѣта препарата; f) обливаютъ водой; g) докрасиваютъ въ дополнительный цвѣтъ Vesuvин'омъ.

ad а). Красящимъ веществомъ служатъ почти исключительно Gentianaviolett (можно употреблять и Methylviolett и вообще парарозанилины), изъ которой дѣлаютъ ex tempore растворъ въ анилиновой водѣ: въ пробирку налить Oleum Anilini до перехода со дна въ цилиндрическую часть пробирки, добавить до 2/3 пробирки дистилиров. воды, сильно взболтать, и молочную эмульсію сейчасъ же профильтровать черезъ смоченный водою фильтръ; къ чистому фильтрату добавить насыщеннаго спиртнаго раствора краски до образованія на поверхности стойкой металлическаго блеска пленочки. Или же приготавливаютъ болѣе стойкій растворъ прибавленіемъ 11 к. с. насыщ. спиртной генцианы къ 100 к. с. анилиновой воды.

ad с). Lugol'евскій растворъ приготавливаютъ такъ: растворяютъ 2,0 JK въ 5 к. с. дистилированной воды, прибавляютъ туда 1,0 Jodi puri и, послѣ полного растворенія, прибавляютъ Aquae destill. до 300 к. с.; подъ вліяніемъ „іодирования“ препаратъ чернѣетъ.

ad e). При погруженіи въ спиртъ вновь возстановляется лиловый цвѣтъ мазка, отъ стекла отходитъ генциана волнами, и дѣло доводятъ почти до полного обезцвѣчиванія фона.

ad g). Растворъ Vesuvин'a (3,0 Bismarkbraun'a + 30,0 спирта + 70,0 горячей дистил. воды) долженъ дѣйствовать 1—3 минуты.

Центральный пунктъ способа G r a m ' a заключается въ „іодированіи“: свободный іодъ, выдѣляющийся изъ Lugol'евского раствора, вступаетъ въ соединеніе съ одной стороны съ генцианой (JG), съ другой—съ микробами (JM) и съ подлежащей тканью—ядрами (JK и плазмой клѣтокъ (JP); при послѣдующей обработкѣ алкоголемъ выясняется неодинаковая прочность этихъ соединеній: гдѣ больше сродство іода съ краской, она вымывается цѣликомъ. Въ силу того, что JG > JK и > JP—ядра и плазма обезцвѣчиваются спиртомъ совершенно. JM то <, то > JG, и поэтому одни микробы раздѣляютъ участь тканевыхъ элементовъ, другіе же сохраняютъ окраску. (Унна).

Такъ какъ отношеніе микробовъ къ методу G r a m ' a—признакъ постоянный (по крайней мѣрѣ, въ молодыхъ культурахъ), то все микробы и дѣлятся на не обезцвѣчивающіеся, сохраняющіе положительную окраску—Gram-positive и обезцвѣчивающіеся—Gram-negative. Первые представляются черно-фіолетоваго цвѣта, вторые—коричнево-желтыми отъ Vesuvин'a (какъ и ядра клѣтокъ, и вообще весь фонъ).

Перечень наиболее встрѣчающихся микробовъ, удерживающихъ окраску (не обезцвѣчивающихся) по G r a m ' y : стрепто- и стафилококки, тетракокки, сарцилы, пневмококки Fränkel'я, бактерии сибирской язвы (и родственные b. Subtilis и b. Pseudanthracis), туберкулеза (и все спирто- и кислотоупорные), дифтерии (и все Diphtheridea), актиномицеты (и все streptotricheae), b. Tetani, дрожжи; грануляціи Mastzellen.

Микробы, отрицательно относящіяся къ G r a m ' y (воспринимающіе дополнительный цвѣтъ): гонококки (также менингококки и micr. catarrhalis), вибрионы, спирохеты, диплобациллы (Friedländer'a, Morax-Axenfeld'a), стрептобациллъ млякаго шанкра, палочки: группы Coli-Typhus, чумы, инфлюэнцы, сапа.

Встрѣчается подчасъ и двойственное отношеніе микробовъ къ обезцвѣчиванію по G r a m ' y : то положительное, то отрицательное, въ зависимости отъ возраста культуры, расы и т. п. Примѣръ такихъ: b. pyocyaneus, b. oedematis maligni, b. gangraenae emphysematosae.

Изъ многочисленныхъ модификацій Gram'овскаго метода, касающихся почти всехъ его моментовъ, приведемъ главнѣйшія:

Способъ F r a e n k e l ' я — замѣна анилиноводной генцианы—карболовой (насыщ. спиртной генцианы—10 частей + 2 1/2%-наго фенола—90 частей); остальное по прежнему.

Способъ L ö f f l e r ' a — замѣна генцианы—Methylviolett BN (тоже въ карболов. раств.)

Способъ G ü n t h e r ' a — обезцвѣчиваніе соляной кислотой (3 ч.) съ алкоголемъ (100 частей).

Способъ N i c o l l e ' я — обезцвѣчиваніе спиртомъ + 20-30% ацетона; онъ же рекомендуетъ въ Lugol'евскомъ растворѣ брать 200 к. с. воды, а не 300 к. с.

Способъ *Claudius'sia*: вмѣсто йода совѣтуется шкириновую кислоту (насыщ. водный раствор пополамъ съ *Aq. destill.*), а обезцвѣчивать въ хлороформѣ.

Способъ *Mérierx*: послѣ окраски налить на препаратъ йодъ-эозинъ (къ Люголевскому раствору *Nicollé*'я добавить 20 куб. с. насыщ. спиртнаго эозина), обезцвѣчивать въ спиртѣ съ ацетономъ до розоваго цвѣта, облить водой — безъ контрастной окраски.

Способы *Musch'a*: I. Послѣ Люголя — налить на одну минуту 5% азотной кислоты и на 10 секундъ 3% соляной, потомъ *acetone — alcohol etc.* II. Вмѣсто Люголя — *Jodkaliumwassertoffperoxyd* (JK 5 gr. + 100 cc. —  $H_2O_2$ ) — на 2 минуты.

Способъ *Hatanô* (специально для *the палочекъ*) представляетъ собою послѣдовательную окраску препарата сперва по *Gram'y* (до контрастной окраски), а затѣмъ по *Ziehl-Gabbet'y*, или же въ обратномъ порядкѣ.

Для дополнительной окраски вмѣсто оригинальнаго везувина, многими употребляются разведенный карболовый фуксинъ, сафранинъ, *Neutralroth* (спирто-водный) и др., а также эозинъ, когда въ препаратѣ не имѣется *Gram-negativ'*ныхъ микробовъ.

Разсмотрѣнные сложные способы окраски даютъ возможность не только обнаружить наличность въ препаратѣ всѣхъ, доселѣ извѣстныхъ, микроорганизмовъ, какъ легко, такъ и трудно окрашивающихся, но еще и дифференцировать ихъ между собою.

Сверхъ того, одинъ изъ форсированныхъ методовъ даетъ еще и окраску споръ.

Дальнѣйшая часть тинкторіальной техники касается только окраски отдѣльныхъ частей бактерій, которыя или вовсе не поддаются обычнымъ способамъ, или красятся, но не изолированно.

Первое мѣсто здѣсь занимаютъ рѣснички микробовъ, совершенно не воспринимающія ни обычныхъ, ни форсированныхъ способовъ: первыхъ, — въ силу, очевидно, иного, сравнительно съ плазмой микробовъ, состава ихъ субстанции; вторыхъ, въ силу чрезмѣрной нѣжности и хрупкости жгутиковъ. Такимъ образомъ, для закрѣпленія краски на жгутикахъ необходимы особыя протравы, а также соблюдение специальныхъ мѣръ предосторожности при работѣ съ этими объектами.

Мѣры эти касаются: а) культуры, б) самого изготовленія препарата и в) стекла.

а) Культура, предназначенная для изслѣдованія на органы движенія, должна быть молодой (не позже сутокъ), выросшей на плотной средѣ (предпочтительно агаръ) и не при слишкомъ высокой  $t^0$  (лучше комнатной, если можно).

б) Препараты должны быть весьма тонкими и рѣдкими, для чего необходимо частичку микробной массы разжидить послѣдовательнымъ проведеніемъ черезъ двѣ-три капли на отдѣльныхъ стеклахъ, чтобы въ послѣдней каплѣ мы получали еле замѣтную опалесценцію, а не молочную муть. Манипулировать съ размазываніемъ нужно очень осторожно, чтобы не повредить жгутиковъ; лучше дать бактеріямъ

самимъ распредѣлиться въ каплѣ воды (лучше кипяченной, но не дистиллированной).

в) Стеклышки (предпочтительно покровныя) должны быть идеально чисты.

Подготовка стеклышекъ къ препарату „на жгутики“:

Способъ *Zettnow'a*: а) кипятить стеклышки, встряхивая, 10 минутъ въ смѣси состава: 10%-наго *Kalii bichromici* 10 частей + *ac. sulfurici crudi* 1 часть; б) слить жидкость и промыть стекла въ слабомъ растворѣ *Natrii caustici*; в) повторить а и б еще разъ (а только 5 мин.); д) ополоскать стекла водой; е) перенести въ спиртъ (95%), передъ употребленіемъ вытереть полотномъ, смоченнымъ бензиномъ, держа въ пинцетѣ съ стеклянными браншами.

Само обнаруженіе жгутиковъ состоитъ или въ протравленіи съ послѣдующей окраской, или въ импрегнаціи солями металловъ (чаще серебра) съ послѣдующимъ возстановленіемъ, какъ въ фотографической техникѣ. По первому принципу жгутики представляются цвѣтными, по второму — черными или коричневыми.

Тѣла микробовъ обыкновенно того же цвѣта, что и жгутики, но насыщеннѣе и толще, чѣмъ обыкновенно.

Приводимъ главнѣйшіе способы (въ нѣсколько сжатомъ видѣ, такъ какъ подробныя прописи слишкомъ обширны).

1. Способъ *Löffler'a*: а) готовый и фиксированный мазокъ подвергаютъ 1/2—1 минуту дѣйствию протравы (20%-воднаго танина 100,0 + насыщеннаго на холоду воднаго сѣрно-кислаго желѣза 50,0 + воднаго фуксина 10,0); б) основательно обмыть водой; в) ополоскать спиртомъ; д) красить подогрѣтымъ анилиновымъ фуксиномъ; е) обмыть водою.

2. Способъ *Perple'r'a*: а) 5 минутъ въ старой (5-дневнаго пригот.) протравѣ (*Tannini* 20,0 + *Aquae ferventis* 80 cc. + *Ac. chromici* (2,5%) — 15 cc.); б) вода; в) двѣ минуты красить карболовымъ фуксиномъ либо генціаной; д) 1 минуту въ *Lugol'ë*; е) вода.

3. Способъ *Zettnow'a*: а) препаратъ приготовить въ каплѣ воды съ одной — двумя каплями 20%-ной водной осмиевой кислоты; б) фиксировать на огнѣ; в) 5—10 минутъ подогрѣвать на желѣзномъ листѣ въ металлической чашечкѣ съ протравой (составъ ниже); д) охладить до помутнѣнія протравы; е) промыть водой; ф) налить растворъ серебра (см. ниже) и подогрѣвать на пламени до почернѣнія краевъ препарата; г) промыть въ водѣ.

Протрава для *Zettnow'a*: *Tannin* 10,0 + *Aquae dest.* 200, 0; растворить, подогрѣть до 60° и добавить 36—37 к. с. рвотнаго камня (*Tartari stibiati* 2,0 + *Aq. dest.* 40,0); нагрѣвать до растворенія осадка; мутная протрава должна при нагрѣваніи просвѣтляться.

Серебро для *Zettnow'a*: изъ азотнокислаго серебра прибавленіемъ *Magnesia sulfur.* или  $Na_2SO_4$  готовится сѣрнокислое серебро; его растворить 3,0 въ 200 к. с. воды; развести пополамъ съ водой; добавлять 33%-наго *Aethylamin'a* до растворенія появляющагося осадка. Сохранять въ чистой стеклянкѣ.

Капсулы бактерій въ большинствѣ случаевъ противостоятъ обычнымъ способамъ окраски, такъ какъ состоятъ изъ особаго муцинообразнаго вещества, отличнаго по составу отъ микропротеина микробной плазмы. Поэтому на окрашенныхъ мазкахъ изъ матеріала, заключающаго въ себѣ капсульныя бактеріи, послѣднія окружены безцвѣтнымъ ореоломъ. Исключеніе составляютъ только палочки изъ



группы *b. mucosus capsulatus* (*пневмоациллъ Friedländer'a*), капсулы которыхъ сливаются въ одну общую массу, красящуюся интенсивнѣе самихъ тѣлъ.

Облегчаютъ окраску капсулъ опять таки способы съ протравой:

1. Способъ Ribbert'a: красить  $\frac{1}{2}$ —1 минуту вмѣстѣ съ протравой насыщеннымъ растворомъ далии въ смѣси: *Acidi acetici glac.* 12,5 + *Alcohol abs.* 50,0 + *Aquae destill.* 100,0; промыть въ водѣ и изслѣдовать безъ канадскаго бальзама (хорошъ для *пневмококка*).

2. Способъ Weidenreich-Namen'a: препаратъ дѣлать въ сывороткѣ (жидкой); фиксировать  $\frac{1}{2}$  минуты осмиевой кислотой; красить по Giemsa (см. ниже).

3. Способъ Ott'a:  $\frac{1}{2}$ —1 минуту при нагреваніи въ 2%-номъ водномъ сафранинѣ.

Изъ другихъ составныхъ частей микробовъ наибольшее практическое значеніе получили т. наз. зерна Babès-Ernst'a, которыя, въ видѣ полярныхъ зеренъ играютъ роль опорнаго пункта при дифференціальномъ распознаваніи нѣкоторыхъ сходныхъ морфологически разновидностей, какъ напр. *b. diphtheriae Klebs-Löffler'a* и *b. pseudodiphthericus Hoffmann-Wellenhof'a*.

Изъ массы способовъ для ихъ окраски приведемъ наиболѣе практичныя.

1. Способъ M. Neisser'a (старый): а) красить 3 секунды препараты изъ культуры и 1 минуту изъ пленокъ — смѣсью (*Methylenblau* 1,0 + *Alcoh.* 95 /, 20 cc. + *Ac. acet. glac.* 50 + *Aq. destill.* 950 cc); б) обмыть дестиллир. водой; в) красить 5 сек. 0,2%-нымъ везувиномъ; д) обмыть дестилл. водой.

2. Способъ M. Neisser'a (новый): а) красить 1 секунду смѣсью изъ старой уксусно-кислой метиленовой синьки и спиртноговоднаго *Krystallviolett'a* (kr.-v.) 1,0 + *Alc.* 10cc. + *Aq. destill.* 300 cc.); б) обмыть водой; в) 3 секунды воднымъ *Chrysoidin'омъ* (*Chr.* 1,0 + *Aquae ferventis* 300 cc.).

3. Способъ Любинскаго: а) красить  $\frac{1}{2}$ —1 минуту уксуснокислымъ пиктаниномъ (*Puoktanin Merck* — 0,25 + 5% *Ac. acet.* 100 cc); б) обмыть простой водой; в) столько же — воднымъ хризоидиномъ  $\frac{3}{1000}$ .

4. Способъ Cole's'a: между первой и второй краской въ любыхъ модификаціяхъ вводить дѣйствіе Луговскаго раствора.

Для изученія структуры микробовъ безъ деформирующаго вліянія фиксаціи и т. под. грубыхъ процессовъ можно пользоваться т. наз. „витальной“ прижизненной окраской.

Эта окраска можетъ быть достигнута проще всего прибавленіемъ въ висячую каплю изъ культуры капли очень разведеннаго раствора любого красящаго вещества (основного). Сверхъ того, имѣются слѣдующіе способы.

1. Способы Nakaniishi: предметныя стекла обливаются горячей метиленовой синькой (насыщ. водной), высушиваются на воздухѣ и обтираются платкомъ до блѣдно-синяго цвѣта; капля культуры на покровномъ стеклѣ прямо опускается на такое подготовляемое предметное; микробы понемногу блѣдно окрашиваются.

2. Способъ Ficker'a: подъ покровное стеклышко съ культурой въ живомъ видѣ подпустить *Methylenblau*  $\frac{1}{10}$ -% + *Ac. lactic.* 2%.

3. Способъ Uhna-Plato (спеціально для *гонококковъ*): каплю гонорройнаго гноя смѣшать съ растворомъ *Neutralroth'a* (насыщ. воднаго Nr—1cc. + *NaCl* 0,85%—100 cc.).

Въ заключеніе отдѣла объ окрашиваніи микроорганизмовъ приведемъ нѣсколько прописей окрасокъ, не нашедшихъ себѣ мѣста въ рамкахъ тинкторіальныхъ схемъ.

1. Синька Löffler'a: *Methylenblau* (насыщ. алког.) 30 cc. + *KOH* 0,01%—100 cc.

2. Фуксинъ Pfeiffer'a: карболовый [фуксинъ Ziehl'a, вдесятеро разведенный  $H_2O$ ].

3. Синька Kühne: *Methylenblau* 1,5 + *Alcohol* 10,0 cc. + *phenol* 5%—100 cc.

4. Сулемовыя краски Настюкова и Певзнера: Сулемы  $\frac{1}{10}$ —100 cc. + *Ammon. chlor.* 0,5  $\frac{1}{10}$  + краски 10% спирти. 10 cc.]

### Литература:

Литература приведена въ концѣ XVIII главы.

## ГЛАВА XVII.

## Культивирование микроорганизмовъ.

О. И. Бронштейнъ.

Являясь единственнымъ способомъ для изученія морфологии микроорганизмовъ и могущественнымъ подспорьемъ для диагностики инфекцій, бактериоскопія не свободна, однако же, отъ существенныхъ, а главное неустранимыхъ недочетовъ, лежащихъ въ самой природѣ вещей.

Именно, вполне безупречное дифференціальное распознаваніе возможно лишь по отношенію къ единичнымъ разновидностямъ съ ярко выраженной морфологической индивидуальностью, а также со специфическими тинкторіальными особенностями; подавляющая же масса микробовъ поддается только групповому, т. е. приблизительному опредѣленію, и то не лишенному субъективизма (*вибріоны, стрептококки, группа Coli-Typhus* и др.)

Затѣмъ, и это наиболѣе важно, для микроскопа остается совершенно закрытымъ міръ жизненныхъ проявленій микроба, столь интересный и для полноты научнаго изслѣдованія и въ прикладномъ смыслѣ; нѣкоторыя біологическія функціи, какъ движеніе и спорообразование, наблюдаются, правда, подъ микроскопомъ, но наблюдаются больше, такъ сказать, въ пространствѣ, чѣмъ во времени.

Потребность въ искусственномъ разведеніи микроорганизмовъ *in vitro* стала особенно настоятельной къ періоду созданія Pasteur'омъ медицинской бактериологии. Сдѣлалось необходимымъ прежде всего эмансипироваться отъ живого организма—носителя бактерій, чтобы получить возможность оперировать съ болѣзнетворнымъ возбудителемъ „*an und für sich*“ и тѣмъ утвердить тезисъ микробнаго происхожденія инфекцій, а также въ любой моментъ располагать соответствующимъ матеріаломъ и накапливать его въ неограниченномъ количествѣ.

Методъ культивированія микроорганизмовъ, реализовавъ эти desiderata, открываетъ къ тому же обширное поле для изученія многообразныхъ проявленій микробной жизни и пользования ими все для той же конечной цѣли—точной диагностики. Прежде, чѣмъ перейти

къ изложенію техническихъ пріемовъ для изготовленія искусственныхъ питательныхъ субстратовъ и выращиванія на нихъ микроорганизмовъ, необходимо ознакомиться со свойствами, которыя должны быть присущи всякой средѣ.

Идеальная среда должна быть питательной по составу, абсолютно стерильной, по возможности прозрачной, обладать извѣстной степенью влажности и соответствующей реакціей (б. ч. щелочной).

Питательность, нужда въ которой ясна сама собою, находится въ прямой зависимости отъ двухъ условій: химическаго состава субстрата (аналогичнаго составу бактеріальной плазмы) и большей или меньшей прихотливости самого микроба, доходящей у нѣкоторыхъ паразитарныхъ видовъ до полной немислимости культуры виѣ организма.

Стерильность—условіе, тоже не требующее особыхъ поясненій: только полная асептичность среды обуславливаетъ собою возможность разводить на ней т. наз. чистыя культуры, т. е. ростъ микроба одной какой-либо разновидности въ безпримѣномъ видѣ.

Далеко не все питательныя среды дѣйствительно прозрачны, но прозрачность безусловно требуется отъ такой среды, которая служить для изолированія чистыхъ культуръ.

Потребность во влагѣ вытекаетъ изъ богатства микробной плазмы водою, а также изъ способности нѣкоторыхъ микробовъ усваивать химическіе элементы только изъ растворовъ.

Та или другая степень щелочности (природной или установленной при изготовленіи среды) вполне соответствуетъ той реакціи, которая свойственна всемъ естественнымъ мѣстонахожденіямъ бактерій и въ окружающей природѣ и въ живомъ организмѣ.

Для удобства дальнѣйшаго изложенія начнемъ со способовъ **стерилизаціи** питательныхъ средъ, которые принято дѣлать на физическіе и химическіе.

Подъ физической стерилизаціей нужно подразумѣвать умерщвленіе микроорганизмовъ помощью высокой  $t^{\circ}$  (съ одновременнымъ принятіемъ мѣръ противъ попаданія ихъ извнѣ), или же удаленіе ихъ изъ жидкаго объекта механическимъ путемъ, т. е. фильтраціей.

Наиболѣе практичныя способы примѣненія высокой температуры въ видѣ фламбированія (прокаливанія и обжиганія на пламени) и кипяченія въ водѣ пригодны исключительно для твердыхъ предметовъ изъ лабораторныхъ принадлежностей (инструменты, стекла, коекакая посуда), но никакъ не для питательныхъ средъ.

То же самое нужно сказать о стерилизаціи сухимъ жаромъ, ибо при этомъ температура горячаго воздуха поднимается до такой высоты, при которой жидкія среды выкипаютъ, а твердыя обугливаются.

Сухой жаръ, однако, нашелъ себѣ примѣненіе въ бактериологическихъ лабораторіяхъ для обезпложиванія всевозможной посуды (пробирки, колбы, чашки), заткнутой ватными пробками.

Правила, которыми нужно руководствоваться при этомъ,—слѣдующія:  
1, предметы, подлежащіе обезпложиванію, должны быть совершенно сухи—иначе могутъ лопнуть;

2, они помѣщаются въ т. наз. Pasteur'овскую печь (рис. 82) four à flambe—или сухой стерилизаторъ—въ холодномъ состояніи, и зажигается горѣлка;

3, начало стерилизаціи считается съ момента, когда  $t^{\circ}$  достигнетъ minimum  $160^{\circ}\text{C}$ ;

4, обезпложиваніе должно длиться не менѣе часа, лучше даже  $1\frac{1}{2}$ , причемъ  $t^{\circ}$  можетъ подняться до  $180^{\circ}\text{C}$ , но не

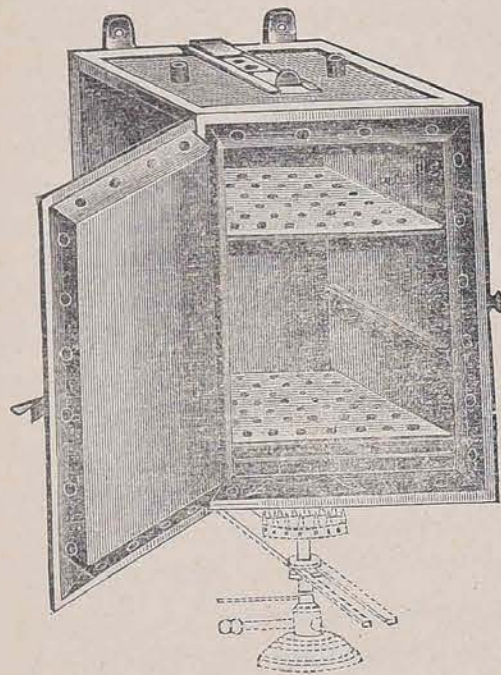


Рис. 82.—Pasteur'овская печь.

выше—иначе ватныя пробки обуглятся и сдѣлаются рассыпчатыми;  
5, по окончаніи стерилизаціи гасятъ пламя и ждутъ паденія  $t^{\circ}$ . Если открыть не охладившійся аппаратъ, стекло лопнетъ отъ струи холоднаго воздуха.

Способъ, предназначенный специально для средъ, могущихъ выдержать  $t^{\circ}$  водяного пара, это—стерилизація текучимъ паромъ.

Текуче-паровой аппаратъ—Dampfsterilisator Koch'a\*) (рис. 83) представляетъ собою обыкновенный металлическій большой котелъ цилиндрической формы, съ двойнымъ дномъ: на нижнее наливается вода, верхнее—рѣшетчатое служитъ и для прохождения паровъ, и въ качествѣ подставки для стерилизуемыхъ вещей—и съ крышкой, не герметически прилаженной, съ отверстіемъ, сквозь которое пропускается термометръ.

\*) Существуетъ нѣсколько модификацій текуче-парового стерилизатора: аппаратъ Schimmelbusch'a, Budenberg'a и др.—все по типу Koch'a.

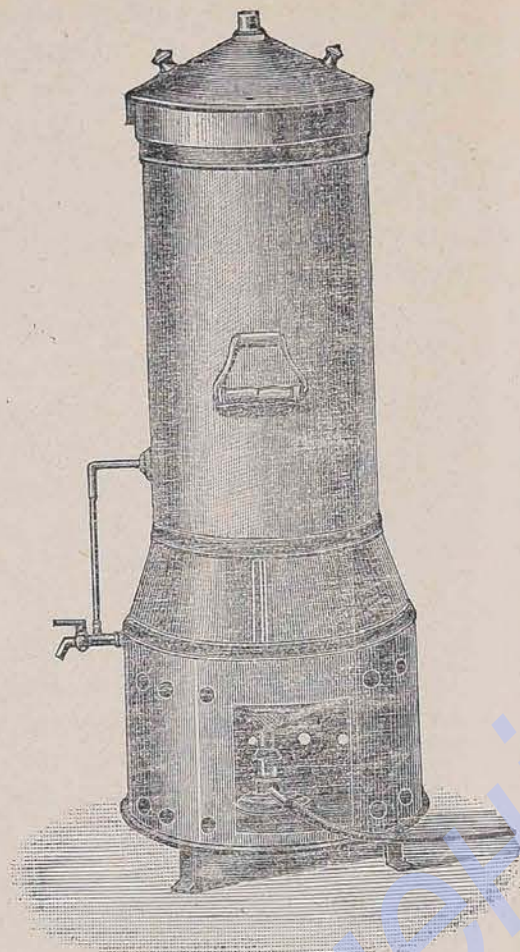


Рис. 83.—Текуче-паровой стерилизаторъ Koch'a.

Правила пользования Koch'овскимъ аппаратомъ:

- 1, на нижнее дно налить воды до рѣшетки;
- 2, на рѣшетку поставить (можно въ особомъ рѣшетчатомъ ведрѣ) среды, разлитыя по сосудамъ—пробиркамъ и колбамъ—и закупоренныя ватой;
- 3, прикрыть аппаратъ крышкой и зажечь горѣлку;
- 4, начало стерилизаціи отсчитывается съ момента, когда термометръ показываетъ  $100^{\circ}\text{C}$ , или же когда паръ начинаетъ сильной струей бить изъ-подъ крышки—можно, значить, обойтись и безъ термометра, заткнувъ предназначенное для него отверстіе ваткой.
- 5, продолжительность стерилизаціи отъ четверти часа до часа (последнее, если аппаратъ наполненъ большими колбами съ плохо прогрѣвающейся массой жидкости).

Вполнѣ понятно, что стерилизаціи текучимъ паромъ должны подвергаться только среды, не измѣняющія своихъ свойствъ при  $100^{\circ}\text{C}$  градусахъ; для тѣхъ же, которыя не въ состояніи выдержать этой  $t^{\circ}$  (бѣлокъ содержащія жидкости, напр.), пользуются т. наз. пастеризаціей, т. е. нагреваніемъ до сравнительно невысокихъ цифръ— $60-70^{\circ}\text{C}$ .

Эта процедура производится просто въ водяной банѣ, хотя для нѣкоторыхъ веществъ, напримѣръ пищевыхъ продуктовъ (какъ молоко) имѣются особые пастеризаторы. Одинъ изъ лучшихъ—пастеризаторъ д-ра А. Э. Гиппюса.

Въ виду того, что въ питательныхъ средахъ могутъ находиться подчасъ весьма стойкія споры, выдерживающія и многочасовое кипяченіе, прибѣгаютъ къ дробной стерилизаціи все въ томъ же Koch'овскомъ аппаратѣ, т. е. кипятятъ въ теченіе 3-4 дней ежедневно по  $\frac{1}{4}$  часа.

Повторная пастеризація получила названіе тиндаллизаціи (по имени Tyndall'e'я): подогреваніе въ водяной банѣ 4—8 дней подрядъ, съ суточными интервалами, при  $56-68^{\circ}\text{C}$  по часу и болѣе.

Но самое большое распространеніе получила стерилизація паромъ подъ давленіемъ, вытѣснившая все вышперечисленные способы и примѣнимая для громаднаго большинства питательныхъ средъ.

При повышеніи давленія въ герметически закрытомъ пространствѣ температура водяного пара соотвѣтственно поднимается и при двухъ атмосферахъ оказывается равною  $115^{\circ}\text{C}$ , а это какъ разъ та критическая температура, отъ которой самыя резистентныя споры микробовъ погибаютъ въ 15 минутъ.

Аппаратъ, приуроченный для этихъ цѣлей и устроенный по типу Папинова котла, носитъ названіе стерилизатора Chamberland'a или автоклава (рис. 84).

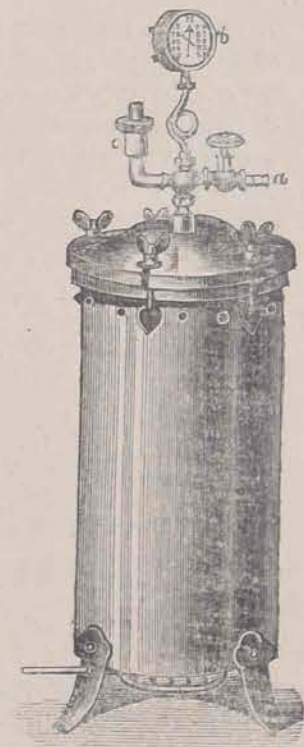


Рис. 84.—Автоклавъ Chamberland'a.

Техника пользования имъ довольно сложна и требуетъ соблюденія особыхъ предосторожностей во избѣжаніе взрыва котла, хотя онъ дѣлается обыкновенно весьма прочнымъ и съ расчетомъ на 5—6 атмосферъ давления. Автоклавъ представляетъ собою объемистый котель съ очень толстыми стѣнками, съ двойнымъ дномъ и тяжелой литой крышкой, плотно привинчивающейся и несущей на себѣ рядъ приспособленій; воздушный кранъ (а), манометръ (б) и предохранитель (с).

Устройство ясно изъ прилагаемаго рисунка, а для пользования автоклавомъ слѣдуетъ держаться слѣдующей инструкціи:

- 1, налить воды до рѣшетки;
- 2, на рѣшетку поставить препараты, подлежащіе обезпложиванію, въ ведрѣ;
- 3, подъ автоклавомъ зажечь пламя (газовая горѣлка, керосинка, бензинка etc.);
- 4, опустить крышку (иногда особымъ механизмомъ) и вплотную завинтить всѣ винты: резиновая или асбестовая прокладка между стѣнками и крышкой способствуетъ полной герметизаціи; для сообщенія съ наружнымъ воздухомъ служитъ воздушный кранъ (а), который пока остается открытымъ;
- 5, при подогрѣваніи автоклава прежде всего выходитъ воздухъ, а затѣмъ бьетъ струя пара, которую лучше всего отводить резиновой трубкой въ сосудъ съ холодной водой;
- 6, когда паръ бурлитъ уже минутъ 5, значитъ, воздухъ весь изгнанъ—закрывать воздушный кранъ;
- 7, стрѣлка манометра приходитъ въ движеніе и достигаетъ цифры 1—одна лишняя атмосфера давления пара внутри автоклава, что равно 115°C; съ этого момента отсчитывается начало стерилизаціи;
- 8, продолжительность стерилизаціи 15—20 минутъ; чтобы давление не поднялось выше требуемой цифры, предохранительный клапанъ устанавливается (пружиной или грузомъ) заранее такъ, что всякій лишекъ давления сверхъ двухъ атмосферъ (т. е. одной избыточной) преодолеваетъ его и находитъ свободный выходъ наружу, послѣ чего давление выравнивается снова. (Въ нѣкоторыхъ случаяхъ даютъ температурѣ подняться до 125° и тушатъ газъ.—т. н. 125° aller et retour.
- 9, черезъ 15—20 мин. погасить пламя;
- 10, дать стрѣлкѣ манометра упасть до нуля, т. е. чтобы внутри автоклава получилось обычное атмосферное давление;
- 11, открыть воздушный кранъ;
- 12, отвинтить крышку и вынуть среды стерильными. \*)

Къ механическимъ способамъ освобожденія отъ микроорганизмовъ нужно отнести въ первую очередь ватныя пробки, которыми затыкаются пробирки и другая стеклянная посуда съ питательными средами до стерилизаціи. Вата въ сухомъ видѣ представляетъ собою самый надежный фильтр для воздуха, не пропускающій сквозь себя микробовъ. Ту же роль играетъ и плотная фильтровальная бумага, которой покрываютъ до стерилизаціи посуду.

Для фильтраціи жидкостей съ цѣлью удаленія изъ нихъ микробовъ пользуются всякаго рода мелкопористымъ матеріаломъ,

\*) Посуда должна быть непременно закупорена ватой—обыкновенныя и гуттаперчевыя пробки высасываютъ отъ напора воздуха.

задерживающимъ микробы на себѣ, но свободно пропускающимъ жидкости при повышенномъ давленіи, какъ напримѣръ: гипсъ, необожженная глина, кремнистый туфъ, фарфоръ, каолинъ. Фильтры устраиваются б. ч. въ видѣ толстостѣннаго цилиндра—„свѣчи“ различной длины съ узкимъ просвѣтомъ посрединѣ, которая вставляется въ т. наз. „графины“ разной конструкціи.

Наиболѣе распространены въ бактериологическихъ лабораторіяхъ фильтры Pasteur-Chamberland'a изъ фарфора или глины, Nordt-meyer-Berkefeld'a (рис. 85) изъ инфузорной земли, Reichel'a (рис. 86), Pukall'a (рис. 87), Heim'a—трубка, плотно набитая азбестомъ.

Техника пользования фильтрами ясна изъ рисунковъ; она заключается въ продавливаніи жидкости либо пониженіемъ давленія внутри (resp. снаружи) фильтра, либо повышеніемъ его.

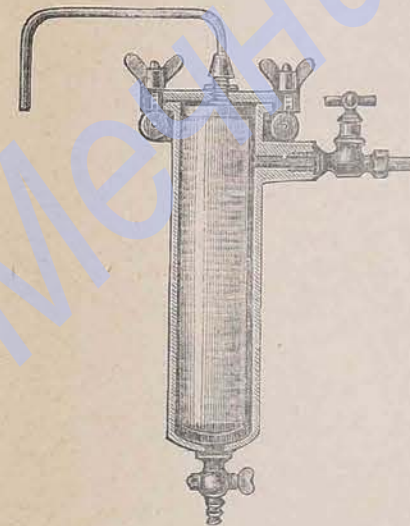


Рис. 85.—Фильтръ Berkefeld'a.



Рис. 86.—Фильтръ Reichel'a.

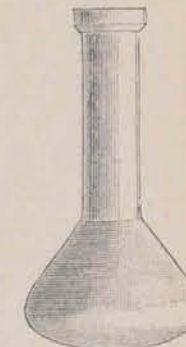


Рис. 87.—Фильтръ Pukall'a.

Передъ употребленіемъ бактериологическіе фильтры должны быть испытаны, не пропускаютъ ли они бактерий: устраиваютъ пробную фильтрацію какой-нибудь культуры—чаще всего *bac. prodigiosus*, легко распознающагося въ посѣвахъ по своему характерному пигменту. Есть нѣк. свѣчей, пропускающіе мелкіе виды микробовъ, напр. *Spirillum parvum*. Послѣ многократнаго пользованія проходимость закупоренныхъ тѣлами микробовъ поръ восстанавливается прокалываніемъ въ муфельной печи.

Изъ огромнаго арсенала химическихъ обеззараживающихъ для питательныхъ средъ примѣнны лишь очень немногочисленныя, могущія легко быть удаленными испареніемъ послѣ того, какъ они дѣлали свое дѣло. Къ такимъ относятся: хлороформъ, 2%-ный толуолъ, спиртъ и эфиръ (послѣдовательно другъ за другомъ), этиловый эфиръ, перекись водорода.

Механизмъ химической стерилизаціи питательныхъ средъ сводится къ тому, что при продолжительномъ соприкосновеніи среды съ реагентомъ микробы во-первыхъ, не размножаются, а во-вторыхъ, медленно погибаютъ,—такимъ образомъ достигается обезпложиваніе черезъ нѣсколько недѣль. Вслѣдъ затѣмъ, передъ употребленіемъ среды въ дѣло, вещества эти должны быть удалены:

хлороформъ, толуоль — двухъ-трехдневнымъ пребываніемъ въ термостатъ; спиртъ удаляется эфиромъ, а послѣдній испаряется уже въ комнатной температурѣ; другія вещества выпариваются въ разрѣженномъ пространствѣ.

**Питательныя среды** въ своемъ послѣдовательномъ историческомъ развитіи со временъ первыхъ изслѣдователей до нашихъ дней продѣлали своеобразный циклъ.

Подражая природѣ, на зарѣ бактериологіи пользовались естественными субстратами органическаго происхожденія не столько въ качествѣ средъ, сколько природныхъ вмѣстителей бактерій—таковы гниющие отбросы, части труповъ животныхъ и растений, кусочки овощей, плодовъ и др. пищевыхъ продуктовъ.

Pasteur положилъ начало планомерному изготовленію питательныхъ средъ синтетическаго характера, б. ч. минеральныхъ съ преобладаніемъ неорганическихъ, но съ извѣстнымъ содержаніемъ и органическихъ соединений; наибольшее развитіе эти „безбѣлковыя“ субстраты получили, благодаря изслѣдованіямъ Naegeli, Raulin'a и другихъ. Въ тотъ же почти періодъ открытіе метода стерилизации позволило вновь обратиться къ природѣ, т. е. къ бѣлокъ-содержащимъ субстратамъ естественнаго происхожденія животныхъ и растительныхъ организмовъ.

Они же послужили базой (опять таки первому—Pasteur'у) для созданія жидкихъ искусственныхъ средъ натурального характера (бульоны, декокты), а Koch широко использовалъ ихъ для введенія современныхъ плотныхъ искусственно-органическихъ средъ. Въ послѣднее время вновь начали интересоваться отчасти безбѣлковыми средами, а отчасти сталъ замѣчаться поворотъ въ сторону природныхъ веществъ (жидкости и ткани организма) въ ихъ естественной неприкосновенности.

Нижеслѣдующая таблица (см. стр. 311 и 312) содержитъ перечень всевозможныхъ питательныхъ субстратовъ, сгруппированныхъ по ихъ происхожденію, составу и относительной употребляемости.

Переходя къ описанію способовъ изготовленія питательныхъ средъ, мы будемъ касаться только наиболѣе употребительныхъ, такъ сказать, ходкихъ субстратовъ \*).

Среды минеральныя вообще придется опустить, ибо онѣ въ настоящее время представляютъ чисто историческій интересъ: субстраты, построенные на естественной азотисто-углеводной базѣ, соединяютъ въ себѣ рѣшительно все элементы, необходимые для постройки протоплазмы большинства бактерій и какъ разъ въ наиболѣе усвояемой формѣ.

Простѣйшій типъ органическаго бѣлокъ-содержащаго субстрата это—пептонная вода, т. е. вода, содержащая растворимый бѣлокъ.

\*) Все спеціальныя среды будутъ описаны въ соответствующихъ отдѣлахъ второй части. *Ред.*

<b>А. Среды синтетическія.</b>	Безбѣлковыя (минеральныя)	Raulin'a. Pasteur'a. Cohn'a. Ушинскаго. Proskauer'a и Beek'a.	
	Бѣлковыя . . . . .	Пептонная вода.	
<b>В. Среды естественныя.</b>	Цѣльная . . . . .	Свернувшаяся (стустокъ). Несвернувшаяся (цитратъ)	
		Дефибриниров. <small>жидкая.</small> Примѣшанная къ другимъ средамъ. <small>свернутая.</small>	
		Сыворотка. <small>Жидкая.</small> Уплотненная. <small>Вполнѣ свернутая. Не вполнѣ свернутая (студнеобразная).</small> Примѣш. къ друг. средамъ.	
	Кровь . . . . .	Дериваты.	Выпотныя жидкости. <small>Водяночн. <small>Асцитическая. Плевритическ. Hydrocele.</small> Кистовыя (яичка и др.). Околоплодная жидкость.</small>
			Пигментъ. <small>Гемоглобинъ. Гематинъ.</small>
	Животнаго происхожденія.	Желчь . . . . .	Жидкая цѣльная. Жидкая съ примѣсами. Уплотненная добавленіемъ агара.
		Молоко . . . . .	Цѣльное. Молочная сыворотка.
		Humor aquaeus.	
		Моча.	
		Органы (цѣльныя, кусочками, измельченныя).	
Яйца птичьи. <small>Цѣльныя. Бѣлокъ. Желтокъ.</small>			
Растительнаго происхожденія.		Куски овощей и плодовъ . . . . .	Картофель. Рѣпа. Морковь. Артишоки. Яблоки. Груши. Бананы. Трюфели.

## С. Среды искусственныя.

Животнаго происхожденія.

Бульонъ.	Мясо-Пептонъ-Бульонъ.	Обыкновенный. Глицериновый. Углеводный (гесп. сахарн.) Глюкозно-глицериновый. Азиатный (Marmorek'a). Кровяной.
	Мясо-Бѣлковый-Бульонъ.	Нутрозный. Казеиновый. Liebig'овскій (Extrakt).
Плотныя среды.	Паренхиматозный Бульонъ.	Печеночный. Легочный. Мозговой. Плацентарный.
	Мясо-Пептонъ-Желатина.	Обыкновен. { 10-ти процент. 15-ти процент. Сложная. { Молочная. Картофельн.
	Мясо-Пептонъ-Агаръ.	Обыкновен. { 2-проценти. 3-проценти. 4-проценти.
		Глицериновый. Углеводный (гесп. сахарн.) Глюкозно-глицериновый. Сывороточный (гесп. асцитный). Кровяной. Желтковый.
		Цвѣтной. { Rotberger'a (Neutralroth). Konradi-Drigalski'aro. Endo. Löffler'a. Падлевскаго и др.

Растительнаго происхожденія.

Настои.	сѣна. соломы. листья. чая. дрожжей.
	Отвары. { фруктовы. злаковъ. Хлѣбная.
Мезга.	Картофельная. Рисовая.
	Пивное сусло. Облатки. Макаронны.

Способъ приготовления: къ простой (можно и дистиллированной) водѣ добавить 10% пептона, растворить при кипяченіи, стерилизовать въ автоклавѣ. Это т. н. исходный или нативный растворъ пептона; для культуръ (особ. *холернаго вибриона*) онъ разводится въ десять разъ водою, и къ нему добавляють NaCl 1%, кристаллической соды 0,02%,  $\text{NaNO}_2$ —0,01%.

Изъ естественныхъ субстратовъ животнаго происхожденія первое мѣсто занимаетъ по своей универсальной питательности кровь всевозможныхъ животныхъ (въ томъ числѣ челоуѣка).

Примѣняется кровь или въ своемъ естественномъ видѣ, съ соотвѣствующими, конечно, измѣненіями чисто физиологическаго свойства (свертываніе, напр.), или же отдѣляются тѣ составныя части ея, которыя представляютъ наибольшую цѣнность—сыворотка, пигментъ,

Цѣльная либо модифицированная кровь всегда должна быть добыта асептично въ заранѣе стерилизованную посуду, такъ какъ послѣдующая стерилизація высокой температурой рѣзко измѣняетъ всѣ свойства кровяныхъ субстратовъ и значительно понижаетъ ихъ питательность для бактерий.

Способы добыванія крови:

А. Отъ челоуѣка:

1. Уколомъ въ кончикъ большого пальца или въ мочку уха (послѣ очистки кожи водою съ мыломъ, спиртомъ эфиромъ и стерилизованной водою) можно добыть до 10 куб. сант. крови, которая тутъ же распределяется въ различныя сосуды для непосредственнаго употребленія; большею частью размазывается по поверхности всевозможныхъ плотныхъ питательныхъ средъ.

2. Проколомъ одной изъ локтевыхъ венъ (достаточно, по Grossich'y, дважды смазать кожу іодной настойкой и дать высохнуть—безъ антисептиковъ) стерилизованнымъ шприцемъ (кипятить въ 0,85%-номъ NaCl съ 1% соды) легко получается 10—20 к. с. крови заразъ, что допускаетъ уже нѣкоторую дальнѣйшую обработку (дефибринированіе, отстаиваніе сыворотки) для разныхъ цѣлей, а главное—несравненно болѣе обезпечиваетъ асептичность приготовленныхъ средъ.

3. Гораздо большія количества челоуѣческой крови получаютъ изъ плаценты во время родовъ (проходящихъ асептично!), опустивъ материнскій конецъ пупочнаго канатика въ стерильный сосудъ и слегка надавливая рукою на дно матки, какъ при выжиманіи послѣда.

В. Отъ животныхъ:

1. Небольшія количества удается получить легко уколомъ ушной вены кролика, но при этомъ очень трудно соблюсти надлежащую стерильность.

2. Пункція сердца (во 2-омъ межреберномъ промежуткѣ слѣва, на палецъ отъ грудины) у морскихъ свинокъ при извѣстномъ навыкѣ легко удается и позволяетъ набрать строго асептично 5—10 кубиковъ (потомъ выпрыснуть подъ кожу физиологическій растворъ!).

3. Практичнѣе всего у небольшихъ лабораторныхъ животныхъ производить отсепаровываніе а. *carotis* хирургическимъ путемъ (увязавъ животное плотно на спину, фиксировать голову, безъ наркоза, продезинфицировавъ кожу!) и затѣмъ—по желанію, вскрыть ее между двумя лигатурами и набрать кровь куда угодно, или проколоть чѣмъ нибудь (пипеткой, аппаратомъ Latarie) стѣнку. Животное можно сохранить, зашивъ рану, или обезкровить до конца.

4. У большихъ животныхъ (лошадей, барановъ и пр.) массу крови можно добыть легче всего проколомъ яремной вены полой иглой (какъ для

полученія лечебныхъ сыворотокъ), или же на бойнѣ собирать бьющую фонтаномъ кровь въ открытую посуду.

5. У птицъ (б. ч. голубей) берутъ кровь уколомъ въ угловую вену крыла, вырвавъ перья.

Цѣльная кровь, какъ таковая, лишь очень рѣдко употребляется въ качествѣ питательной среды, такъ какъ кровяной сгустокъ не представляетъ никакихъ удобствъ ни для производства посѣвовъ, ни для наблюденія за ростомъ бактерій.

Поэтому чаще всего кровь непосредственно изъ мѣста добыванія (напр. человѣческую—изъ пальца) смѣшиваютъ съ другими средами (см. ниже), или же подвергаютъ нѣкоторой обработкѣ, напр., дефибринированью, цитрированью, варкѣ.

Для дефибринирования кровь прямо изъ того или иного источника принимается въ достаточномъ количествѣ въ сосудъ, на днѣ котораго лежитъ стеклянная дробь, и непрерывнымъ встряхиваніемъ въ теченіе 15—20 минутъ освобождается отъ фибрина; все остальное (сыворотка + форменные элементы), взболтавъ, собираютъ пипетками и разливаютъ по стерильнымъ сосудамъ или примѣшиваютъ къ другимъ средамъ. Разумѣется, все, что приходитъ въ соприкосновеніе съ кровью, должно быть стерильно. Если при самомъ добываніи крови тутъ же смѣшивать ее съ лимонно-кислымъ натромъ, то она послѣ этого уже болѣе не свертывается и въ такомъ видѣ представляется прекрасной питательной средой (особ. для *protozoa*). Цѣльную (resp. дефибринированную) кровь, а также кровяные сгустки можно еще подвергать варкѣ и цѣликомъ, и разводить предварительно водою, а затѣмъ употреблять или самостоятельно, или во всевозможныхъ соединеніяхъ\*).

Кровяной пигментъ, въ сущности, играетъ главную роль при пользованіи кровью въ небольшихъ количествахъ (какъ напр., при смѣшеніи ея съ другими средами). Но его можно употреблять и въ изолированномъ видѣ для разведенія специально гемофильныхъ видовъ (*b. influenzae*).

Кровяная сыворотка, содержащая все (за исключеніемъ гемоглобина) питательныя составныя части крови, является самой лучшей питательной средой для большинства бактерій. Для этой цѣли можетъ служить сыворотка отъ любого вида животного или отъ человѣка, но употребляютъ въ большинствѣ сыворотку крупныхъ животныхъ въ виду большихъ удобствъ полученія ея. А именно, берутъ кровь отъ рогатаго скота на бойняхъ и отъ лошадей—послѣдняя удобнѣе всего.

Техника полученія крови, какъ уже было вкратцѣ указано выше, двоякая—въ открытые цилиндры при перерѣзкѣ кровеносныхъ шейныхъ сосудовъ и совершенно асептично—проколомъ яремной вены.

1. Заранѣ готовятъ нѣсколько цилиндровъ діаметромъ въ 7—10 сант. и вмѣстимостью нѣсколько болѣе литра, отверстие закрывается плотно нѣсколькими слоями фильтровальной бумаги, и сосуды стерилизуются сухимъ жаромъ или въ автоклавѣ.

Во время убоя скота стараются, пріоткрывъ цилиндръ, подставить его подъ струю бьющей крови и, по наполненіи, быстро вновь накрываютъ.

\*). См. описаніе различныхъ средъ—въ соотв. отдѣлахъ.

Свезенные въ лабораторію цилиндры съ кровью отстаиваются сутки на холоду, послѣ чего сыворотку отсасываютъ стерильными пипетками (ртомъ или водяной сосалкой) въ стерилизованныя бутылки, куда потомъ насасываютъ хлороформъ въ такомъ количествѣ, чтобы онъ покрылъ дно сосуда (растворяется его въ сывороткѣ всего 0,6%). Повторнымъ взбалтываніемъ съ хлороформомъ въ теченіе нѣсколькихъ недѣль сыворотка освобождается отъ бактерій и дѣлается годной для дальнѣйшей разливки (см. ниже).

2. У лошади (фиксированной въ специальномъ станкѣ или съ губой, зажатой до боли въ особую губовертку) пробирываютъ и тщательно промываютъ яремный желобъ. Сдавливъ внизу большимъ пальцемъ (или особымъ пелотомъ) вену, заставляютъ ее сильно набухать. Затѣмъ въ нее сразу вкалываютъ не очень тонкую полую ветеринарную иглу, соединенную съ резиновой трубкой—все, конечно, стерилизовано. Кровь вполне асептично собираютъ въ цилиндры какого угодно типа, сыворотку отстаиваютъ и отсасываютъ по предыдущему.

Добытая тѣмъ или инымъ путемъ сыворотка подвергается еще разливкѣ по пробиркамъ, въ которыхъ затѣмъ и служитъ средой для разводовъ.

Если сыворотка получена асептично (изъ *v. jugularis*), ее можно разливать непосредственно по отстаиваніи; если же нѣтъ, то она либо стерилизуется химическимъ способомъ, т. е. взбалтываніемъ съ хлороформомъ, либо фильтрованіемъ черезъ мелкопористыя свѣчи Chamberland'a, либо, уже разлитая, подвергается дробному обезпложиванію, какъ было описано выше.

Само разливаніе по пробиркамъ сопровождается рядомъ предосторожностей, обезпечивающихъ сыворотку отъ попаданія въ нее микробовъ извнѣ: пробирки должны быть стерилизованы заранѣе, при разливаніи ихъ слѣдуетъ держать въ возможно болѣе наклонномъ положеніи, края пробирокъ и пипетокъ все время фламбируютъ на огнѣ, все продѣлывается возможно быстро, остатки неразлитой сыворотки сохраняются также асептично и т. д.

И при всемъ томъ, сыворотка можетъ загрязниться попавшими извнѣ сапрофитами и поэтому до пусканія ея въ ходъ, ее контролируютъ: все пробирки помѣщаютъ на 24—48 часовъ въ термостатъ и проросшія (resp. помутнѣвшія) выбрасываютъ.

Для культуръ пользуются сывороткой въ жидкомъ видѣ, или же чаще въ свернутомъ состояніи.

Свертываніе достигается болѣе или менѣе продолжительнымъ подогрѣваніемъ при  $t^{\circ} 65-70^{\circ}$  и выше, причемъ получается или совершенно плотная полупрозрачная среда, или студнеобразная масса (полузвертываніе).

Пробирки кладутся плашмя на дно специального свертывателя (рис. 88), причемъ жидкость принимаетъ косоое положеніе (NB! не смачивать пробокъ

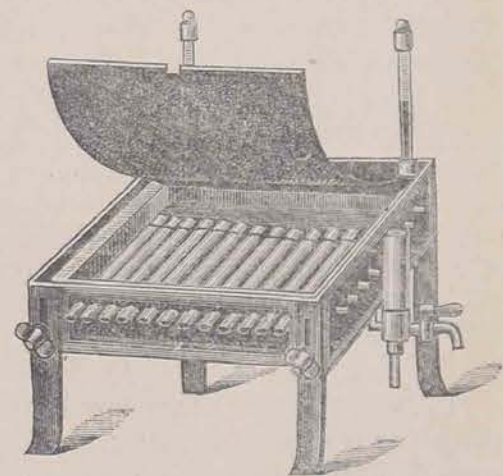


Рис. 88.—Свертыватель кровяной сыворотки.

иначе пристають и не вынимаются). Аппаратъ приходится медленно довести до подогреваніемъ снизу до желаемой  $t^{\circ}$  и поддерживать ее нѣсколько часовъ: отъ двухъ до шести, смотря по сорту сыворотки. Можно поднять  $t^{\circ}$  и выше, но не до вскипанія сыворотки—иначе въ ней образуется масса неустраимыхъ пузырей.

Удачно свернутая кровяная сыворотка должна быть совершенно прозрачною по всей своей толщѣ, поверхность должна быть гладкой и равномерной, внизу должно быть всегда немного конденсационной жидкости, плотность должна быть большой.

Продолжительное нагрѣваніе, особенно до  $80^{\circ}\text{C}$ , дѣлаетъ сыворотку менѣе прозрачною, что сопровождается даже нѣкоторымъ повышеніемъ ея питательности.

Для нѣкоторыхъ цѣлей рекомендовали сыворотку, при стоячемъ положеніи пробирокъ, подогревать короткое время не выше, чѣмъ до  $65^{\circ}\text{C}$ , пока она не придетъ въ полусвернутое состояніе (для *Spir. pallida*).

Вслѣдствіе естественныхъ затрудненій, съ которыми сопряжено добываніе большихъ количествъ человѣческой сыворотки, взаи́мнъ ея съ успѣхомъ употребляютъ всевозможныя выпотныя жидкости. По содержанію бѣлка и др. питательнымъ свойствамъ послѣднія почти не уступаютъ самой кровяной сывороткѣ, а по простотѣ полученія превосходятъ ее. Наичаще пользуются брюшно-водяночною жидкостью отъ больныхъ съ механическими болѣзнями кровообращенія—она скопляется тогда въ брюшной полости въ огромномъ количествѣ и совершенно стерильна; пригодны также асциты при новообразованіяхъ, туберкулезѣ брюшины, но не острые, воспалительные выпоты. То же относится и къ плевритическимъ экссудатамъ; ихъ количество только всегда значительно меньше. Жидкости изъ hydrocele и кистъ яичника считаются особенно цѣнными для нѣкоторыхъ микробовъ (*гомококкъ* etc.).

Получаются все эти выпотныя жидкости прямо во время пункций, дѣлаемыхъ съ лечебною цѣлью стерильными троакарами, и собираются непосредственно въ стерильныя бутылки, колбы и т. д. Затѣмъ съ ними поступаютъ различно.

Или консервируютъ (асептично, resp. съ хлороформомъ) и употребляютъ по мѣрѣ надобности, отсасывая потребное количество стерильными пипетками; или же разливаютъ по пробиркамъ и поступаютъ какъ съ сывороткой; впрочемъ, свертываются такіе выпоты гораздо труднѣе, такъ что лучше ими пользоваться въ жидкомъ видѣ—*per se* или въ смѣшеніи съ другими средами.

Изъ другихъ жидкостей организма особеннымъ предпочтеніемъ пользуется молоко, б. ч. коровье, хотя, конечно, можно брать его и отъ другихъ животныхъ (также и женское молоко).

Свѣжее молоко сперва кипятится недолго на голомъ огнѣ, охлаждается, сверху снимается пѣнка; затѣмъ его разливаютъ по пробиркамъ и стерилизуютъ дробно въ Косх'овскомъ аппаратѣ—три дня по 15 минутъ. Стерилизація въ автоклавѣ дѣлаетъ молоко красноватымъ отъ карамелизаціи сахара и неудобнымъ для культуръ по той же причинѣ. Такъ какъ молоко можетъ содержать въ себѣ очень стойкія споры (съ кожи, волосъ, корма животныхъ), его необходимо провѣрить на стерильность двухъ-трехдневной выдержкой въ термостатѣ—свернувшіяся пробирки удалить.

Иногда употребляютъ одну только молочную сыворотку, которая получается послѣ удаленія свернувшагося казеина.

Къ подогрѣтому до  $40^{\circ}$  молоку добавляютъ Labferment при помѣшиваніи, пока не наступитъ полного свертыванія; затѣмъ даютъ отстояться, отфильтровываютъ чистую сыворотку, разливаютъ по пробиркамъ и стерилизуютъ, какъ цѣльное молоко.

Желчь вошла въ употребленіе сравнительно недавно, со времени новѣйшихъ изысканій по эпидемиологіи брюшного тифа; примѣняютъ обыкновенно бычачью желчь.

Существуетъ нѣсколько способовъ приготовленія желчи, какъ среды.

1. По Kayser'y, нормальная свѣжая бычачья желчь, доставленная съ бойни въ желчномъ пузырьѣ, фильтруется въ большую стерильную колбу, разливается по пробиркамъ и стерилизуется двукратнымъ кипяченіемъ въ водяной банѣ, или 10 мин. при  $110^{\circ}\text{C}$ .

2. По Congrad'i, къ свѣжей не фильтрованной желчи нужно добавить по 10% пептона и глицерина, кипятить 2 часа въ Косх'овскомъ аппаратѣ до разлики, затѣмъ разлить по пробиркамъ и снова  $\frac{1}{2}$  часа кипятить.

3. По Weil'ю, желчь уплотняется добавленіемъ агара (см. ниже).

Моча для разводовъ микробовъ удобна лишь тогда, когда содержитъ бѣлокъ; ее добываютъ асептично, промывъ наружное отверстіе мочеиспускательнаго канала стерильной водою; первую струю заставляютъ спустить мимо, а вторую собираютъ въ стерилизованную посуду и разливаютъ по стерильнымъ пробиркамъ.

Стекловидная влага передней глазной камеры (*humor aqueus*), которая была въ большомъ ходу во времена Pasteur'a, теперь совершенно вышла изъ употребленія.

Также рѣдко употребляютъ разные паренхиматозныя органы (отъ животныхъ и человѣка), хотя многія бактеріи даютъ на средахъ изъ нихъ довольно характерный ростъ.

Органы добываются по вскрытіи только что умершаго нормальнаго животнаго совершенно асептично и примѣняются либо цѣльными (разложенными въ чашки), либо порѣзанными на кусочки, либо въ измельченномъ видѣ—кашица. Чаще другихъ пользуются печенью, мозгомъ, иногда легкими и кишечникомъ.

Птичьи яйца служатъ хорошей питательной средой, особенно для анаэробныхъ видовъ.

Употребляютъ ихъ въ различныхъ модификаціяхъ.

1. Цѣльныя яйца, по Hürre, тщательно обмываются мыльной водою 5%-нымъ воднымъ растворомъ сулемы и стерильной водою; въ остромъ концѣ прокаленной острой иглой дѣлаютъ маленькое отверстіе, черезъ которое вдуваютъ прививной матеріалъ, закладываютъ обезжированной бумажкой и заливаютъ коллодіемъ.

2. По Wesener'y, яйца сильно встряхиваютъ для смѣшенія бѣлка съ желткомъ, варятъ въ горячей водѣ, обмываютъ снаружи (какъ выше), очищаютъ отъ скорлупы и, нарэзавъ на куски, раскладываютъ по пробиркамъ.

3. Можно также, отдѣливъ другъ отъ друга бѣлокъ и желтокъ, использовать каждую часть въ сыромъ и вареномъ видѣ и въ смѣшеніи съ другими средами.



Изъ всевозможныхъ естественныхъ растительныхъ средъ наибольшее распространение получилъ картофель, употребляемый въ настоящее время исключительно въ видѣ кусковъ.

Лучшій сортъ картофеля (т. наз. царскій) тщательно промывается подъ водопроводнымъ краномъ щеткой, очищается быстро отъ шелухи, причемъ необходимо вырѣзать все „глазки“; цѣльные картофелины бросаютъ въ глубокую чашку съ

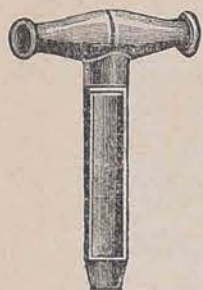


Рис. 89. Пробой.



Рис. 90.—Пробирка Roux.

1% -ной содой, гдѣ вымачиваютъ  $\frac{1}{2}$ —1 часъ. Затѣмъ по длиннику картофелины пробоемъ (рис. 89) вырѣзаютъ цилиндръ, разрѣзаютъ вкось ножомъ, раскладываютъ въ пробирки Roux съ перехватомъ (рис. 90) и стерилизуютъ три дня по  $\frac{1}{2}$  часа.

Со всякими другими овощами и плодами поступаютъ точно такъ же.

Исходнымъ началомъ для всѣхъ искусственныхъ питательныхъ

субстратовъ служитъ мясная настой, т. е. вытяжка изъ мышцъ любого животного помощью обыкновенной воды. Въ эту вытяжку, конечно, переходятъ только минеральныя составныя части, бѣлки же при стерилизации жаромъ выпадаютъ, почему ихъ приходится добавлять вновь въ видѣ растворимаго бѣлка—пептона—отсюда названіе для всѣхъ искусственныхъ питательныхъ средъ—мясопептонныя (сокращенно „МП“). Затѣмъ, памятуя о вышеприведенныхъ свойствахъ идеальной питательной среды, мы, при изготовленіи ихъ, должны озаботиться прозрачностью, щелочностью и стерильностью.

Мясная вытяжка, такимъ образомъ подготовленная, носитъ названіе мясопептоннаго бульона (МПБ); техника приготовления заключается въ слѣдующемъ:

а) Мясо, освобожденное отъ костей, жилъ и жира, измельчается на котлетной машинкѣ, взвѣшивается, наливается двойнымъ количествомъ воды и оставляется на сутки въ комнатѣ.

б) Жидкость (мясо-краснаго цвѣта, мутная) сливается, а остатокъ выжимается черезъ полотно руками или прессомъ.

в) Мясной настой этотъ кипятится 1 часъ на водяной банѣ (или въ Коси'овскомъ аппаратѣ), фильтруется черезъ двойной фильтръ и долиняется водою до прежняго объема.

г) Къ полученной такимъ образомъ мясной водѣ добавляютъ 1% пептона и  $\frac{1}{2}$ % хлористаго натра—по вѣсу; размѣшиваютъ и растворяютъ при подогреваніи на водяной банѣ.

е) Готовый МПБ нейтрализуется (resp. подщелачивается до желаемой степени вѣдкой щелочью (25%) или содой и вновь кипятится  $\frac{3}{4}$  часа.

ф) Фильтрованіе, разливка по пробиркамъ и окончательная стерилизация.

Эта несложная, въ общемъ, процедура требуетъ, однако же, соблюденія массы мелкихъ предосторожностей, излагаемыхъ ниже.

а) Происхожденіе мяса можетъ быть самымъ разнообразнымъ: говядина, телятина (самые питательные бульоны), конина (самый дешевый сортъ, не всегда дающій удовлетворительныя среды); изрѣдка употребляютъ птичье мясо (куриный бульонъ), мясо рыбъ (для фосфоресцирующихъ бактерий, напр.) и даже человѣка (отъ труповъ не заразныхъ). Въмѣсто мяса можно пользоваться Liebig'овскимъ мяснымъ экстрактомъ; его берутъ 5 граммовъ на 1 литръ воды. Для специальныхъ цѣлей употребляютъ также разные внутренніе органы (печень, легкія, мозгъ, *gl. thymus* и т. д.), причемъ бульонъ изъ нихъ готовится по обычнымъ правиламъ. Въмѣсто того, чтобы получать мясную воду настаиваніемъ въ теченіе сутокъ, можно мясо сразу кипятить въ водѣ, но долго—3-4 часа, а дальше по предыдущему.

д) Пептонъ слѣдуетъ брать лучшаго качества: *Pepton siccum pur. Witte* или *Charoteaux* (французскій); взаменъ пептона для специальныхъ цѣлей прибавляютъ иногда къ бульону иные растворимые бѣлки—нутрозу, казеинъ, альбумозу, *Nährstoff-Heyden* и др.—б. ч. въ тѣхъ же пропорціяхъ; можно и самому добывать пептонъ изъ свиныхъ желудковъ (по *Martin'y*—для дифтеріи). Отвѣшенныя количества пептона и NaCl смѣшиваются сперва на бумагѣ и высынаются въ заранѣе подогрѣтый бульонъ—раствореніе идетъ лучше.

е) Нейтрализуютъ бульонъ еще въ горячемъ состояніи, причемъ индикаторомъ служатъ лакмусовая бумажка, лакмусовая настойка или растворъ феноль-фталеина. Послѣ нейтрализаціи необходимо добавить еще столько щелочи (лучше вѣдкой, тогда какъ до нейтральнаго пункта рекомендуется доводить МПБ нормальнымъ растворомъ соды), пока синіяя лакмусовая бумажка еще болѣе не посинѣетъ; при феноль-фталеинѣ выгоднѣе раньше протитровать небольшое количество (5—10 к. с.) бульона и затѣмъ вычислить, сколько щелочи нужно прибавить во всю массу жидкости для достиженія  $\frac{2}{3}$  „*Phenolphthaleinpunkt'a*“, т. е. момента перваго его покраснѣнія. Если бульонъ оказывается слишкомъ перещелоченнымъ, реакцію исправляютъ фосфорной кислотой.

ф) Если послѣ окончательной фильтраціи МПБ оказывается все еще мутнымъ, то его просвѣтляютъ или прибавленіемъ одного-двухъ куриныхъ бѣлковъ съ послѣдующимъ кипяченіемъ, или слегка подкисляютъ (при сильно щелочной реакціи выпадаютъ фосфаты, дающіе упорную муть); упорно появляющаяся при стерилизаціи муть можно устранить энергичнымъ кипяченіемъ съ инфузальной землей либо съ клочками фильтровальной бумаги.

Въ случаѣ необходимости, передъ послѣдней варкой къ бульону добавляють: глицеринъ (4—6%), различные углеводы (1—3%) и др. ингредиенты.

Введеніе плотныхъ питательныхъ средъ въ бактериологическую методику *R. Koch'*омъ (въ 1882 году) составило эпоху въ исторіи нашей науки главнымъ образомъ потому, что съ ихъ помощью удалось выработать простѣйшій способъ выдѣленія чистыхъ культуръ микробовъ, о чемъ будетъ сказано нѣсколько дальше.

Въ самомъ дѣлѣ, эти среды соединяютъ въ себѣ все преимущества МПБ (его питательность, прозрачность и пр.) съ новымъ свойствомъ—плотностью, тѣмъ болѣе цѣннымъ, что онѣ могутъ расплавляться при подогреваніи и вновь застывать при комнатной температурѣ. Получаются твердыя искусственныя питательныя среды непосредственно изъ бульона добавленіемъ къ нему желатинны или агара.

Мясопептонная желатина (МПЖ), слѣдовательно, есть не что иное, какъ бульонъ, оплотненный добавленіемъ кусковъ желатины, которой берется 10% (зимою)—15% (въ теплое время года).

Техника слагается изъ слѣдующихъ моментовъ.

1. Отвѣшенное количество желатины (*Gelatina albissima*) разрѣзается ножницами на кусочки и всыпается или въ готовый уже бульонъ, или же только въ стадию мясной воды.

2. Подогрѣваютъ все на водяной банѣ до 60—70°, помѣшивая,—до растворенія.

3. Въ случаѣ мясной воды провариваютъ вмѣстѣ съ пептономъ и солью.

4. Во всякомъ случаѣ вновь устанавливаютъ слабо-щелочную реакцію, такъ какъ желатина сама по себѣ реагируетъ кисло.

5. Охладивъ до 50°, прибавляютъ куриный бѣлокъ и еще разъ варятъ 15 минутъ.

6. Фильтруютъ быстро черезъ т. наз. горячую Плантамуровскую воронку. (рис. 91).

7. Разливаютъ по пробиркамъ.

8. Стерилизуютъ 3 дня подрядъ по 15 мин. въ Кос'овскомъ аппаратѣ съ обязательнымъ послѣ каждого раза погруженіемъ въ холодную воду; или же въ автоклавѣ 10 мин. при 110°—иначе МПЖ перестаетъ застывать.

МПЖ плавится уже при 25°C, а застываетъ при t° ниже 20°. Къ ней такъ же, какъ и МПА, могутъ быть подмѣшаны различныя вещества: глицеринъ, сахаръ, краски и т. д.

Если къ бульону для оплотненія добавляются особыя водоросли *Agar-Agar*, вывозимыя изъ Индіи и введенныя въ бактериологическую технику Ангелиной Hesse, то получается новая твердая среда—Агаръ Мясо-Пептонный (МПА).

МПА отличается отъ желатины прежде всего тѣмъ, что плавится только при 98° С и вновь уплотняется уже немного выше, чѣмъ при 40° С.

Способъ приготовления МПА, въ общемъ, тотъ же: его растворяютъ (обычно 1½%, иногда 3% и 4%) въ МПБ или въ мясной водѣ, фильтруютъ, разливаютъ, стерилизуютъ. Но, въ виду нѣкоторыхъ его свойствъ, техника варки агара отличается особой сложностью; именно составляетъ затрудненіе фильтрація.

*Agar-agar* продается въ видѣ высушенныхъ длинныхъ кусковъ—сухія водоросли—либо измельченнымъ въ порошокъ—послѣдній удобнѣе, хотя дороже (*Ag. pulverat.*). Работая съ водорослями, полезно наканунѣ положить отвѣшенное ихъ количество на сутки для разбуханія въ воду, слегка подкисленную  $HCl$ , а передъ употребленіемъ тщательно отмывать подъ краномъ до исчезновенія кислой реакціи. Растворяется агаръ въ МПБ очень медленно, почему удобнѣе добавлять его къ мясной водѣ раньше всѣхъ другихъ ингредиентов и продолжительное время (часа 3) кипятить или даже грѣть цѣлый часъ въ автоклавѣ при

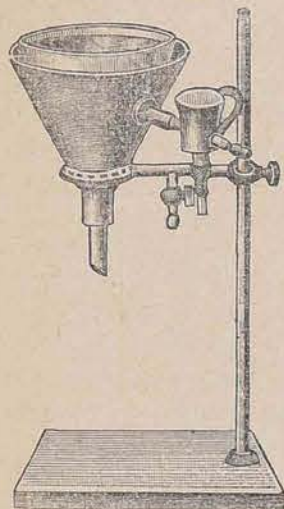


Рис. 91.—Плантамуровская воронка.

2 атм. Реакція самого агара нейтральная, такъ что особыхъ подщелачиваній не требуется. Фильтрація МПА самая длительная и неприятная изъ всѣхъ бактериологическихъ процедуръ. Черезъ бумагу онъ вообще почти не проходитъ, почему приходится пользоваться ватой или пескомъ. Нагрѣвательная воронка также мало помогаетъ. Поэтому какъ разъ для фильтраціи агара предложено много особыхъ способовъ.

1. Предварительная стерилизація въ автоклавѣ—тогда фильтрація ускоряется.

2. Фильтрація (черезъ вату) въ Кос'овскомъ аппаратѣ или опять-таки въ автоклавѣ.

3. Фильтрація подъ давленіемъ въ специальныхъ аппаратахъ, изъ которыхъ проще всего приборъ д-ра А. И. Синева, гдѣ дѣйствуетъ собственное давленіе столба жидкости.

4. Лучше всѣхъ другихъ аппаратъ *Drigalski'aro* (рис. 92), въ которомъ очень быстро фильтруется даже очень плотный 3%-ный агаръ. МПА варится 3 часа въ нижнемъ отдѣлѣ и одновременно уплотняется толстый слой и обезжиренной ваты; потомъ вмѣсто *U* подтавливается *O*, агаръ вливается въ *F* и проходитъ сквозь вату въ 10 минутъ прозрачнымъ.

5. Можно обойтись и безъ фильтраціи: агару даютъ медленно остыть въ большомъ коническомъ бокалѣ, всѣ загрязненія осѣдаютъ внизъ, и потомъ, вытряхнувъ плотный конусъ агара, отрѣзываютъ его верхушку, остальное расплавляютъ и разливаютъ.

Для того, чтобы агаръ не скользилъ по внутренней поверхности пробирки, его дѣлаютъ болѣе клейкимъ, прибавляя 2% желатины или 1% гумми-арабика.

При разливкѣ МПА необходимо помнить также, что онъ легко застываетъ; поэтому разливаютъ изъ воронки съ гуттаперчевымъ отводомъ, которую нагрѣваютъ въ тучке-паровомъ аппаратѣ вмѣстѣ съ агаромъ; подливаютъ въ воронку агаръ небольшими порціями, держа всю массу въ горячемъ аппаратѣ. Разливать нужно, оберегаясь залить край пробирки—иначе ватная пробка очень плотно приставетъ (то же и при всѣхъ другихъ средахъ).

Окончательная стерилизація агара производится въ автоклавѣ при 115°C, послѣ чего часть пробирокъ застуживается (въ комнатной t°) въ вертикальномъ положеніи—прямой агаръ, часть—въ наклонномъ: пробирки раскладываются на положенную на столъ стеклянную, резиновую трубку такъ, чтобы слой среды не доходилъ до пробки на два пальца—косой агаръ. Такъ же поступаютъ и съ желатиной.

Изъ косого агара при застываніи выжимается немного чистой конденсационной жидкости. Прозрачностью агаръ нѣсколько уступаетъ желатинѣ, опалесцируетъ, но не долженъ быть мутнымъ. Всякія примѣси къ МПА (глицеринъ, углеводы, краски и пр.) дѣлаются обыкновенно до разливки, причемъ нужно еще разъ проварить среду.

Бѣлковыя вещества (сырочка, выпоты, кровь) прибавляются уже послѣ стерилизаціи въ пробиркахъ: агаръ охлаждаютъ до 45° и быстро (и асептично!) смѣшиваютъ съ подогрѣтой до этой же t° другою средою въ соответственныхъ отношеніяхъ.

Искусственныя среды растительнаго происхожденія, въ общемъ, по приготовленію сходны съ только что описанными.



Рис. 92.—Аппаратъ *Drigalski'aro*.

Настои дѣлаются по типу бульона, но воды берутъ меньше и не добавляют ни соли, ни пептона.

Отвары (100,0 фруктовъ на  $\frac{1}{2}$  литра воды) кипятятъ часъ, фильтруютъ и т. д. Можно ихъ также оплотнять желатиной, агаромъ.

Для получения хлѣбной мезги мякишъ хлѣба (чернаго, бѣлаго) высушивается, растирается въ порошокъ, раскладывается въ колбочки по 25—50 граммъ, обливается 15—30 к. с. воды, стерилизуется.

Картофель и т. п. измельчается на теркѣ и варится съ водою.

Пивное сусло играетъ роль бульона (но безъ пептона!).

Имѣя въ своемъ распоряженіи обширный ассортиментъ питательныхъ средъ, изготовленныхъ по приведеннымъ выше прописямъ, мы пользуемся ими для искусственнаго выращивания микроорганизмовъ.

Первое условіе, необходимое для этого,—внесение или попаданіе микробовъ внутрь или на поверхность любой среды. Во избѣжаніе всевозможныхъ нежелательныхъ случайностей въ видѣ попаданія постороннихъ микробовъ изъ воздуха и съ различныхъ предметовъ, слѣдуетъ придерживаться специальной **техники посѣвовъ**, которая заключается въ слѣдующемъ.

Пробирку, предназначенную для засѣванія, берутъ въ лѣвую руку въ обычномъ положеніи, уже описанномъ выше; \*) платиновую проволочку прокалываютъ на огнѣ и, открывъ пробирку (ватная пробка помѣщается либо между пальцами лѣвой руки, либо держится правой), сейчасъ же погружаютъ въ среду платину для охлаждения; вслѣдъ за тѣмъ проволокой прикасаются къ посѣвному материалу и, захвативъ крошечную частичку его, вносятъ въ среду; фламбированная пробка снова вкладывается въ пробирку; проволока обезпложивается вторичнымъ прокалываніемъ и ставится (но не кладется!) вертикально въ штативъ.

При зараженіи твердой питательной среды различаютъ т. наз. посѣвъ „уколомъ“ и „штрихомъ“.

Первый производится въ желатину или агаръ, застывшіе въ прямомъ положеніи: проволочка съ посѣвнымъ материаломъ на концѣ втыкается въ колонку питательной среды перпендикулярно поверхности и до самого дна (пробирку удобно держать тогда отвѣсно, отверстиемъ книзу).

Посѣвъ штрихомъ дѣлается на поверхность косо застывшей среды. При чемъ зараженной проволокой (лучше петлей!) входятъ въ конденсаціонную жидкость и быстро проводятъ черту по ровной поверхности; иногда материалъ растирается по всей площади среды или даже втирается въ ея толщу, какъ при засѣвахъ нѣкоторыхъ бактерий на сыворотку, на картофель. Можно также петлей сдѣлать на средѣ зигзаги—посѣвъ „змѣйкой“, „волнистый“.

Но, при указанномъ сейчасъ способѣ посѣвовъ, мы получаемъ разводку интересующаго насъ въ настоящій моментъ микроорганизма

\*) См. технику „висячей капли“ и приготовленія микроскоп. препаратовъ.

въ непримѣномъ видѣ лишь въ томъ случаѣ, когда въ посѣвномъ материалѣ, помимо него, иныхъ бактерий не имѣется.

Практически подобный случай встрѣчается довольно часто при работѣ со всякими патологическими продуктами, добываемыми асептично и въ стерильную посуду (кровь, гной, выпоты, кусочки органовъ и тканей и т. п.)—тогда, дѣйствительно, единственный патогенный возбудитель наносится при посѣвѣ съ частицей материала на среду и безпрепятственно развивается тамъ въ видѣ т. наз. „чистой разводки“ со всеми свойствами, характерными для данного микроба и среды.

Но еще болѣе часто, разумѣется, бываетъ и обратное, т. е. въ одномъ материалѣ содержится множество отдѣльных микробныхъ разновидностей въ силу, напр., множественной инфекции или самого свойства материала (мокрота, калъ, или вода, почва и пр. и пр.).

Понятно, что въ такомъ случаѣ предложенная техника не достигаетъ цѣли: нанося одновременно на среду (resp. внося въ жидкость) нѣсколько видовъ, мы или получимъ смѣшанный ростъ ихъ всѣхъ, или разрастаніе однихъ бактерий на счетъ другихъ—словомъ, не будетъ того, что называется „чистой“ разводкой.

Между тѣмъ, неизбѣжная потребность именно въ чистыхъ, непримѣсныхъ культурахъ естественнымъ образомъ вытекаетъ изъ того, что уже было сказано раньше по поводу искусственнаго разведенія микробовъ вообще. Всякія наблюденія и опыты по физиологіи микробовъ стали на твердую почву лишь послѣ того, какъ была открыта и усовершенствована **техника выдѣленія чистыхъ культуръ**.

Въ основу способа изолированія чистыхъ культуръ легли двѣ идеи—разжиженія исходнаго материала, содержащаго микробы, и пользованія плотными питательными средами.

Въ самомъ дѣлѣ, обильно разжижая прибавленіемъ любой индифферентной (и стерильной!) жидкости микробную смѣсь, мы доводимъ количество бактерий въ единицѣ объема до желаемого *minimum'a*—въ извѣстный моментъ до одного индивидуума, который, послѣ перенесенія въ свѣжую питательную среду, все равно—жидкую или плотную, дастъ тамъ поколѣніе одного вида.

Этотъ принципъ разжиженія былъ широко использованъ первыми пионерами нарождавшейся бактериологіи и прежде всего самимъ Pasteur'омъ, и самъ по себѣ даетъ уже превосходные результаты. Однако, введенныя Koch'омъ плотныя среды дополняютъ его самымъ существеннымъ образомъ, во 1-хъ, значительно упрощая технику, а во 2-хъ, предоставляя возможность навѣрняка всегда располагать чистой культурой всякаго микроба, лишь бы онъ способенъ былъ къ произрастанію внѣ организма, въ то время какъ одинъ методъ разжиженія самъ по себѣ зависитъ отъ многихъ случайностей.

Значеніе плотныхъ питательныхъ средъ для описываемаго способа состоитъ въ томъ, что попавшіе (resp. нанесенные) на нихъ микробы при размноженіи образуютъ т. наз. колоніи—скопленія массы микробныхъ тѣлъ, какъ потомства одной микробной клѣтки. При достаточномъ разстояніи между сосѣдними колоніями, очень легко произвести отвивку частицы одной изъ нихъ на свѣжую среду и такимъ путемъ получить чистую разводку.

Кромѣ того, работая по методу Кош'а, мы получаемъ возможность по внѣшнимъ признакамъ колоній (величина, цвѣтъ, характеръ и т. д.) опредѣлить, съ какимъ микробнымъ видомъ имѣетъ дѣло, а также сосчитываніемъ колоній опредѣлить количество микроорганизмовъ въ объемной единицѣ изслѣдуемаго объекта.

Выяснивъ, такимъ образомъ, руководящіе принципы изоляціи чистыхъ культуръ, перейдемъ къ ознакомленію съ практикой дѣла.

Въ настоящее время старый способъ Pasteur'a (разжиженіе само по себѣ уже никѣмъ не употребляется—пользуются только его идеей въ связи съ Кош'овскимъ усовершенствованіемъ. Но и Кош'овскій методъ въ его первоначальномъ видѣ (т. наз. „разливка на пластинки“) также всеми оставленъ и замѣненъ лучшими.

Современный способъ заключается въ слѣдующемъ:

1. Нѣсколько пробирокъ (3—6) плотной питательной среды (МПЖ, МПА во всякихъ модификаціяхъ) расплавляются въ горячей водѣ и охлаждаются до  $t^{\circ}$  около  $45^{\circ}$  С.

2. Одна изъ нихъ заражается небольшой частицей (на платиновой петлѣ) микробной смѣси, которая покачиваніемъ и легкими встряхиваніями распределяется равномерно.

3. Изъ первой зараженной пробирки („оригиналъ“ по Кош'у) переносится нѣсколько (3—5) петель въ другую, гдѣ распределяется точно такимъ же образомъ („1-е разведеніе“).

4. Изъ второй зараженной послѣдовательно тѣмъ же порядкомъ заражается третья (въ нее вдвое больше петель) и т. д., если нужно.

5. Содержимое каждой пробирки, при соблюденіи идеальной асептики, выливается на дно стерилизованной стеклянной двойной плоской чашки (рис. 93) (такъ назыв. чашки Petri, табакерки Гейденрейха, коробки Роух—ихъ имѣется нѣсколько типовъ).

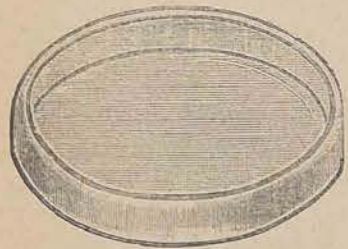


Рис. 93.—Чашка Petri.

6. Прикрытыя чашки помѣщаются сперва на особый холодильникъ для быстрого застыванія среды, а затѣмъ въ термостатъ.

Къ этому ряду техническихъ замѣчаній:

ad. 1. Желатину лучше всего расплавлять въ термостатѣ при  $37^{\circ}$ , такъ какъ кипяченіе въ водѣ можетъ повредить ея способности застывать. Агаръ можно кипятить.

ad. 2. При зараженіи „оригинала“ обѣ пробирки рядомъ берутъ въ обычную позицію въ лѣвую руку (рис. 94), вынимаютъ пробки и вставляютъ ихъ между свободными пальцами этой же руки; въ правой держатъ платиновую петлю. Захвативъ частицу матеріала, ее оставляютъ на стѣнкѣ „оригинала“ внутри, надъ самой средой, прокалываютъ платину и ставятъ ее на мѣсто, а пробирки вновь затыкаютъ пробками, фламбируя края ихъ на огнѣ. Равномерное распределеніе матеріала нужно производить только легкимъ покачиваніемъ, не взбалтывая (иначе получается много воздушныхъ пузырей, мѣшающихъ впоследствии при изслѣдованіи колоній) и не смачивая ватной пробки.

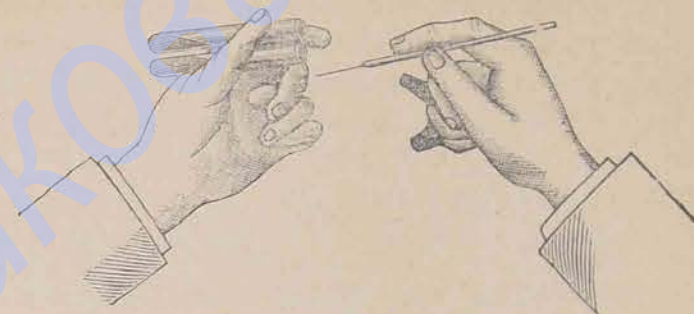


Рис. 94.—Зараженіе пробирокъ.

ad. 3 и 4. Приготовивъ 1-е разведеніе, „оригиналъ“ или тотчасъ же выливаютъ на чашку, или же помѣщаютъ на время обратно въ теплую ( $45^{\circ}$ ) воду, чтобы среда не застыла. То же дѣлаютъ и съ 1-мъ разведеніемъ, пока размѣшивается матеріалъ во 2-мъ и т. д. Во избѣжаніе смѣшенія пробирокъ, принято отмѣчать ихъ, свернувши изъ частицы ватной пробки „хвостикъ“; „оригиналъ“ отмѣчается однимъ хвостикомъ, 1-е разведеніе—двумя и т. д. Вообще, работать нужно очень быстро, особенно съ агаромъ, который затвердѣваетъ иногда уже въ рукахъ.

ad. 5. Передъ выливаніемъ на чашки каждая пробирка снова слегка встряхивается покачиваніемъ, пробка вынимается, края пробирки фламбируются, она прикрывается на нѣсколько секундъ до охлажденія крышкой чашечки, и затѣмъ содержимое выливается на дно чашки; пробирка опускается въ банку съ сулемой, а чашка, закрытая крышкой, осторожно наклоняется въ разныя стороны, чтобы среда покрыла всю площадь равномерно. На крышку наклеивается этикетка или дѣлается надпись жирными карандашами.

ad. 6. Холодильникъ нуженъ только для желатины; МПА быстро застываетъ и при комнатной температурѣ. Въ термостатъ можно ставить только агаровыя разливы, повернувъ чашки дномъ къверху, чтобы конденсаціонная вода стекала на крышку и не смывала бы выросшихъ колоній.

Описанный способъ разливокъ на чашки, помимо того, что нѣсколько кропотливъ, страдаетъ еще тѣмъ существеннымъ недостаткомъ, что колоніи микробовъ растутъ въ большинствѣ внутри самой среды. Правда, это именно и способствуетъ изоляціи, ибо при застываніи среды каждый отдѣльный микробъ окружается своего рода непроницаемой переборкой, создающей идеальную обособленность, но при этомъ возникаютъ практическія затрудненія для разматриванія колоній и отвивокъ изъ нихъ.

Въ силу этого Кош'овскій способъ разливокъ все болѣе вытѣняется т. наз. фракціонированнымъ поверхностнымъ изолированіемъ культуръ.

При этомъ посѣвъ производится, безъ предварительнаго разжиженія матеріала, непосредственно на поверхность среды, заранее вылитой и застуженной ровнымъ слоемъ въ чашкахъ Petri. Если платиновой петлей, инфицированной микробной массой, сдѣлать рядъ послѣдовательныхъ штриховъ по чашкѣ и затѣмъ перейти съ нею же (не погружая еще разъ въ исходный матеріалъ) на вторую—третью чашку, то получается механическое разрѣженіе микробовъ и на послѣднихъ штрихахъ вырастаютъ уже далеко другъ отъ друга отстоящія изолированныя колоніи.

Различныя модификаціи этого метода, предложенныя многими авторами, состоятъ въ томъ, что посѣвы дѣлаются въ пробиркахъ съ косо застывшей средой—нужно только брать большое число пробирокъ (до 10 и болѣе), что посѣвной матеріалъ раньше посѣва разбалтывается въ какой нибудь стерильной жидкости (водѣ, бульонѣ, физиологическомъ растворѣ), послѣ чего требуется меньше чашекъ и т. п. Наибольшее распространеніе получилъ способъ Conradi-Drigalski'аго, при которомъ посѣвной матеріалъ, нанесенный на чашку петлей либо пипеткой, размазывается по поверхности среды особымъ изогнутымъ стекляннымъ шпателемъ, чѣмъ достигается полная равномерность.

Выросшія на чашкахъ колоніи микробовъ, какъ поверхностныя, такъ и глубокія, могутъ быть изслѣдованы макроскопически, помощью лупы и со слабыми увеличеніями микроскопа. Очень часто уже невооруженнымъ глазомъ можно отличить извѣстныя колоніи по цѣлому ряду ихъ характерныхъ особенностей; разсматриваніе съ лупой еще болѣе помогаетъ этому. Но тонкія особенности структуры микробныхъ колоній распознаются только подъ микроскопомъ: чашка помѣщается (открытой, если предстоитъ т. наз. „выуживаніе“, или закрытой—дномъ къверху) на столикъ микроскопа и разсматривается съ очень слабыми системами объектива и съ сильнымъ окуляромъ. Кромѣ того, болѣе точной ориентировкѣ способствуетъ еще приготовленіе изъ намѣченной колоніи микроскопическаго препарата—мазка (Klatschpräparat'a), окрашеннаго и въ висячей капль.

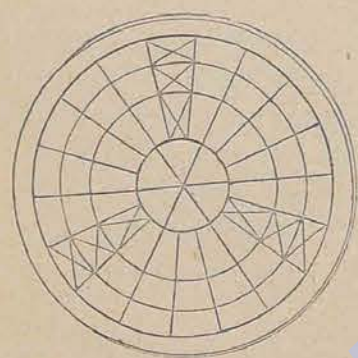


Рис. 95.—Камера Lafar'a.

Помимо дифференцировки выросшихъ колоній, можетъ встрѣтиться необходимость въ опредѣленіи общаго числа ихъ на чашкѣ Petri. Если для посѣва въ данную чашку пошло опредѣленное количество жидкости, то мы можемъ, подсчитавъ колоніи и принявъ въ расчетъ, что одна колонія развивается изъ одного микроба, рѣшить, сколько микроорганизмовъ содержится въ единицѣ объема.

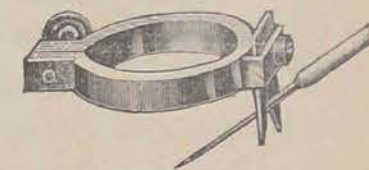
Подсчетъ колоній, выросшихъ на чашкѣ Petri, производится съ помощью т. наз. счетныхъ камеръ, изъ которыхъ наиболѣе употребительна Lafar'овская (рис. 95). Она представляетъ собою стеклянный кругъ, діаметромъ равный обыкновенной чашкѣ Petri, раздѣленный на секторы. Чашка укрѣпляется въ оправу счетчика Lafar'a неподвижно, дномъ къ

разграфленному кругу, и сосчитываніе колоній производится на всей чашкѣ или, при очень густомъ ростѣ, только на единичныхъ секторахъ, послѣ чего приходится умножать на соответственныя числа. Чтобы не ошибиться, рекомендуется пользоваться лупой; считать, какъ кровавые шарики, слѣва, сверху и въ серединѣ очерченной площадки; сосчитанную колонію мѣтить чернилами.

Все приемы, описанные до сихъ поръ, все еще, однако, не составляютъ выдѣленія чистой культуры: послѣдняя получается, если отвить частицу изолированно лежащей колоніи на пробирку со свѣжей питательной средой.

При рѣдко расположенныхъ на чашкѣ колоніяхъ это дѣлается очень легко: намѣтивъ одну колонію, почему-либо интересную для дальнѣйшаго изслѣдованія, ее обводятъ цвѣтнымъ карандашомъ и, приподнявъ крышку, стараются разрушить колонію кончикомъ платиновой проволоки, которымъ сейчасъ же дѣлаютъ пересѣвъ. При болѣе густомъ ростѣ это продѣлывается подъ контролемъ лупы или микроскопа съ слабымъ увеличеніемъ; въ послѣднемъ случаѣ открытая чашка помѣщается на столикъ микроскопа, интересующая изслѣдователя колонія подводится въ центръ поля зрѣнія, револьверъ отводится въ сторону и платиной прикасаются къ колоніи, глядя сбоку; одного взгляда въ микроскопъ (поставить объективъ на мѣсто!) послѣ этого достаточно, чтобы убѣдиться, взята ли та самая колонія.

Если колоніи расположены такъ тѣсно, что нѣтъ возможности точно и увѣренно манипулировать иглой, то можно съ успѣхомъ пользоваться простымъ приспособленіемъ Praussnitz'a, какъ точкой опоры для иглы (рис. 96), или же особымъ объектомъ съ гарпунномъ Unna.



Выдѣленныя такимъ способомъ культуры бактерий могутъ быть проверены на чистоту ихъ лучше всего вторичной разливкой на чашки, причемъ должны вырасти совершенно однородныя колоніи. Располагая безупречно чистой разводкой микроба, ее пересѣваютъ на всевозможныя питательныя среды, причемъ выступаютъ различныя особенности роста, позволяющіе по совокупности признаковъ точно опредѣлить, съ какимъ именно микроорганизмомъ имѣется дѣло.

Для успѣшнаго выращиванія культуръ патогенныхъ микробовъ необходима надлежащая температура (около 37° C), доставляемая специальными термостатами.

Термостатъ представляется въ видѣ большей или меньшей величины четырехугольнаго ящика, металлическаго, снаружи обложеннаго деревомъ, линолеумомъ, азбестомъ, либо другимъ плохимъ проводникомъ тепла. Ящикъ имѣетъ двойныя стѣнки и дно, пространство между которыми наполняется водою; внутренность раздѣлена полочками; дверцы также двойныя, внутренняя—б. ч. стеклянная; верхняя стѣнка снабжена отверстиями: для терморегулятора, для гра-

дусника (даже двухъ—одинъ въ водѣ, другой въ воздухѣ, внутри термостата), для вентиляціи (рис. 97, 98).

Такова общая схема, но отдѣльные типы аппаратовъ представляютъ много отличій другъ отъ друга.

Отапливаются термостаты различно: керосиномъ, газомъ, спиртомъ; также очень разнообразны и способы автоматической регуляціи тепла на одномъ уровнѣ: въ ходу б. ч. ртутные терморегуляторы (изъ сплошного столбика Hg или съ пространствомъ, заполненнымъ чувствительной газовой смѣсью—спиртъ съ эфиромъ,

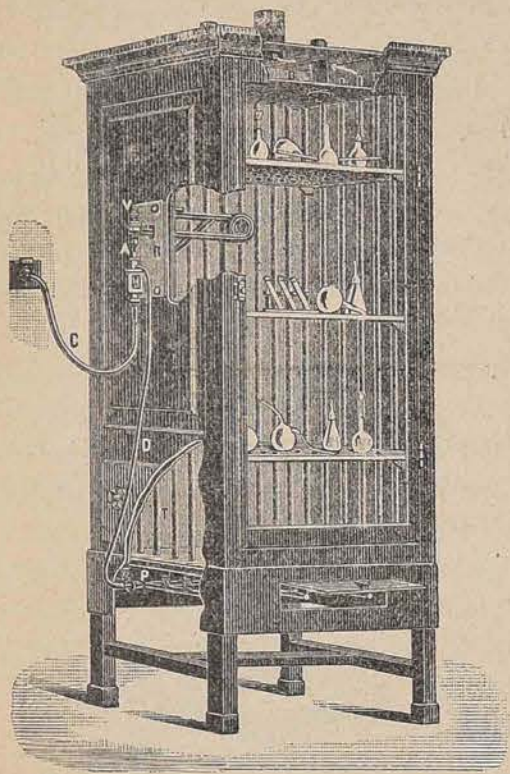


Рис. 97.—Термостатъ Roux.

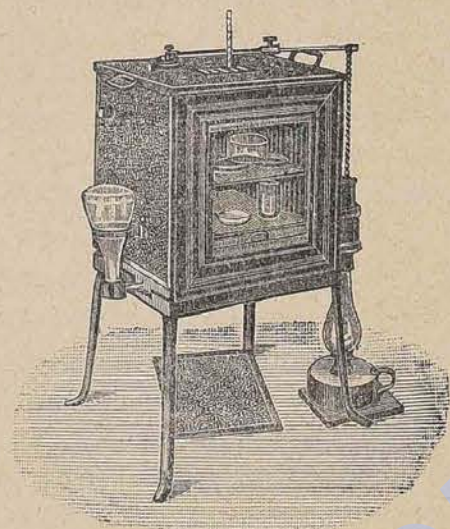


Рис. 98.—Термостатъ Sartorius'a.

этилъ-хлоридомъ и т. д.); термостаты съ керосиновой топкой хорошо регулируются механическими ареометрами, биметаллическими спиралями и т. п.; есть и электрическія установки.

Словомъ, благодаря слишкомъ большому разнообразію системъ и моделей, точнаго описанія термостатовъ здѣсь дать нельзя; можно только рекомендовать пользоваться исключительно аппаратами лучшихъ фирмъ: газовыми системы Roux отъ Wiesnegg'a и Adnet (Paris), Lautenschläger'a (Berlin), Огнянникова (Харьковъ); керосиновыми Sartorius'a (фирмы Hegershoff'a—Leipzig), Менцеля (Швабе въ Москвѣ).

Большіе бактериологическіе институты устраиваютъ обыкновенно цѣлыя термостатныя комнаты съ очень сложными отопленіемъ и регуляціей.

Для желатинныхъ разводовъ, которыхъ нельзя ставить въ обыкновенные термостаты приравливаютъ температуру къ 20—22°C, что достигается опять-таки специальными терморегуляторами. Также особые приспособленія устраиваются для культивировки термофиловъ (55—65°C).

Для культуръ **анаэробныхъ** микроорганизмовъ необходимо, конечно, создать специальныя условія, что достигается различными способами.

Среды для анаэробовъ—тѣ же, что и для аэробовъ, но слѣдуетъ къ нимъ добавлять легко редуцируемыя вещества: виноградный сахаръ (1—2%), муравьино-кислый натръ (0,3—0,5%), а также индикаторы, мѣняющіе цвѣтъ (resp. обезцвѣчивающіеся) при возстановленіи: индиго-сѣрно-кислый натръ (0,1%) или метиленовую синьку (нѣсколько капель насыщеннаго спиртнаго раствора на пробирку).

Техника посѣвовъ анаэробовъ ничѣмъ не отличается отъ обычной, но удобнѣе все таки сѣять въ глубину твердыхъ питательныхъ средъ, а еще лучше заражать среду въ расплавленномъ (и охлажденномъ до 42—45°) состояніи.

Способы полученія разводовъ анаэробовъ сводятся къ слѣдующему: 1) ростъ при свободномъ доступѣ воздуха (относительный анаэробіозъ); 2) прекращеніе доступа воздуха механическимъ путемъ; 3) удаление воздуха; 4) удаление кислорода.

1. Если пробирку съ высоко налитымъ (больше половины) бульономъ вскипятить для изгнанія воздуха и сейчасъ по охлажденіи засѣять анаэробной культурой, то на днѣ получится достаточный ростъ, такъ какъ туда безъ встряхиванія воздухъ не проникнетъ. То же самое хорошо удаётся съ посѣвами въ закрытомъ колѣнѣ U-образной бродильной трубки Einhorn'a.

2. Koch давно уже показалъ, что облигатные анаэробы отлично развиваются на чашкахъ, если на мѣсто будущей анаэробной колоніи наложить стерильную пластинку слюды и такимъ образомъ механически вытѣснить воздухъ и не дать ему проникнуть подъ плотно прилипшій слюдяной кусочекъ.

Послѣдующіе авторы предложили множество видоизмѣненій этого механическаго способа. Sanfelice замѣнилъ слюду стеклянной пластинкой, плотно придавливая ее къ средѣ и даже заливая по краямъ желатиной. Strong совѣтуетъ агаръ съ размѣшанными въ немъ анаэробами выливать на внутреннюю сторону крышки чашечки Petri и, когда онъ начнетъ остывать, надавить на него перевернутой вверхъ дномъ нижней чашкой (фламбировать на огнѣ)—немного отступая отъ краевъ получается идеальный анаэробіозъ. Та же идея еще раньше была осуществлена Schill'емъ и Magrmanн'омъ въ пробиркахъ: въ пробирку съ расплавленнымъ и засѣяннымъ (по охлажденіи до 40°) агаромъ вводятъ другую, меньшаго диаметра (конечно, стерилизованную и снаружи)—тогда агаръ вытѣсняется и распределяется тонкимъ слоемъ между стѣнками обѣихъ пробирокъ, свободные концы пробирокъ покрываются плотнымъ резиновымъ колпачкомъ.

Къ механическимъ способамъ относится также способъ Liborius'a—посѣвъ въ высокій слой агара послѣ основательнаго кипяченія его для изгнанія воздуха изнутри; колоніи анаэробовъ при этомъ развиваются, нѣсколько отступивъ отъ свободной поверхности среды.

Способъ Liborius'a можно еще усовершенствовать, наливая въ пробирку съ застывшей средой еще агара или же (имѣя дѣло съ жидкой, бульонной культурой)—слой жидкаго парафина, вазелина и т. п.

Vignal насасываетъ такой засѣянный агаръ (до охлажденія) въ длинную стеклянную трубку, которая тутъ же запаивается съ обоихъ концовъ; чтобы добыть анаэробную колонию, необходимо трубку разрѣзать алмазомъ (рис. 99).



Рис. 99.  
Трубка  
Vignal'a.

3. Удаленіе воздуха изъ сосудовъ, гдѣ развиваются анаэробы, достигается двумя путями: а) физическимъ—выкачиваніе, и б) химическимъ—вытѣсненіе.

а) Культуру соединяютъ съ любымъ воздушнымъ насосомъ или водоструйнымъ аппаратомъ, для чего отверстие пробирки (засунувъ поглубже ватную пробку) затыкаютъ гуттаперчевой пробкой съ стеклянной трубкой; снаружи обводятъ парафиномъ; по изгнаниіи воздуха, стеклянную трубочку запаиваютъ; самую культуру въ это время держать при 30—35°C, агаръ при 42°, чтобы не застылъ.

б) Вытѣсняется воздухъ какимъ-нибудь индифферентнымъ для бактерій газомъ—лучше всего водородомъ. Для этого пробирка съ засѣянной средой снабжается плотно пригнанной резиновой пробкой съ двумя трубками—одна доходитъ до дна (почти) пробирки, другая оканчивается подъ самой пробкой. Первая трубочка соединяется съ Кирр'овскимъ аппаратомъ, откуда идетъ промытый водородъ и вытѣсняетъ воздухъ. Въ томъ, что весь воздухъ замѣненъ газомъ, убѣждаются зажиганіемъ водорода у выходнаго отверстия. Тогда стеклянную трубку запаиваютъ въ порядкѣ обратнаго тока газа, пробку заливаютъ парафиномъ.

Для выдѣленія анаэробовъ разливами на чашкахъ водородная атмосфера создается въ специальныхъ аппаратахъ (Боткина см. рис. 35, стр. 28. Худя-

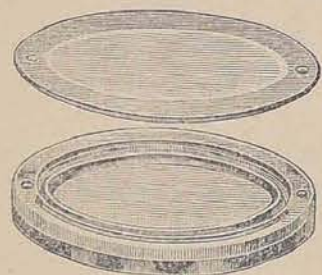


Рис. 100.—Чашка Габричевскаго.

кова), представляющихъ собою большой колоколь, укрепленный на подставкѣ; подъ колоколь на особыхъ этажеркахъ располагаются засѣянные чашки открытыми, и водородъ вводится черезъ особую трубку. Гораздо удобнѣе чашки специальныхъ образцовъ (Kitasato, Габричевскаго рис. 100, Кедровскаго), устроенныя такъ, что допускаютъ полный герметизмъ.

4. Кислородъ поглощается: а) химическимъ или б) биологическимъ способомъ; и въ томъ и въ другомъ случаѣ воздухъ самъ по себѣ остается.

а) Методъ поглощенія данъ Виснеромъ и состоитъ въ томъ, что водный растворъ (10%)-ный пирогаллола въ присутствіи КОН (15%) поглощаетъ кислородъ. Производится это поглощеніе въ большихъ пробиркахъ, куда предварительно опускается (на ниткѣ или ставится на особую подставку) обыкновенная пробирка съ культурой анаэроба; или же для этого употребляютъ специальные аппараты (очень хорошъ Омелянскаго—см. рис. 33, стр. 27). Очень простой способъ Wright-Burgi: ватная пробка втыкается поглубже въ пробирку, сверху вводится кусочекъ ваты, смоченный щелочнымъ растворомъ пирогаллола, и все затыкается резиновой пробкой.

б) Сущность биологическаго способа: кислородъ поглощается при жизнедѣятельности другихъ—аэробныхъ микробовъ или благодаря ферментативной

редукціи. Первый способъ представляетъ собою симбіозъ жидкихъ культуръ анаэроба съ облигатъ-аэробомъ, напр. съ *b. subtilis*, который образуетъ на поверхности пленку. Второй (Tagozzi-Wzosek'a) заключается въ томъ, что къ 19 cc. МПБ добавляють 1,0 измельченной картофели, или паренхиматозныхъ органовъ свѣже убитаго животнаго (печень, почка, мозгъ и пр.), все вмѣстѣ стерилизуютъ и сейчасъ по охлажденіи засѣваютъ анаэробной культурой\*).

Своеобразный способъ культивировки микробовъ представляютъ собою т. наз. разводки *in vivo*. Питательной средой здѣсь, какъ само названіе показываетъ, является животный организмъ, внутри котораго (въ естественныя полости—б. ч. въ брюшную) вводится посѣвной матеріалъ, защищаемый отъ рассасыванія, фагоцитоза и пр. тонкостѣннымъ мѣшочкомъ изъ коллодія, бузиновой сердцевины и т. п. матеріала.

Коллодійные мѣшочки, введенные въ бактериологическую технику И. И. Мечниковымъ, готовятся очень просто: пробирка обливается снаружи густымъ слоемъ коллодія (тройнаго), пока онъ не застынетъ сплошной массой, слегка надрѣзавъ сверху слой коллодія, его снимаютъ, выворачивая, какъ пальцы перчатки—получается длинный мѣшочекъ, который выдерживаетъ стерилизацію въ автоклавѣ, будучи погруженнымъ въ воду. Въ стерильный мѣшочекъ вводятъ взвѣшенный въ питательной жидкости матеріалъ, крѣпко затыкають отверстие шелковинкой и заливаютъ снова коллодіемъ. Сдѣлавъ животному лапаротомию, мѣшочекъ опускаютъ въ брюшную полость и зашиваютъ рану. Для освобожденія мѣшочка нужна новая операція; культура добывается проколомъ стѣнки мѣшочка иглой. Такъ—*in vivo*—были культивированы впервые микробы плевронеймоніи рогагого скота (ультрамикроскопическіе), *спироэты Schaudinn'a*. Мѣшочки изъ бузиновой сердцевины продаются готовыми у Lautenschläger'a (въ Берлинѣ)\*\*).

## Литература:

Литература приведена въ концѣ XVIII-ой главы.

\* См. стр. 26—28.

\*\* О такъ наз. культурахъ *in situ* (воздушныя культуры) см. т. II-ой, главу о патогенныхъ грибахъ и дрожжахъ Л. С. Богрова и Е. И. Марциновскаго.

## ГЛАВА XVIII.

## Прививка животнымъ.

О. И. Бронштейнъ.

Опыты на животныхъ составляютъ высшую ступень бактериологической методики.

Зараженіе животного—часто единственный способъ для рѣшенія вопроса о патогенности микроорганизма, выдѣленнаго нами въ чистой культурѣ, равно какъ и для выясненія специфичности его, какъ возбудителя известнаго патологическаго процесса. Тутъ же обыкновенно опредѣляется и степень вирулентности культуры, для чего существуетъ даже особо выработанная дозировка. Кромѣ того, зачастую только прививкой восприимчивому животному можно установить наличность микроба въ соответствующемъ матеріалѣ—это своего рода культура *in vivo* (особенно практикуется при туберкулезной инфекціи). И, наконецъ, разнообразныя явленія изъ обширной области невосприимчивости, понятнымъ образомъ, требуютъ неизмѣннаго контакта между микробомъ и животнымъ организмомъ.

При экспериментахъ на животныхъ огромное значеніе имѣютъ родъ животного, возрастъ, раса, часто даже масть (бѣлая животныя оказываются болѣе восприимчивыми ко многимъ болѣзнетворнымъ бактеріямъ) и особенно всевозможныя внѣшнія условія: питаніе (*resp.* голоданіе), температура (рѣзкія охлажденія и обратно), утомленіе и мн. др.

Особенно приходится считаться съ вліяніемъ способа введенія матеріала, свойствъ послѣдняго, дозировки и пр.

Не имѣя возможности входить въ разсмотрѣніе всѣхъ этихъ важныхъ побочныхъ обстоятельствъ, мы остановимся только на деталяхъ, имѣющихъ техническій интересъ.

Къ такимъ относится: выборъ животного, подготовка его и матеріала для прививки, техника самой прививки, дальнѣйшее веденіе зараженнаго животного, производство бактериологическаго вскрытія, уничтоженіе труповъ.

Перечень животныхъ, ставшихъ „опытными“ довольно великъ, такъ какъ въ кругъ лабораторныхъ животныхъ теперь входятъ и крупныя, а также съ успѣхомъ введены опыты на птицахъ, рыбахъ и даже насѣкомыхъ.

	Морская свинка.
	Кроликъ.
	Мышь . { Бѣлая. Сѣрая.
	Крыса (тоже).
	Собака (особенно молодыя животныя).
	Кошка (тоже).
	Свинья (тоже).
Млекопитающія животныя . . . . .	Рогатый скотъ { Коза. Корова. Баранъ.
	Лошадь (также осель и др.)
	Обезьяна.
	Человѣкъ и др.
Птицы . . . . .	Голубь. Курица. Воробей и др.
Холоднокровныя животныя . . . . .	Лягушка. Ужъ. Ящерица. Змѣя. Черепашка. Рыба и др.
Насѣкомыя . . . . .	Комары. Мухи. Клопы. Блохи. Личинки моли ( <i>Galleria melonella</i> ) и др.

Эту таблицу можно было бы значительно болѣе пополнить введеніемъ всевозможныхъ животныхъ разныхъ семействъ и группъ, ибо въ отдѣльныхъ работахъ можно найти указанія на эксперименты даже съ дикими звѣрями, а также рѣдкими земноводными (напр., опыты Мечникова съ крокодиломъ).

Матеріаломъ для зараженія животныхъ могутъ служить какъ разводки микроорганизмовъ, такъ и всевозможныя патологическіе продукты и вообще разные объекты.

Во всякомъ случаѣ, матеріалъ долженъ быть соответственнымъ образомъ подготовленъ для того, чтобы прививка могла быть произведена возможно быстрѣе и съ наибольшимъ удобствомъ и безопасностью для экспериментатора. Жидкія культуры употребляются въ естественномъ видѣ или по разведеніи индифферентной стерильной жидкостью, разводки на плотныхъ субстратахъ предварительно эмульгируются въ жидкости.



При опредѣленіи вирулентности бактерій большое значеніе имѣетъ дозировка прививаемой массы, для чего пользуются или сосчитываніемъ колоній изъ какой-нибудь объемной единицы культуры (посѣвъ на чашки передъ прививкой), т. наз. „нормальной“ платиновой петлей, захватывающей 2 миллиграмма по вѣсу жидкости, или измѣреніемъ высоты столба бактериальной массы, полученной центрофугированіемъ и т. д.

Всякаго рода патологическій матеріалъ готовится, смотря по его консистенціи и характеру, самыми различными способами: отстаиваніемъ, центрофугированіемъ или, обратно, взбалтываніемъ и встряхиваніемъ — при жидкостяхъ; растираніемъ, измельченіемъ въ ступкѣ или особыхъ аппаратахъ (*Broyeur Latapie*) — при работѣ съ твердыми веществами (органами и т. п.); для устранения очень крупныхъ частицъ, могущихъ повредить операции (засореніе шприца!) удобно взвѣшенные и размельченные объекты процеживаютъ черезъ такъ назыв. „шелковую“ металлическую сѣточку или сквозь нѣсколько слоевъ марли (сѣтку прокалываютъ, марлю обезпложиваютъ паромъ!); иногда куски органовъ вводятся животному цѣликомъ и т. д. и т. д. Словомъ, всегда приходится приспособлять технику, примѣняясь къ обстоятельствамъ.

Выборъ мѣста для прививки играетъ такую же важную роль, какъ и выборъ самаго животного, потому что отъ способа введенія матеріала очень часто зависитъ исходъ опыта, т. е. заразится животное или нѣтъ: здѣсь вліяетъ главнымъ образомъ мѣстный иммунитетъ или, обратно, предрасположеніе тканей и цѣлый рядъ другихъ условій сложнаго характера.

Чаще всего пользуются кожей всевозможныхъ участковъ тѣла животного, какъ наиболее доступнымъ и легкимъ способомъ зараженія; различаютъ здѣсь два пути: подкожный (матеріалъ вприскивается въ специально расширенный кармашекъ изъ подкожной клетчатки) и внутрикожный, когда матеріалъ только втирается въ цѣльный, слегка гиперэммированный эпидермисъ (последній предложенъ для чумы, примѣняется также при саль и др.).

Черезъ слизистыя оболочки производятъ зараженіе тоже простымъ втираніемъ, иногда послѣ прижиганія или легкаго соекабливанія (напр. зараженіе морскихъ свинокъ дифтеріей черезъ слизистую влагаллица по *Löffler's*; или еще инфицированіе животныхъ чумой черезъ слизистую носа — способъ *Базарова*).

Впрыскиванія непосредственно въ кровь представляютъ собою идеальный способъ инфекціи, примѣняемый, однако, по понятнымъ причинамъ не во всякомъ случаѣ; удобнѣе всего для этой цѣли краевая и центральная ушныя вены у кролика, бедренные сосуды у собакъ и свинокъ, яремная вена у лошадей и другихъ крупныхъ животныхъ. Также часто прибѣгаютъ къ внутриполостнымъ инъекціямъ — въ брюшину, въ плевру, изрѣдка въ спинно-мозговой каналъ (черезъ трепанацию или поясничныя проколы).

Впрыскиванія внутритканевыя (интрамускулярныя) и внутриорганныя (въ глазъ, мозгъ, яичко, легкія, сердце и пр.) производятся рѣдко и только для специальныхъ цѣлей.

То же самое слѣдуетъ сказать о прививкахъ *per os* (введеніемъ желудочнаго зонда), въ дыхательные пути (помощью трахеотоміи), въ петли кишекъ, желчный пузырь (послѣ лапаротоміи) и т. п.

Слѣдуетъ еще упомянуть объ опытахъ съ естественнымъ зараженіемъ животныхъ, которые практикуются при изученіи путей туберкулезной, чумной, холерной и другихъ инфекцій. Таковы: непосредственный контактъ здоровыхъ животныхъ съ больными, скармливаніе зараженнаго матеріала, *resp. культуръ*, ингаляціи распыленнаго *virus'a*, зараженіе черезъ насекомыхъ и пр.

Сама операція прививки обставляется съ особой тщательностью цѣлымъ рядомъ предосторожностей, направленныхъ къ сохраненію стерильности какъ въ интересахъ исхода эксперимента, такъ и для полной безопасности его. Предосторожности эти слагаются изъ фиксаціи животного, подготовки операціоннаго поля, стерилизаціи инструментовъ и техники зараженія.

Фиксируются мелкія лабораторныя животныя (мыши, крысы бѣлыя, небольшія свинки) на особыхъ подставкахъ, гдѣ имѣются зажимы для заднихъ лапъ и головы — переднія остаются свободными (рис. 101).

При внутрибрюшинномъ зараженіи морскихъ свинокъ очень удобно пользоваться гильзой *Voges'a* (рис. 102), куда животное опускается головой, причемъ заднія конечности висятъ наружу и удерживаются помощникомъ. При болѣе сложныхъ манипуляціяхъ надъ крупными лабораторными животными (большія свинки, кролики, собаки), пользуются специальными штативами, которыхъ имѣется множество моделей; лучшія — *Malassez, Latapie* и др. (рис. 103). Животное обыкновенно удерживается совершенно неподвижно въ любомъ положеніи — на спинѣ или на брюхѣ.

Часто также быстрыя инъекціи производятся безъ иммобилизаціи животного, котораго держатъ въ рукахъ опытный помощникъ. Кроликовъ при этомъ обертываютъ въ полотенце или халатъ, чтобы не барахтались и не царапали задними ногами.

Свинокъ нужно плотно держать, захвативши одной рукой голову съ передними лапами, а другой — вытянувъ животное за ножки. Бѣлыхъ мышей и бѣлыхъ крысъ очень удобно держать пальцами за хвостъ и затылокъ или особыми щипцами.



Рис. 101.—Фиксація мыши.

Рис. 102.—Гильза *Voges'a*.

Для иммобилизаціи очень крупныхъ животныхъ (лошади, телята, овцы и т. п.) употребляютъ спеціальныя станки, или же заставляютъ стоять во время прививки неподвижно, наложивъ на губу т. наз. закрутку, а при извѣстномъ навыкѣ спокойныя животныя прививаются просто на привязи.

Наркозъ при опытахъ на животныхъ примѣняется крайне рѣдко — развѣ при большихъ операціяхъ или при работѣ съ очень беспокойными или дикими животными (кошки, сѣрыя крысы и мыши).

Употребляется хлороформъ, причемъ нужно заботиться о томъ, чтобы животное вдыхало только пары (на дно бокала кладутъ вату, смоченную хлоро-

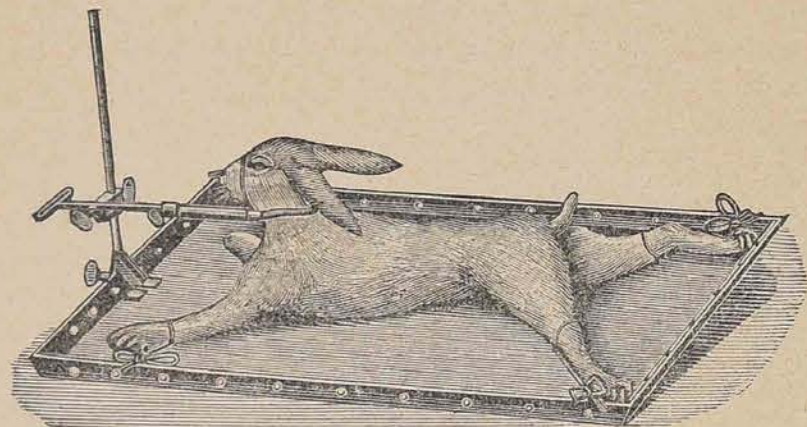


Рис. 103.—Штативъ Malassez.

формомъ, покрываютъ сверху еще слоемъ ваты и подносятъ къ мордѣ животного) и непременно до начала усыпленія—потомъ опять хлороформъ—иначе животныя легко гибнутъ. Если за 10 минутъ до наркоза впрыснуть подъ кожу 0,05 морфия,—это ускоряетъ наркозъ у кроликовъ и собакъ.

Мышей и крысъ легко этеризировать: животное вытаскиваютъ изъ клѣтки за хвостъ длиннымъ корнцангомъ и пускаютъ подъ стеклянный колпакъ, подъ который заранее положена вата, смоченная сѣрымъ эфиромъ; побѣгавъ нѣсколько минутъ, животное начинаетъ шататься, какъ опьянѣлое, и падаетъ безъ чувствъ; тогда открываютъ колпакъ и производятъ впрыскиваніе, даже не привязывая животное, и сейчасъ же опускаютъ въ клѣтку; работать нужно очень быстро, ибо эфирный наркозъ длится не болѣе 2—3 минутъ. Мгновенное одурманиваніе мыши можно также вызвать дымомъ отъ папиросы.

Подготовка операціоннаго поля у животныхъ очень затрудняется тѣмъ, что необходимо удалять волосы, шерсть и совершенно очистить кожу почти невозможно.

Волосы предварительно остригаются ножницами или машинкой, затѣмъ мѣсто намывается и выбривается бритвой или острымъ скальпелемъ. У кроликовъ съ длинной шерстью можно обойтись безъ стрижки и бритвы, такъ какъ волосы, смоченные водой, хорошо приглаживаются и освобождаютъ достаточный для укола участокъ кожи.

Очень хорошо оголяется кожа у свинокъ и кроликовъ простымъ выдергиваніемъ волосъ, безъ предварительной стрижки: небольшой пучекъ захватить пальцами и быстро дернуть „по шерсти“; при извѣстной ловкости это совсѣмъ безболѣзненно для животного (способъ Pasteur'овскаго Института въ Парижѣ).

Дезинфицируется кожа промываніемъ спиртомъ съ эфиромъ пополамъ, потомъ сулемой, стерилизованной водой и опять спиртомъ съ эфиромъ. Проще еще смазать йодной настойкой и дать подсохнуть.

Инструменты для опытовъ на животныхъ требуютъ особаго вниманія, какъ при выборѣ и обращеніи съ ними, такъ и при стерилизаціи.

Болѣе всего употребляютъ шприцы, ножи, ножницы, пинцеты и проч.

Шприцы употребляются почти исключительно со стеклянными либо металлическими поршнями, стерилизуемые кипяченіемъ въ водѣ или въ автоклавѣ; до обезпложиванія необходимо проверить, хорошо ли набираетъ шприцъ, проходимы ли иглы и пр.

Набирается прививной матеріалъ черезъ иглу, воздухъ выпускаютъ, поднявъ иглу вверхъ, пока не начнетъ вытекать жидкость (подставить вату или проткнуть предварительно иглой листокъ стерильной пропускной бумаги!). Другіе инструменты тоже обезпложиваются въ водѣ съ 1% соды, чтобы не ржавѣли.

Послѣ производства прививки все инструменты снова кипятятся.

Для подкожной инъекціи кожу (на животѣ, въ паховой складкѣ, на спинѣ) берутъ лѣвой рукой въ складку, въ основаніе которой втыкаютъ подъ острымъ угломъ къ тѣлу иглу возможно дальше. Убѣдившись, что игла лежитъ свободно въ подкожной клѣтчаткѣ, впрыскиваютъ медленно, выводятъ иглу и сейчасъ же прикрываютъ мѣсто укола стерильной ваткой и заливаютъ коллодіемъ; чтобы жидкость не вытекала, можно прижечь платиной.

Твердые кусочки и эмульсии разводокъ на петлѣ вводятъ въ кармашекъ, который дѣлаютъ ножницами и пинцетомъ (на мышцахъ—у корня хвоста).

При впрыскиваніи въ полость брюшины игла (короткая, толстая, не слишкомъ заостренная) вкалывается лѣвѣе средней линіи почти подъ прямымъ угломъ къ брюшной стѣнкѣ, короткимъ, быстрымъ ударомъ; животное лучше держать при этомъ головой внизъ.

Чтобы не поранить стѣнокъ кишечника и другихъ брюшныхъ органовъ, совѣтуютъ сперва надрѣзать кожу и совершенно тупой канюлей, осторожно раздвинувъ мышцы, проколоть брюшину. Но обычно въ этомъ нѣтъ надобности, развѣ если матеріалъ приходится вдвигать изъ Pasteur'овской пипетки, или если у животного очень грубая кожа. Приблизительно той же техники держатся при внутривенныхъ инъекціяхъ и внутримышечныхъ впрыскиваніяхъ (въ грудную мышцу у птицъ—по удаленіи перьевъ и пуха близъ грудины).

Внутривенныя прививки производятся (чаще всего на кроликахъ) слѣдующимъ образомъ. Ухо очищается у наружнаго края

волосъ и кожа смачивается бензиномъ или ксилоломъ, отчего ильно расширяются вены; помощникъ сдавливаетъ ухо у корня, и краевая вена еще больше набухаетъ; подложивъ подъ ухо комокъ ватки, чтобы случайно не поранить себѣ палецъ, вкалываютъ тонкую иглу (безъ шприца) въ вену и какъ только изъ нея показалась кровь, насаживаютъ шприцъ и очень медленными толчками вводятъ содержимое его.

Вырыскивать нужно не до конца, во избежание воздушной эмболии. Инъекция другимъ животнымъ въ кровь дѣлается послѣ отсепаровки сосуда хирургическимъ путемъ; лошадямъ—прямо введеніемъ канюли въ *v. jugularis*.

Прививки въ остальные мѣста тѣла, какъ производимыя только со специальными иглами, въ общемъ, по техникѣ сводятся къ уже описаннымъ типамъ, почему и не требуютъ детальнаго изложенія въ этомъ отдѣлѣ.

Дальнѣйшее веденіе зараженныхъ животныхъ отличается главнымъ образомъ заботой объ ихъ изоляціи отъ здоровыхъ и наблюдениемъ за ходомъ инфекціи.

Каждое зараженное животное отсаживается въ отдѣльную клетку съ двойнымъ дномъ для удаленія нечистотъ безъ вниманія животнаго. Мыши и крысы помѣщаются въ высокихъ стеклянныхъ банкахъ (какъ для варенья), прикрытыхъ сверху проволочными сѣтками (узкопетлистыми), которыя придавливаются грузомъ. При опытахъ съ очень контагиознымъ матеріаломъ (чума, сапъ) и большія животныя (свинки, кролики, котята) изолируются въ большія каменные банки или же употребляютъ для этого особые металлическіе сплошные ящики, хорошо дезинфицируемые послѣ опыта.

Если приходится держать нѣсколько привитыхъ животныхъ вмѣстѣ, то ихъ мѣтятъ (разными красками, металлическими номерками, которые вдвѣваются въ ухо), или записываютъ ихъ примѣты (есть особые штемпеля съ контурами тѣла, гдѣ и отмѣчаются цвѣтныя пятна шерсти животнаго).

Кормятъ почти всѣхъ лабораторныхъ одинаково: морковью, капустой, овсомъ, лѣтомъ свѣжей травой; воды не даютъ. Мышекъ кормятъ хлѣбными крошками, намоченными въ водѣ или молокѣ.

Наблюденіе за ходомъ опыта выражается въ слѣдующемъ. Обращаютъ вниманіе на общее состояніе животнаго: бодро оно или вяло? какова поза? (при нѣкоторыхъ инфекціяхъ положеніе бываетъ характернымъ) взъерошена или гладка шерсть? есть ли боль? (повизгиваніе) каковъ аппетитъ? Специальныя болѣзненные измѣненія опредѣляются осмотромъ и оцупываніемъ: гноетеченіе (изъ мѣста инъекціи, изъ глазъ, носа), инфильтраты, абсцессы, лимфадениты, параличи и т. д. Особенно важныя ежедневныя измѣренія температуры (маленькій минутный термометръ вкладывается *in anum*, для чего животное держать головой внизъ въ гильзѣ *Voges'a*); нормальная  $t^{\circ}$  свинки— $37,5-39,5^{\circ}$ ; кролика— $38^{\circ}-40^{\circ}$ ; птицъ— $41-42,5^{\circ}$ ; лошади— $37,8-38,4^{\circ}C$ . Ежедневно животное взвѣшивается.

При летальномъ исходѣ возможно точнѣе отмѣчается часъ смерти. Если еще при жизни опытнаго животнаго является необходимость прослѣдить за распространениемъ въ тѣлѣ микробовъ, то соотвѣтствующій матеріалъ добывается различнымъ образомъ: кровь, какъ уже было подробно описано выше, выпоты—введеніемъ въ полости капиллярныхъ трубочекъ, содержимое абсцессовъ или отековъ—шприцомъ, гной—ватными тампонами, бубоны вскрываютъ ножомъ и т. д.

Иногда приходится убивать животное, не дожидаясь естественной смерти; мышей умерщвляютъ эфиромъ, свинокъ—свѣтильнымъ газомъ (сажаютъ свинку подъ большую воронку, которую соединяютъ съ краномъ), кроликовъ и кошекъ—хлороформомъ, большихъ животныхъ—лучше всего полнымъ обезкровливаніемъ.

Кроликовъ легко умертвить сильнымъ ударомъ по затылку, причемъ переламывается шейная часть позвоночника, но это варварскій способъ; также можно ввести въ ушную вену полный шприцъ воздуха—животное мгновенно умираетъ отъ воздушной эмболии.

Вскрытіе погибшаго или нарочно убитаго животнаго нужно производить возможно скорѣе послѣ смерти во избежаніе посмертнаго распространенія микробовъ по всему организму, что маскируетъ бактериологическіе результаты. Если нѣтъ возможности приступить къ вскрытію сейчасъ же, трупъ слѣдуетъ сохранять на холоду.

Сама техника бактериологическаго вскрытія нѣсколько различается отъ обычнаго патолого-анатомическаго главнымъ образомъ опять-таки мѣрами асептики. Прежде всего необходимо устранить опасность для лабораторнаго персонала, почему не слѣдуетъ брать животное руками, а длинными щипцами и прикрѣплять къ доскѣ (простой деревянной) длинными гвоздями или булавками (мышей). Вскрываютъ тоже длинными инструментами, предварительно прокипяченными. Такъ какъ шерсть животнаго всегда можетъ попасть всюду, ее слѣдуетъ сильно смочить и пригладить на мѣстахъ обычныхъ кожныхъ разрѣзовъ.

Смачиваютъ простой водой, а въ особо-инфекціонныхъ случаяхъ сулемой; мышей можно облить спиртомъ; вообще спиртъ (денатурированный) очень удобенъ для увлаженія волосъ; работая съ чумными животными, необходимо убить насѣкомыхъ смачиваніемъ кожи ксилоломъ. Производя вскрытіе въ жаркое время года, во избежаніе разношенія заразы мухами, трупъ прикрываютъ стеклянными колпакомъ.

Разрѣзанную вдоль всего туловища кожу отсепаровываютъ на возможно большемъ разстояніи и сдвигаютъ въ сторону—хорошо даже приколотъ къ доскѣ булавками. Разрѣзъ мышцъ производится свѣжими, только что вынутыми изъ воды инструментами. Изъ внутреннихъ органовъ (селезенки, печени, железъ и т. д.) прежде всего, послѣ бѣгло осмотра, дѣлается посѣвъ, для чего, захвативъ органъ крѣпкимъ пинцетомъ, поверхность его сильно прижигаютъ накаленной стеклянной палочкой и въ это мѣсто погружаютъ платиновую лопаточку.

Паренхима селезенки обыкновенно легко рвется, и оторванные кусочки служатъ для посѣвовъ. Посѣвы изъ вынутыхъ жидкостей и крови сердца дѣлаются *Pasteur*овской пинеткой; для крови прокалываютъ (послѣ прижиганія) правое предсердіе.

Послѣ посѣвовъ можно перейти къ производству мазковъ изъ всѣхъ органовъ, выемкѣ частицъ для срѣзовъ и сохраненія и къ

перевивкѣ матеріала (кровь, растертая пульпа) другому животному—къ т. наз. пассажамъ.

Сохранять инфекціонный матеріалъ удобно, насосавъ его въ капиллярную трубочку и запаивъ; кровь также консервируется въ высушенномъ состояніи на шелковинкахъ (по Heim'у).

По окончаніи вскрытія трупъ уничтожается лучше всего сжиганіемъ; гдѣ нельзя—стерилизуется 3 часа въ автоклавѣ и закапывается въ землю. Мелкіе трупы (мыши, свинки) опускаются цѣликомъ въ большую банку съ концентрированной сѣрной кислотой (судум), гдѣ растворяются.

### Литература:

Günther. — Руководство бактериологіи. 4-ое руск. изд. въ перев. Галлера 1910 года.

Friedberger. — Allgemeine bakter. Methodik (статья въ Handb. d. pathogenen Mikroorganismen v. Kolle-Wassermann'a т. I).

Kamen. — Bakteriologische Untersuchungen f. klinisch-diagnostische und hygienische Zwecke. 1903.

Heim. — Lehrbuch der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der Untersuchungsmethoden, Diagnostik und Immunitätslehre. 4-е изд. 1911 г. (Русск. переводъ М. О. Раскиной со 2-го изд. 1903 г.).

Kisskalt und Hartmann. — Praktikum der Bakteriologie und Protozoologie 2-ое изд. 1909 г. (1 часть — Бактеріологія — prof. Kisskalt'a—отдѣльно).

Klopstok und Kowarsky. — Praktikum der klinischen, chemischmikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungsmethoden. 2-ое изд. 1909 г. (Русск. переводъ. Кіевъ 1911 г.).

Bezanson. — Précis de Microbiologie clinique. 2-ое изд. 1910 г.

Theinot et Masselin. — Précis de Microbie. Technique et microbes pathogènes. 3-е изд. 1896 г.

Besson. — Technique microbiologique et sérothérapique. 4-ое изд. 1911 г.

Abel. — Bakteriologisches Taschenbuch enthaltend die wichtigsten technischen Vorschriften zur bakteriologischen Laboratoriumsarbeit. 15-ое изд. 1910 г. (Русск. перев. съ дополненіями по 15-му нѣм. изданію д-ра Н. Д. Степанова подъ ред. прив.-доц. Л. А. Тарасевича 1911 г.).

### ГЛАВА XIX.

#### Краткій очеркъ патолого-анатомическихъ измѣненій при инфекціонныхъ болѣзняхъ и методы изслѣдованія бактерій въ тканяхъ.

прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.

При ввѣдреніи въ животный организмъ болѣзнетворныхъ бактерій наряду со сложными реакціями со стороны его элементовъ, выражающимися въ выработкѣ различныхъ противотѣлъ, въ живыхъ тканяхъ организма наблюдается еще цѣлый рядъ другихъ процессовъ; мы подразумѣваемъ тѣ анатомическія и гистологическія измѣненія, которыя возникаютъ въ тканяхъ при соприкосновеніи съ ними патогенныхъ бактерій и ихъ продуктовъ. Опытъ показываетъ, что эти патолого-анатомическія измѣненія тканей, какъ въ зависимости отъ характера инфекціоннаго агента, такъ и въ связи съ различными мѣстными и общими условіями со стороны организма, представляютъ значительное разнообразіе; въ виду этого нѣтъ никакой возможности дать исчерпывающую общую характеристику патолого-анатомическихъ измѣненій при инфекціонныхъ болѣзняхъ, и детальное описаніе патологической анатоміи инфекціонныхъ болѣзней приходится дробить по главамъ, посвященнымъ отдѣльнымъ видамъ микроорганизмовъ. Настоящій очеркъ преслѣдуетъ цѣль пояснить лишь въ самыхъ общихъ чертахъ сущность измѣненій тканей организма при воздѣйствіи на нихъ патогенныхъ бактерій и ихъ продуктовъ, а также указать столь важныя для бактериолога методы изученія бактерій непосредственно въ тканяхъ.

При разсмотрѣніи патолого-анатомическихъ измѣненій организма при общей инфекціонной болѣзни или въ какомъ-либо мѣстномъ инфекціонномъ очагѣ легко усмотрѣть, что измѣненія тканей, какъ въ томъ, такъ и въ другомъ случаѣ представляютъ изъ себя результатъ двухъ основныхъ процессовъ. Первый изъ нихъ есть тѣ регрессивныя измѣненія тканевыхъ элементовъ, которыя являются слѣдствіемъ разрушительнаго вліянія на ткани бактерій и ихъ ядовитыхъ продуктовъ; сюда относятся прежде

всего тѣ некробіотическія и некротическія измѣненія клѣтокъ, которыя мы видимъ въ очагѣ мѣстнаго инфекціоннаго процесса; кромѣ того, при общихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ, когда происходитъ циркуляція бактерій или ихъ ядовитыхъ продуктовъ въ тканевыхъ жидкостяхъ, большинство клѣтокъ организма отъ этого страдаетъ; на первомъ мѣстѣ въ этомъ отношеніи стоятъ паренхиматозные органы, функциональнымъ элементамъ которыхъ бактерійные яды наносятъ извѣстное поврежденіе, слѣдствіемъ чего являются регрессивныя и некробіотическія измѣненія этихъ элементовъ въ видѣ некроза ихъ и различнаго рода перерожденія клѣточной протоплазмы \*). Второй процессъ есть воспалительная реакція тканей, защитительная по ея смыслу, выражающаяся въ цѣломъ рядѣ чрезвычайно сложныхъ явленій.

Какъ процессъ регрессивныхъ измѣненій тканей, такъ и воспалительная реакція ихъ чрезвычайно тѣсно связаны другъ съ другомъ и нерѣдко или переходятъ одинъ въ другой или даже одинъ является слѣдствіемъ другого; достаточно указать на часто наблюдающійся переходъ въ некрозъ продуктовъ воспалительной реакціи или на регенеративную воспалительную пролиферацію тканевыхъ элементовъ, являющуюся слѣдствіемъ регрессивныхъ измѣненій и гибели тканей и имѣющую цѣлью исправить нанесенное поврежденіе; нужно добавить, что по мнѣнію очень многихъ изслѣдователей (Conheim, Klemensiewicz, Lubarsch и др.), весь воспалительный процессъ является лишь слѣдствіемъ первичнаго поврежденія тканевыхъ элементовъ, главнымъ образомъ, сосудистаго аппарата. Въ виду такой тѣсной связи обоихъ процессовъ нѣтъ никакой возможности излагать ихъ отдѣльно даже при условіи описанія лишь морфологическихъ особенностей каждаго изъ нихъ.

Главное значеніе среди измѣненій тканей, являющихся слѣдствіемъ внѣдренія въ нихъ бактерій и ихъ продуктовъ, имѣетъ воспалительная реакція, въ виду чего мы и остановимся, главнымъ образомъ, на ней.

Воспалительная реакція есть совокупность цѣлаго ряда сложныхъ измѣненій со стороны тканей. Цѣлью воспалительнаго процесса при инфекціонной болѣзни, по современнымъ воззрѣніямъ, является задержка дальнѣйшаго распространенія бактерій въ тканяхъ, уничтоженіе бактерій и нейтрализація ихъ ядовъ, а также послѣдующее исправленіе нанесеннаго тканямъ поврежденія. Не вдаваясь въ подробности патолого-анатомической картины воспалительнаго про-

\*) Если явленія перерожденія паренхиматозныхъ элементовъ при общихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ отчасти могутъ зависѣть и отъ другихъ причинъ (высокая t°, процессъ усиленнаго распада тканевого бѣлка и т. д.), то во всякомъ случаѣ отравленіе бактерійными ядами здѣсь играетъ главную роль.

цесса и въ объясненіе его деталей \*), мы укажемъ лишь самыя главныя морфологическія особенности его. Прежде всего нужно замѣтить, что въ зависимости отъ характера вызывающаго болѣзнь инфекціоннаго агента картина воспалительнаго процесса можетъ представлять большое разнообразіе. Первымъ актомъ при всякомъ мѣстномъ инфекціонномъ процессѣ является рядъ сосудистыхъ измѣненій (воспалительная гиперемія и эксудация) и эмиграція нейтрофильныхъ лейкоцитовъ изъ кровеносныхъ сосудовъ. Въ дальнѣйшемъ, однако, въ зависимости отъ инфекціи картина бываетъ различна. При мѣстномъ внѣдреніи такъ назыв. гноеродныхъ бактерій главнымъ факторомъ является обильное выхожденіе изъ сосудовъ нейтрофильныхъ лейкоцитовъ, что даетъ картину воспалительной (гношной) инфильтраціи, а въ дальнѣйшемъ можетъ вести къ образованію гнояника; какъ показываетъ изученіе начальныхъ стадій піэміческихъ абсцессовъ, обычно непосредственно вблизи колоній кокковъ мы видимъ некрозъ ткани, какъ результатъ токсическаго воздѣйствія бактерійныхъ ядовъ, и лишь за нимъ слѣдуетъ поясъ лейкоцитарной инфильтраціи; въ болѣе поздніе періоды въ упомянутаго рода воспалительномъ очагѣ можно наблюдать различныя фазы фагоцитоза бактерій посредствомъ нейтрофильныхъ лейкоцитовъ. При другихъ инфекціяхъ, текущихъ менѣе остро, замѣчается преобладаніе эмиграціи другихъ формъ бѣлыхъ кровяныхъ элементовъ, а именно лимфоцитовъ, которые въ этихъ случаяхъ образуютъ такъ называемый кругло-клеточный инфильтратъ, располагающійся обычно близъ кровеносныхъ сосудовъ. Въ другихъ случаяхъ процессъ выхожденія бѣлыхъ кровяныхъ элементовъ уходитъ на второй планъ передъ процессомъ эксудации, причемъ въ зависимости отъ инфекціи воспалительный эксудатъ можетъ представлять значительное разнообразіе; такъ, при дифтеріи и при вызываемомъ *диплококкомъ Fränkel'a* крупномъ воспаленіи легкихъ мы видимъ образованіе фибринознаго эксудата, при сибирской язвѣ — серознаго воспалительнаго отека и т. д. Еще въ иныхъ случаяхъ, напримѣръ въ сибиреязвенныхъ пустулахъ, къ явленіямъ воспалительной эксудации и инфильтраціи присоединяется процессъ кровоизліяній, который точно также даетъ своеобразный оттѣнокъ патолого-анатомической картинѣ. Бываютъ болѣзни, въ которыхъ воспалительная реакція уступаетъ мѣсто быстро идущему процессу омертвѣнія тканей, какъ мы видимъ при водяномъ ракѣ (Noma). При пораженіяхъ лимфоидной ткани (напримѣръ при брюшномъ тифѣ) реакція сказывается въ размноженіи мѣстныхъ лимфоидныхъ эле-

\*) Подробныя свѣдѣнія о воспалительномъ процессѣ можно найти въ руководствахъ по общей патологіи и патологической анатоміи, а также въ специальныхъ монографіяхъ (Мечникова, Максимова, Ziegler'a, Klemensiewicz'a, Ribbert'a, Schridde и Adami).

ментовъ. При инфекціяхъ, протекающихъ очень медленно, сосудистыя явленія выражены менѣе ясно, и, наоборотъ, выступаютъ явленія пролифераціи стойкихъ соединительно-тканыхъ элементовъ и эндотелія, которые превращаются въ блуждающія „гистіоидные“ элементы, а въ дальнѣйшемъ могутъ дать грануляціонную ткань. Нѣкоторыя инфекціи обладаютъ способностью вызывать образование опухолевидныхъ разрастаній ткани, въ составъ которыхъ входятъ, какъ новообразованныя соединительно-тканые клѣтки, такъ и блуждающіе элементы крови; сюда относятся такъ называемыя инфекціонныя гранулемы, развивающіяся при туберкулезѣ, сифилисѣ, проказѣ и т. д.; нужно замѣтить, что строеніе инфекціонныхъ гранулемъ при каждой изъ названныхъ инфекцій отличается нѣкоторыми особенностями; такъ, при туберкулезѣ въ составъ гранулемы входятъ, главнымъ образомъ, клѣтки эпителиоиднаго типа, при сифилисѣ — преимущественно клѣтки лимфоиднаго характера и т. д.

Всѣ перечисленные процессы, начиная отъ образованія инфильтрации изъ нейтрофильныхъ лейкоцитовъ и кончая инфекціонными гранулемами, представляютъ изъ себя активную тканевую реакцію, имѣющую въ основѣ хемотаксическое дѣйствіе бактерій и ихъ продуктовъ. Каждый изъ видовъ бактерій обладаетъ специфическимъ хемотаксисомъ къ опредѣленнымъ видамъ блуждающихъ элементовъ крови („лейкоцитотаксисъ“ и „лимфоцитотаксисъ“ — по Schridde) и къ опредѣленнымъ тканевымъ элементамъ, въ результатѣ чего и является специфическая реакція тканей. Этотъ специфизмъ тканевой реакціи настолько ясенъ, что подобно тому, какъ въ реакціяхъ иммунитета по присутствію специфическихъ антитѣлъ мы судимъ о характерѣ инфекціи, такъ и при патолого-анатомическомъ изслѣдованіи мы въ большинствѣ случаевъ лишь по анатомической и гистологической картинѣ тканевой реакціи можемъ опредѣленно высказаться о характерѣ вызвавшего ее инфекціоннаго агента.

Продукты мѣстной воспалительной реакціи тканей въ теченіе воспалительнаго процесса нерѣдко подвергаются перерожденію, некрозу и распаду, какъ вслѣдствіе некротизирующаго вліянія бактерійныхъ ядовъ, такъ и вслѣдствіе отживанія элементовъ, входящихъ въ составъ воспаленной ткани; такія явленія умиранія клѣтокъ мы видимъ въ гнойныхъ процессахъ, когда омертвѣнію подвергаются, какъ нейтрофильные лейкоциты, такъ и тканевые элементы, въ лимфоидной ткани гиперплазированныхъ Пейеровыхъ бляшекъ и фолликуловъ при брюшномъ тифѣ, въ лимфатическихъ железахъ при стрептококковыхъ лимфаденитахъ, осложняющихъ скарлатину, въ сибиреязвенныхъ пустулахъ и т. д.; въ инфекціонныхъ гранулемахъ обычно мы видимъ переходъ ихъ въ некрозъ и образование оча-

говъ разрушенія и изъязвленія (гуммозныя язвы при сифилисѣ, каверны легкихъ при туберкулезѣ, язвы и мутиліація конечностей при проказѣ и т. д.). Интересно отмѣтить, что характеръ омертвѣнія продуктовъ воспалительной реакціи при различныхъ инфекціяхъ бываетъ далеко не одинаковъ; напримѣръ, для сибиреязвеннаго процесса характеренъ геморрагическій некрозъ, для туберкулеза крайне типиченъ творожистый некрозъ, при сифѣ наблюдается омертвѣніе, для котораго очень характеренъ каріорексисъ клѣточныхъ ядеръ и т. д.

Если инфекція оказывается побѣжденной, то воспалительный процессъ стихаетъ, и элементы воспалительной реакціи, не представляя изъ себя стойкой ткани, подвергаются обратному развитію: эмигрировавшіе элементы отмираютъ, распадаются и рассасываются, грануляціонная ткань переходитъ въ рубцеваніе; въ инфекціонныхъ гранулемахъ точно также можетъ наблюдаться процессъ фибрознаго превращенія и рубцеванія, что (иногда въ связи съ обизвѣствленіемъ мертвыхъ частей гранулемы) лежитъ въ основѣ заживленія туберкулезныхъ очаговъ, рубцеванія сифилитическихъ язвъ и т. д.

Если причина воспалительнаго процесса, въ видѣ патогенныхъ бактерій, не устраняется, или если существуетъ обширная некротизація ткани (костный секвестръ), то процессъ можетъ принять хроническую форму; сюда относятся хроническія нагноенія, хроническое разрастаніе грануляціонной ткани („дикое мясо“) и другіе сходные процессы.

Въ тѣхъ случаяхъ, когда цѣль тканевой реакціи локализовать инфекцію достигнута, то въ дальнѣйшемъ мы имѣемъ дѣло съ мѣстнымъ инфекціоннымъ очагомъ; въ другихъ случаяхъ болѣзнь принимаетъ общій характеръ, причѣмъ въ томъ случаѣ, когда, какъ напримѣръ при дифтеріи или при дизентеріи, изъ мѣстнаго инфекціоннаго очага въ организмъ всасываются только токсины, мы находимъ лишь регрессивныя измѣненія паренхиматозныхъ органовъ въ видѣ жирового и паренхиматознаго перерожденія ихъ и нерѣдко реактивную гиперплазію лимфоидной ткани лимфатическихъ железъ, фолликуловъ и селезенки; въ тѣхъ случаяхъ, когда въ кровеносные и лимфатическіе пути проникаютъ и возбудители болѣзни, наряду съ вышеупомянутыми измѣненіями со стороны паренхиматозныхъ органовъ, лимфоидной ткани и селезенки мы можемъ встрѣтить переносные очаги инфекціоннаго процесса въ различныхъ органахъ и тканяхъ организма (пізмические абсцессы, милиарный туберкулезъ и т. д.).

Какъ можно понять изъ вышеизложеннаго, картина патолого-анатомическихъ измѣненій при инфекціонной болѣзни складывается изъ характеристики мѣстныхъ измѣненій въ области или областяхъ про-

явления бактеріями ихъ жизнедѣятельности и ряда общихъ явленій со стороны паренхиматозныхъ органовъ, лимфоидной ткани и т. д. Важно указать, что, кромѣ уже отмѣченной специфичности для каждой инфекции мѣстной воспалительной реакціи тканей, при разнообразныхъ инфекціонныхъ болѣзняхъ наблюдается своеобразная избирательность въ локализациіи инфекціоннаго процесса, склонность бактерій и ихъ ядовъ фиксироваться на опредѣленныхъ тканяхъ организма; такъ напримѣръ, при брюшномъ тифѣ поражается лимфоидный аппаратъ кишечника и не поражается слизистая оболочка его, при остромъ инфекціонномъ полиоміэлитѣ, какими бы путями ни вводитъ (экспериментально) въ организмъ инфекціонный матеріалъ, онъ постоянно фиксируется въ сѣромъ веществѣ переднихъ роговъ спинного мозга; сюда же относится склонность яда бѣшенства и тетаническаго токсина поражать центральную нервную систему, склонность дифтерійнаго токсина въ остромъ періодѣ болѣзни вызывать регрессивныя измѣненія (паренхиматозное и жировое перерожденія) мышечныхъ элементовъ сердца и кровеносныхъ сосудовъ, а въ поздніе періоды (дифтерійный токсонъ — по Ehrlich'y) вызывать перерожденіе нервныхъ волоконъ и т. д.

Все эти обстоятельства лежатъ въ основѣ того факта, что при каждой инфекціонной болѣзни наблюдаются болѣе или менѣе типичныя для данной инфекции патолого-анатомическія измѣненія, въ виду чего патолого-анатомъ въ большинствѣ случаевъ, пользуясь лишь данными аутопсіи или обычнаго гистологическаго изслѣдованія, можетъ рѣшить вопросъ о природѣ вызвавшаго болѣзненный процессъ инфекціоннаго агента. Бываютъ, однако, случаи, когда вопросъ о натурѣ инфекціоннаго процесса не можетъ быть рѣшенъ такъ просто, или, когда при извѣстномъ возбудителѣ существуютъ неясности въ деталяхъ, касающихся хода процесса, связи между инфекціоннымъ агентомъ и тканевыми измѣненіями и т. д.; въ такихъ случаяхъ изслѣдователю приходится пускаться въ ходъ еще цѣлый рядъ специальныхъ методовъ. Среди нихъ чрезвычайно важное значеніе имѣютъ.

#### Методы изслѣдованія бактерій въ тканяхъ.

Изслѣдуя гистологически ткань, пораженную тѣмъ или другимъ патологическимъ процессомъ, и находя среди тканевыхъ элементовъ, въ воспалительномъ экссудатѣ, въ грануляціонной ткани и т. д. опредѣленныхъ микроорганизмовъ, мы при извѣстныхъ условіяхъ можемъ себѣ составить представленіе объ этиологіи изслѣдуемаго процесса. Съ другой стороны, благодаря изученію взаимоотношеній между обнаруженными въ тканяхъ бактеріями и патологическими измѣненіями самой ткани, мы нерѣдко имѣемъ возможность уяснить себѣ цѣлый

рядъ чрезвычайно важныхъ деталей, выясняющихъ намъ какъ гистогенезъ, такъ и патогенезъ инфекціоннаго процесса.

Изъ сказаннаго представляется яснымъ, что цѣль изслѣдованія бактерій въ тканяхъ можетъ быть двойной: въ нѣкоторыхъ случаяхъ такого рода изслѣдованіе предпринимается исключительно съ узко діагностическою цѣлью, т. е. для того, чтобы, найдя того или другого микроорганизма въ ткани, уяснить себѣ этиологію процесса; въ другихъ случаяхъ изслѣдователя могутъ интересовать болѣе сложные вопросы, касающіеся развитія, теченія и исхода вызванныхъ микроорганизмами тканевыхъ измѣненій. Само собой понятно, что въ томъ и другомъ случаѣ такого рода изслѣдованіе, имѣющее основной задачей нахожденіе микроорганизмовъ въ тканяхъ имѣетъ чрезвычайно важное значеніе, и знакомство съ методикой этого изслѣдованія необходимо для всякаго интересующагося бактериологіей.

Если цѣлью является лишь выясненіе этиологіи мѣстнаго инфекціоннаго процесса, можно удовлетвориться очень простымъ способомъ нахожденія бактерій въ пораженномъ органѣ: дѣлается свѣжій разрѣзъ ткани и съ поверхности разрѣза при помощи ножа, платиновой иглы или лопаточки соскабливается тканевая сокъ, который размазывается тонкимъ слоемъ на стеклѣ и въ дальнѣйшемъ обрабатывается по обычному шаблону бактериоскопическаго изслѣдованія \*). Такого рода методъ можетъ быть рекомендованъ во всѣхъ тѣхъ случаяхъ, когда пораженная ткань представляется размягченной и сочной; напримѣръ, при остромъ воспаленіи легочной ткани, когда бактериоскопическое изслѣдованіе выдѣляющагося съ разрѣза легкаго сока можетъ указать намъ на возбудителя данной пневмоніи, при различныхъ видахъ остраго воспаления лимфатическихъ железъ (сибирская язва, чума), при флегмонахъ и т. д. Сюда же относится бактериоскопическое изслѣдованіе мазковъ, приготовленныхъ путемъ размазыванія на стеклѣ или разминанія между двумя стеклами мелкихъ кусочковъ ткани (напримѣръ, частицъ грануляцій). Указанные способы ведутъ къ цѣли лишь въ тѣхъ случаяхъ, когда бактеріи находятся въ ткани въ болѣе или менѣе значительномъ количествѣ; если бактерій мало, то приходится прибѣгать къ выдѣленію ихъ въ чистой культурѣ или къ экспериментальному зараженію изслѣдуемымъ матеріаломъ животнаго по обычнымъ правиламъ. Лишь при нѣкоторыхъ специальныхъ условіяхъ, а именно при отысканіи въ тканяхъ бактерій, обладающихъ способностью противостоять растворяющему дѣйствію антиформина (*туберкулезныя бактеріи, палочки проказы* и др.) даже при незначительномъ количествѣ упомянутыхъ микроорганизмовъ въ изслѣдуемой ткани мы можемъ ихъ

\*) См. выше статью О. И. Бронштейна. — „Бактеріоскопическій методъ“. Ред.

обнаружить, разрушая ткань и производя такъ сказать концентрацію содержавшихся въ ней бактерий; для этого, слѣдуя указанію Metkell'a, кусочекъ ткани, лучше всего разложенный на срѣзы путемъ замораживающаго микротомы, нужно подвергнуть растворяющему дѣйствию 15—20% антиформина, въ дальнѣйшемъ отцентрифугировать осадокъ, промыть его въ дистиллированной водѣ и подвергнуть обычной окраскѣ, применяемой для обнаруживанія искомымъ кислотоустойчивыхъ микроорганизмовъ; такого рода обработка антиформинномъ ведетъ къ цѣли не только при изслѣдованіи кусочковъ свѣжей ткани, но также и объектовъ, пролежавшихъ неограниченно долгое время въ фиксирующей или консервирующей жидкости.

Легко понять, что при указанныхъ способахъ совершенно игнорируются и не изслѣдуются измѣненія самой ткани. Чтобы изслѣдовать бактерий непосредственно въ ткани, необходимо изъ нея приготовить и подвергнуть окраскѣ тонкіе срѣзы; для этой цѣли применяется сложная обработка изслѣдуемаго объекта, имѣющая задачей зафиксировать тканевые элементы въ ихъ взаимоотношеніи и придать объекту консистенцію, удобную для приготовления изъ него тонкихъ срѣзовъ.

Въ виду того, что методика фиксации, обезвоживанія, заливки и приготовления срѣзовъ для цѣлей изслѣдованія бактерий въ тканяхъ въ значительной степени совпадаетъ съ техникой патолого-гистологического изслѣдованія вообще\*), то мы считаемъ излишнимъ останавливаться на всѣхъ подробностяхъ указанныхъ манипуляцій и въ дальнѣйшемъ указываемъ лишь то, что относится специально къ изслѣдованію бактерий въ тканяхъ.

Прежде всего необходимо изъ подлежащаго изслѣдованію органа или ткани вырѣзать острымъ ножомъ или бритвой кусочекъ; толщина такого кусочка не должна превышать 2—3 мм.; размѣры его по плоскости могутъ быть различны; лучше всего въ предѣлахъ 5—10 мм. въ квадратѣ. Вырѣзанный кусочекъ ткани подвергается фиксации и уплотненію. Примѣнительно къ бактериоскопическому изслѣдованію ткани отъ фиксирующей жидкости требуется, чтобы она быстро проникала въ ткань, производила бы быстрое прекращеніе жизнедѣятельности бактерий и вмѣстѣ съ тѣмъ не вредила бы послѣдующей окраскѣ ихъ. Въ этомъ отношеніи столь употребительныя въ гистологической техникѣ фиксирующія жидкости, содержащія хромовыя соли, особенно же жидкость Müller'a, являются мало пригодными, такъ какъ послѣ нихъ бактерии окрашиваются плохо и, кромѣ того, такіе растворы, какъ Müller'овская жидкость, не прекращаютъ размноженія бактерий, въ результатѣ чего можетъ произойти загниваніе ткани.

\*) См. руководства по гистологической техникѣ, указанные ниже.

Наиболѣе подходящими въ качествѣ фиксирующихъ жидкостей для интересующихъ насъ цѣлей являются алкоголь, сулема, формалинъ и рѣже осміева кислота.

Алкоголь употребляется въ видѣ абсолютнаго (100°) спирта, въ который небольшой кусочекъ ткани помещаютъ на срокъ 10—24 часа, причемъ хорошо спустя первые 5—6 часовъ перемѣнить фиксирующую среду. Послѣ фиксации алкоголемъ бактерии прекрасно окрашиваются, но ткань нерѣдко подвергается болѣе или менѣе значительному сморщиванію, что иногда можетъ вредить выясненію взаимоотношеній между бактеріями и тканевыми элементами.

Сулема употребляется или въ видѣ насыщеннаго воднаго раствора или лучше въ видѣ насыщеннаго (около 6—7%) раствора въ физиологическомъ растворѣ поваренной соли, а также (по Schaidin'у) въ видѣ смѣси 2 частей насыщеннаго воднаго раствора сулемы и 1 части абсолютнаго алкоголя. Тонкіе кусочки держатъ въ растворѣ сулемы 24—48 часовъ предпочтительно въ термостатѣ при температурѣ 36—38°. Фиксация сулемой предпринимается по отношенію къ матеріалу, содержащему Protozoa и въ тѣхъ случаяхъ, когда желаютъ имѣть нѣжную фиксацию тканевыхъ элементовъ. Однимъ изъ важныхъ недостатковъ сулемы является то обстоятельство, что она, быстро фиксируя поверхностные слои ткани, въ дальнѣйшемъ можетъ уже не проникнуть въглубь кусочка, а также трудность отмыванія ея изъ ткани послѣ фиксации.

Формалинъ въ видѣ 4—10% раствора продажнаго формалина (40% формальдегида) является прекрасной фиксирующей жидкостью, быстро проникающей въ ткань, производящей быстрое прекращеніе жизнедѣятельности бактерий; при этомъ формалинъ не вредитъ окраскѣ бактерий и болѣе или менѣе удовлетворительно сохраняетъ структуру ткани; срокъ фиксации—1—2 сутокъ, причемъ высокая температура (не болѣе 39°—40°) ускоряетъ фиксацию.

При изслѣдованіи въ ткани паразитовъ изъ Protozoa въ качествѣ фиксирующей жидкости употребляется осміева кислота въ видѣ 1% раствора; кусочки, фиксирующіеся въ растворѣ осміевой кислоты должны быть очень невелики и тонки, такъ какъ она съ трудомъ проникаетъ въ ткань; срокъ пребыванія въ растворѣ осміи—1—2 сут.

Такимъ образомъ, кромѣ нѣкоторыхъ специальныхъ условий, при которыхъ для фиксации тканей необходимо взять сулему или осміевую кислоту, въ большинствѣ случаевъ въ качествѣ фиксирующей жидкости для изслѣдованія бактерий въ ткани можно употреблять растворъ формалина или (рѣже) абсолютный спиртъ.

Въ тѣхъ случаяхъ, когда изслѣдованіе дѣлается снѣжно, можно изъ кусочка ткани получить срѣзы при помощи замораживаю-



щого микронома, работающего сѣрнымъ эфиромъ или жидкой углекислотой; обычно передъ замораживаніемъ кусочекъ подвергается кратковременной фиксации подогрѣтымъ растворомъ формалина. Бактеріоскопическое изслѣдованіе срѣзовъ, полученныхъ путемъ замораживанія, даетъ мало удовлетворительные результаты, какъ по причинѣ значительной деструкціи ткани, такъ и вслѣдствіе толщины срѣзовъ.

Обычно для полученія тонкихъ срѣзовъ изслѣдуемый объектъ послѣ фиксации, послѣдующей промывки и обезвоживанія спиртами восходящей концентрации \*) подвергается заключенію или въ целлоидинъ, или въ парафинъ. Если въ гистологической техникѣ оба эти способа пользуются одинаковыми правами гражданства, то для изслѣдованія бактерій заливка въ парафинъ заслуживаетъ значительнаго предпочтенія. Дѣло въ томъ, что целлоидинъ, оставаясь все время въ срѣзѣ, самъ легко окрашивается при окраскѣ бактерій и въ дальнѣйшемъ, удерживая краску, въ значительной степени вредитъ ясности микроскопической картины; если же предпринимается извлеченіе целлоидина изъ срѣза (иногда предварительно приклееннаго къ стеклу), то это имѣетъ слѣдствіемъ такую дряблость и непрочность срѣза, что всѣ дальнѣйшія манипуляціи съ нимъ дѣлаются въ высшей степени затруднительными. Кромѣ того, изъ объектовъ, залитыхъ въ целлоидинъ, трудно получить достаточно тонкіе срѣзы. Срѣзы же, полученные изъ кусочковъ, залитыхъ въ парафинъ, могутъ быть очень тонки (желательна толщина не болѣе 5  $\mu$ ); при этомъ въ дальнѣйшемъ парафинъ изъ срѣза удаляется, и окраскѣ подвергаются лишь элементы изслѣдуемаго объекта.

Какъ заливка кусочковъ ткани въ парафинъ, дѣланіе срѣзовъ, такъ и наклейка срѣзовъ и т. д. ведутся по обычнымъ правиламъ гистологической техники; нужно лишь замѣтить, что для изслѣдованія бактерій наклейку срѣзовъ на стекло предпочтительно дѣлать, не вводя никакихъ постороннихъ ингредиентов въ качествѣ приклеивающей массы (способы Braun'a, Schellibaum'a, японскій), а при помощи или дистиллированной воды или слабого спирта (способъ Gaulle).

Окрашиваніе бактерій въ срѣзахъ производятъ путемъ погруженія срѣза въ соответствующую краску; при парафиновыхъ срѣзахъ въ краску погружается стекло съ наклееннымъ и предварительнымъ лишеннымъ парафина срѣзомъ.

При окрашиваніи чрезвычайно важно имѣть въ виду то обстоятельство, что для окончательной задѣлки срѣза въ канадскій бальзамъ его приходится обезвоживать при помощи алкоголя; послѣдній

\*) При фиксации абсолютнымъ алкоголемъ эти манипуляціи, конечно, излишни.

сильно извлекаетъ краску изъ ткани, и въ тѣхъ случаяхъ, когда не прибѣгаютъ къ специальнымъ предосторожностямъ, окраска бактерій можетъ сильно пострадать или даже совсѣмъ исчезнуть. Специальныя мѣры, направленные противъ обезцвѣчиванія бактерій при обезвоживаніи срѣзовъ, сводятся къ слѣдующему:

1) Перекрашиваніе срѣза краской, которое достигается или продолжительностью окрашиванія или подогрѣваніемъ краски (при  $t^{\circ}$  — 37°—40°). При перекрашиваніи происходитъ интенсивная окраска не только бактерій, но и вся ткань вообще диффузно и сильно прокрашивается; въ этомъ случаѣ послѣдующее обезвоживаніе срѣза спиртомъ въ то же время производитъ удаленіе избыточной краски изъ срѣза, т. е. дифференцируетъ его; благодаря тому обстоятельству, что бактеріи удерживаютъ краску лучше, чѣмъ остальная ткань, можно путемъ воздѣйствія спиртомъ на перекрашенный срѣзъ вмѣстѣ съ обезвоживаніемъ срѣза совершенно извлечь краску изъ ткани, тогда какъ бактеріи останутся окрашенными; обычно дифференцировку остерегаются доводить до столь сильной степени и наряду съ бактеріями остаются слегка окрашенными и ядра клѣтокъ. Нужно имѣть въ виду, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ перекрашенная ткань настолько сильно удерживаетъ краску, что одинъ спиртъ оказывается недостаточнымъ, чтобы извлечь избытокъ ея; прибавленіе въ такихъ случаяхъ къ промывной водѣ или къ спирту уксусной кислоты въ количествѣ  $\frac{1}{2}$ —2% способствуетъ болѣе энергичной дифференцировкѣ; кромѣ того, можно послѣ спирта подвергнуть срѣзъ просвѣтленію въ эфирномъ маслѣ, изъ которыхъ большинство — особенно же гвоздичное масло — обладаютъ точно также способностью извлекать краску изъ ткани и такимъ образомъ могутъ дополнить процессъ дифференцировки \*). Наоборотъ, въ тѣхъ случаяхъ, когда упомянутая способность эфирныхъ маселъ извлекать изъ срѣза краску можетъ принести ущербъ окраскѣ бактерій, ихъ стараются избѣгнуть, и парафиновый срѣзъ непосредственно изъ абсолютнаго алкоголя переносятъ для просвѣтленія въ ксилолъ (или сначала въ смѣсь алкоголя и ксилола пополамъ) и изъ него заключаютъ въ канадскій бальзамъ; для просвѣтленія целлоидиновыхъ срѣзовъ можно рекомендовать oleum origani или carbol-xylol (acidi carbolici cryst. — 1 часть, xyloli — 3 части), которые извлекаютъ краску въ меньшей степени, чѣмъ другія эфирныя масла и не растворяютъ целлоидина, какъ напримѣръ, гвоздичное масло. Если послѣ дифференцировки срѣза мы произведемъ дополнительную окраску его въ другой цвѣтъ какой-нибудь ядро-красящей или фоновой краской, то у насъ полу-

\*) Послѣ погруженія въ эфирное масло срѣзъ тщательно промываютъ въ ксилолѣ и заключаютъ въ канадскій бальзамъ.

чится двойная окраска срѣза, т. е. клѣточные ядра или весь фонъ будутъ окрашены въ одинъ цвѣтъ, а бактеріи въ другой\*).

2) Въ тѣхъ случаяхъ, когда желательно совершенно устранить извлечение краски изъ срѣза, этого можно достигнуть путемъ растворенія въ спирту, служащемъ для обезвоживанія, небольшого количества той краски, которой окрашенъ срѣзъ; при этомъ спиртъ уже не извлекаетъ больше краски изъ срѣза, а лишь обезвоживаетъ его.

3) Можно замѣнить спиртъ другой жидкостью, извлекающей воду, но въ противоположность спирту очень мало или совсѣмъ не извлекающей краски изъ срѣза; въ качествѣ таковой въ нѣкоторыхъ случаяхъ употребляется чистый безводный ацетонъ. Срѣзъ послѣ окраски и промывки въ водѣ, погружаютъ въ ацетонъ, затѣмъ въ смѣсь ацетона съ ксилоломъ пополамъ, далѣе въ чистый ксилоль и, наконецъ, — канадскій бальзамъ.

4) Окрашиваніе парафиновыхъ срѣзовъ до извлечения изъ нихъ парафина. Этотъ способъ, введенный въ технику еще Meyer'омъ и Smith'омъ, въ последнее время вновь очень рекомендуется Schmorlemъ для тѣхъ случаевъ, когда желательно совершенно избѣгнуть алкоголя, какъ, напримѣръ, при окрашиваніи бактерій чувствительныхъ къ обезцвѣчиванію спиртомъ. Методика способа заключается въ слѣдующемъ: парафиновые срѣзы, непосредственно съ ножа микротомы или предварительно расправленные на теплой водѣ, пускаютъ плавать на поверхность краски, которая ихъ при этомъ окрашиваетъ; для окрашиванія срѣзовъ въ такомъ видѣ нуженъ нѣсколько больший срокъ, чѣмъ для окрашиванія срѣзовъ, лишенныхъ парафина. Послѣ окраски срѣзы переносятъ на воду и вслѣдъ за этимъ ихъ обычнымъ порядкомъ наклеиваютъ на стекла; стекла со срѣзами погружаютъ въ ксилоль, который извлекаетъ парафинъ; изъ ксилолода срѣзы заключаютъ въ канадскій бальзамъ.

5) Методъ высушиванія срѣзовъ (U p n a), при которомъ срѣзъ, наклеенный на стеклѣ, послѣ окраски и промывки въ водѣ подвергаются высушиванію на воздухѣ (иногда съ подогреваніемъ) и въ сухомъ видѣ заключаютъ или непосредственно въ канадскій бальзамъ или предварительно проводятъ черезъ ксилоль. Этотъ способъ примѣняютъ лишь въ исключительныхъ случаяхъ, такъ какъ при высушиваніи происходитъ значительное сморщиваніе и деформация ткани.

Изъ всѣхъ вышеприведенныхъ пяти мѣръ наибольшее значеніе имѣютъ указанія, сдѣланныя подъ рубрикой 1-ой; другіе способы употребляются въ специальныхъ случаяхъ и имѣютъ второстепенное значеніе.

Что касается выбора краски для окрашиванія бактерій въ срѣзѣ, то нужно вспомнить, что всѣ анилиновые краски, принадлежащія къ группѣ основныхъ, обладаютъ способностью селективно окрашивать бактерій. Изъ отдѣльныхъ способовъ окраски трудно указать какой-либо одинъ или два способа, которые явились бы универсальными для окраски бактерій въ тканяхъ; по отношенію къ каждому микроорганизму существуютъ специальные методы, которые и будутъ приведены ниже при описаніи каждого изъ видовъ бактерій; кромѣ того, нерѣдко въ зависимости отъ характера тканевыхъ

\*) Окрашиваніе клѣточныхъ ядеръ (карминомъ, гематоксилиномъ, гематеиномъ) можно производить также предварительно — до окраски бактерій.

измѣненій, фиксаціи матеріала, а подчасъ отъ совершенно неуловимыхъ условій одинъ и тотъ же микроорганизмъ въ одномъ случаѣ окрашивается лучше при примѣненіи одного способа окраски, въ другомъ случаѣ при другой окраскѣ; въ такихъ случаяхъ, чтобы достигнуть удовлетворительныхъ результатовъ, приходится иногда перепробовать нѣсколько методовъ.

Въ виду сказаннаго мы считаемъ целесообразнымъ привести ниже цѣлый рядъ наиболѣе употребительныхъ способовъ окраски бактерій въ тканяхъ. Всѣ способы приводятся въ томъ видѣ, какъ они примѣняются для окрашиванія парафиновыхъ срѣзовъ; по отношенію къ целлоидиновымъ срѣзамъ необходимо помнить, что ихъ слѣдуетъ окрашивать нѣсколько дольше, чѣмъ парафиновые; кромѣ того, процессъ обезвоживанія целлоидиновыхъ срѣзовъ оканчивается на 95° спирта, послѣ котораго слѣдуетъ *ol. origani* или *carbolyxylol* и т. д. (см. выше).

Изъ болѣе простыхъ способовъ окраски бактерій въ срѣзахъ, при которыхъ бактеріи и ткань окрашиваются одной и той же краской, можно рекомендовать слѣдующіе:

#### I. Окраска метиленовой синькой Löffler'a.

- 1) Окрашиваніе срѣза 5 мин. и болѣе въ синькѣ Löffler'a.
- 2) Промывка въ водѣ.
- 3) Дифференцировка 10—20 сек. въ 1/2—1% растворѣ уксусной кислоты.
- 4) Обезвоживаніе въ алкогольѣ.
- 5) Ксилоль, канадскій бальзамъ.

#### II. Окраска посредствомъ *Gentiana-violett*.

- 1) Окрашиваніе срѣза 10—15 мин. въ 2% водномъ (или спиртовомъ) растворѣ *Gentiana-violett*.
- 2) Промывка въ водѣ.
- 3) Дифференцировка въ 80° спирту до поблѣднѣнія срѣза.
- 4) Обезвоживаніе абсолютнымъ алкогольемъ.
- 5) Ксилоль, канадскій бальзамъ.

#### III. Окраска фуксиномъ по Pfeiffer'y.

- 1) Окрашиваніе срѣза 1/2—1 часъ въ карболь-фуксинѣ Ziehl'a, разбавленномъ 1:20 дистиллированной водой.
- 2) Промывка въ водѣ.
- 3) Дифференцировка въ слабомъ (1:1000) водномъ (или спиртовомъ) растворѣ уксусной кислоты до тѣхъ поръ, пока срѣзъ не приобрететъ сѣро-фіолетоваго тона.
- 4) Обезвоживаніе алкогольемъ.
- 5) Ксилоль, канадскій бальзамъ.

#### IV. Способъ Nicolle'я съ карболовымъ тioniномъ.

- 1) Окрашиваніе срѣза 3—5 мин. въ смѣси 100 частей 1% раствора карболовой кислоты и 10 частей насыщеннаго спиртоваго (50°) раствора тioniна.
- 2) Промывка въ водѣ.
- 3) Обезвоживаніе въ алкогольѣ.
- 4) Ксилоль, канадскій бальзамъ.

Бактеріи при этомъ способѣ окрашиваются метахроматически въ фіолетовый цвѣтъ, тогда какъ клѣточные ядра—въ голубой цвѣтъ.

Для трудно окрашиваемыхъ въ тканяхъ бактерій применимы слѣдующіе способы:

#### V. Способъ Марциновскаго и Семеновича.

- 1) Окрашивание срѣза 5 мин. въ смѣси: карболоваго фуксина — 1 часть, воды — 2 части.
- 2) Промывка водой.
- 3) Окраска срѣза синькой Löffler'a — 3 мин.
- 4) Промывка въ водѣ.
- 5) Быстрое обезвоживание алкоголемъ.
- 6) Ксилоть, канадскій бальзамъ.

Въ способѣ Марциновскаго и Семеновича предварительная окраска срѣза фуксиномъ играетъ роль протравы, благодаря которой бактеріи энергично окрашиваются въ синій цвѣтъ при послѣдующемъ примѣненіи синьки.

#### VI. Способъ Никифорова (исключительно для параффиновыхъ срѣзовъ).

- 1) Окрашивание срѣзовъ въ течение 3—36 часовъ (иногда при  $t^0=36^0-40^0$  въ смѣси: 1 часть 1% раствора тропеолина, 2 части дистиллированной воды, 2 части насыщеннаго воднаго раствора метиленовой синьки; на 10 к. с. смѣси прибавляютъ 1—3 капли 0,1% раствора ѣдкаго кали.
- 2) Быстрая промывка въ водѣ.
- 3) Быстрое (нѣсколько секундъ) обезвоживание въ смѣси абсолютнаго алкоголя и эфира пополамъ.
- 4) Ксилоть, канадскій бальзамъ.

При способѣ Никифорова нерѣдко удается окрасить такихъ трудно окрашивающихся въ тканяхъ бактерій, какъ *палочки сапа, спирохеты возвратной горячки* и т. д.

#### VII. Способъ Kühne (только для параффиновыхъ срѣзовъ).

- 1) Окрашивание срѣза 20 мин. въ насыщенномъ растворѣ метиленовой синьки въ 0,5% растворѣ углекислаго аммонія.
- 2) Обезвоживание въ 95% спирту, въ которомъ растворено небольшое количество метиленовой синьки.
- 3) Короткое просвѣтленіе и дифференцировка въ гвоздичномъ маслѣ, насыщенномъ возиномъ или флуоресцеиномъ.
- 4) Быстрая промывка въ чистомъ гвоздичномъ маслѣ.
- 5) Ксилоть, канадскій бальзамъ.

Бактеріи и клѣточные ядра при этомъ способѣ окрашиваются въ синій цвѣтъ, фонъ—въ розовый цвѣтъ.

Хорошіе результаты по отношенію къ трудно окрашивающимся въ срѣзахъ бактеріямъ (*палочки сапа, тифа, гонококки* и др.) даетъ также окраска при помощи полихромной метиленовой синьки (1—2 часа) съ послѣдующей дифференцировкой въ глицерино-эфирной смѣси Уппа. Кроме того, въ нѣкоторыхъ случаяхъ рекомендуется окраска карболовой метиленовой синькой\*).

\*) 2-ой способъ Kühne — см. въ руководствахъ по гистологической технике, указанныхъ ниже.

Для окрашивания въ срѣзахъ тѣхъ бактерій, которыя обладаютъ способностью окрашиваться по способу Gram'a, лучше всего употреблять этотъ способъ (или его видоизмѣненія, предложенныя Weigert'омъ и Löffler'омъ) такъ какъ при немъ мы получаемъ совершенно изолированную окраску бактерій

#### VIII. Способъ Gram'a по отношенію къ срѣзамъ.

- 1) Окрашивание срѣза 1—15 мин. въ карболовой генціанѣ.
- 2) Промывка срѣза въ 5% карболовой водѣ.
- 3) Погруженіе на 2—3 мин. въ Люголевскій растворъ іода.
- 4) Дифференцировка спиртомъ до обезцвѣчивания срѣза.
- 5) Абсолютный алкоголь.
- 6) Ксилоть, канадскій бальзамъ.

Въ томъ случаѣ, когда при способѣ Gram'a желательно наряду съ бактеріями имѣть окрашенными и тканевые элементы, производятъ послѣ обработки препарата спиртомъ дополнительную окраску его въ водномъ или спиртовомъ растворѣ Bismarkbraun, Eosin'a, въ смѣси van-Gieson'a или окрашиваютъ ядра Lithion-carmin'омъ; можно также получить тройную окраску препарата, окрасивъ бактеріи по способу Gram'a, причемъ клѣточные ядра или предварительно или послѣ обезцвѣчивания срѣза спиртомъ окрашиваютъ карминомъ, а фонъ подкрашиваютъ или воднымъ растворомъ пикриновой кислоты или растворомъ Orange. Если желательно наряду съ бактеріями, окрашивающимися по способу Gram'a, покрасить и бактерій, обезцвѣчивающихся при этомъ способѣ, то послѣ дифференцировки спиртомъ срѣзы подвергаютъ окраскѣ фуксиномъ согласно указаніямъ, сдѣланнымъ подъ рубрикой III.

IX. Окраска въ срѣзахъ кислотоустойчивыхъ бактерій, главнымъ образомъ *туберкулезныхъ бациллъ*, ведется слѣдующимъ образомъ:

- 1) Окрашивание срѣза въ течение 40 мин. (въ термостатѣ—20 мин.) въ карболовомъ фуксинѣ Ziehl'я.
- 2) Промывка въ водѣ.
- 3) Дифференцировка въ 10% растворѣ сѣрной кислоты до поблѣднѣнія, но не до полного обезцвѣчивания срѣза.
- 4) Основательная промывка въ водѣ.
- 5) Дополнительная окраска въ слабомъ водномъ растворѣ метиленовой синьки.
- 6) Промывка въ водѣ.
- 7) Обезвоживание въ алкогольѣ.
- 8) Ксилоть, канадскій бальзамъ.

При этомъ способѣ ядра клѣтокъ окрашены въ синій цвѣтъ, *туберкулезные бациллы* въ красный цвѣтъ. Очень красивые препараты получаются, если послѣ окраски *туберкулезныхъ бациллъ, проказы* и др. по указанному способу и послѣ дифференцировки препарата кислотой произвести окраску клѣточныхъ ядеръ вмѣсто синьки однимъ изъ употребляемыхъ въ гистологической техники растворовъ гематоксилина или гематеина\*); для тройной окраски фонъ можно покрасить одной изъ желтыхъ красокъ (пикриновая кислота, Orange, Aurantia).

Въ нѣкоторыхъ специальныхъ случаяхъ для выясненія взаимоотношеній бактерій и тканевыхъ измѣненій можно послѣ окраски бак-

\*) Въ способахъ Kühne и Schmorl'я окраска ядеръ дѣлается предварительно—передъ окраской бациллъ.

терій произвести въ срѣзѣ окраску клѣточныхъ ядеръ и, кромѣ того, окрасить или эластическую ткань или фибринъ и т. д. по одному изъ извѣстныхъ въ гистологической технику способъ.

Окраска *спирохетъ* (*spirochaeta pallida*, *spirochaeta Obermeyeri*) въ срѣзахъ лучше всего удается путемъ импрегнаціи ткани серебромъ (способъ Levaditi \*).

Въ заключеніе мы считаемъ необходимымъ еще указать на возможность примѣнять для окраски бактерій въ тканяхъ окрашивание посредствомъ раствора Azur-eosin'a Giemsa; эта окраска имѣетъ то значеніе, что при ней наряду съ хорошей окраской бактерій и Protozoa \*\*) мы получаемъ превосходную окраску ткани, дающую возможность съ точностью разобраться въ морфологіи клѣточныхъ элементовъ, зернистости лейкоцитовъ и т. д. Наилучшіе препараты въ этомъ отношеніи получаютъ при окрашиваніи срѣзовъ изъ кусочковъ, фиксированныхъ въ сулемѣ и залитыхъ въ парафинъ.

Х. Окрашивание растворомъ Giemsa по указанію Schridde.

1) Окрашивание срѣза въ теченіе 20 мин. въ растворѣ краски, полученномъ путемъ прибавленія 2-хъ капель раствора Giemsa на 1 куб. с. дистиллированной воды.

2) Хорошая промывка въ дистиллированной водѣ.

3) Обезвоживаніе въ чистомъ безводномъ ацетонѣ.

4) Ксилоль, канадскій бальзамъ.

Для успѣха окраски чрезвычайно важно употреблять не содержащую никакихъ признаковъ кислоты воду, чистый препаратъ ацетона (acetone purissim. Kahlbaum), не содержащій слѣдовъ кислоты ксилоль (Xylol purissim.) и нейтральный канадскій бальзамъ (Canadabalsam rectific. neutr. Grubler).

### Литература:

- М. Никифоровъ. — Микроскопическая техника. 7-ое изд. 1909.  
Л. Соболевъ. — Основы патолого-гистологической техники. 1910.  
Schmorl. — Die pathologisch-anatomischen Untersuchungsmethoden. 4 Aufl. 1909.  
Gierke. — Von Kahlden's Technik der Histologischen Untersuchungen. 8 Aufl. 1909.  
Lefas. — La Technique histo-bacteriologique moderne.

\*) См. т. II, статью проф. Д. К. Заболотнаго о спирохетахъ. *Ред.*

\*\*) Объ окраскѣ въ срѣзахъ Protozoa см. т. II, ст. Е. И. Марциновскаго, стр. 96—99. *Ред.*

## ГЛАВА XX.

### Микрофотографія въ бактериологіи.

*прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.*

Микрофотографіей называютъ фотографированіе микроскопическихъ препаратовъ. Главная цѣль микрофотографіи заключается въ томъ, чтобы дать изображеніе данной микроскопической картины.

Возможность воспроизвести ту или другую картину, наблюдаемую въ микроскопъ, играетъ въ бактериологіи не меньшее значеніе, чѣмъ въ какой-либо другой отрасли научной медицины. Какъ извѣстно, такое воспроизведеніе микроскопической картины можетъ быть достигнуто или путемъ срисовыванія ея или при помощи фотографированія оной.

Рисунокъ имѣетъ тѣ преимущества, что онъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ можетъ дать болѣе ясную и понятную картину, благодаря схематизаціи изображенія; на рисункѣ, кромѣ того, мы можемъ выдвинуть болѣе важныя особенности микроскопической картины и оставить въ сторонѣ второстепенныя детали; наконецъ, мы имѣемъ возможность въ рисункѣ передать естественную окраску препарата. Съ другой стороны, однако, рисунокъ никогда не можетъ дать объективнаго изображенія микроскопической картины, такъ какъ рисующій постоянно вводитъ въ свой трудъ извѣстный субъективизмъ, то или другое толкованіе наблюдаемаго препарата.

Обратно этому, микрофотографія даетъ совершенно объективное изображеніе микроскопической картины, не прибавляя и не убавляя ничего изъ поставленнаго подъ микроскопомъ мѣста препарата. Другое преимущество микрофотографіи заключается въ томъ, что благодаря этому методу мы имѣемъ возможность чрезвычайно быстро получить изображеніе микроскопической картины со всѣми иногда довольно сложными деталями ея; даже и окраска препарата можетъ быть воспроизведена при помощи цвѣтной микрофотографіи.

Въ частности въ бактериологіи приходится пользоваться рисунками лишь въ тѣхъ случаяхъ, когда важно обратить вниманіе на тинкторіальныя особенности микроорганизма (изображеніе окрашен-

наго препарата кислотоустойчивыхъ бактерий, изображеніе большинства Protozoa и т. д.); тутъ необходимо давать рисунки въ естественныхъ краскахъ, такъ какъ цвѣтная фотографія пока еще не даетъ въ этомъ отношеніи удовлетворительныхъ результатовъ. Вообще же въ бактериологіи, какъ для педагогическихъ цѣлей, такъ и для научныхъ работъ, чрезвычайно часто возникаетъ необходимость дать безпристрастное и вполне точное изображеніе морфологическихъ свойствъ того или другого микроорганизма; для этого, конечно, микрофотографическій способъ воспроизведенія заслуживаетъ значительнаго предпочтенія.

Такое значеніе микрофотографіи въ бактериологіи впервые оцѣнили творецъ современной бактериологической методики Р. Кош, который первый сталъ примѣнять фотографированіе бактерий, ихъ жгутиковъ и т. д. \*).

Нужно добавить, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ микрофотографія является совершенно незамѣнимой: комбинируя изслѣдованіе живыхъ бактерий при помощи темнаго поля зрѣнія (Dunkelfeldbeleuchtung) съ моментальной микрофотографіей, мы имѣемъ возможность фотографировать различныя фазы жизненныхъ проявленій микроорганизмовъ; наконецъ, въ послѣднее время примѣняютъ микрокинематографію, т. е. кинематографическое фотографированіе подвижныхъ бактерий, Protozoa и т. д., благодаря чему удается получить точное воспроизведеніе живыхъ микроорганизмовъ, ихъ движенія и пр.

Все указанное дѣлаетъ микрофотографію необходимѣйшей частью бактериологической методики, въ виду чего знакомство съ основами ея для занимающагося бактериологіей является чрезвычайно важнымъ.

Въ настоящемъ руководствѣ не имѣется въ виду излагать технику микрофотографіи и описывать аппараты, употребляемые для фотографированія; все это можно найти въ специальныхъ статьяхъ и книгахъ, краткій перечень которыхъ приводится ниже. Здѣсь мы имѣемъ въ виду указать лишь главные принципы микрофотографіи и сдѣлать нѣсколько замѣчаній, относящихся специально къ микрофотографированію бактерий.

Въ основѣ микрофотографической техники лежитъ перенесеніе изображенія микроскопическаго препарата, увеличеннаго при посредствѣ микроскопа, на фотографическую пластинку. Это достигается тѣмъ, что къ окулярному концу трубы микроскопа прилаживается фотографическая камера, при помощи которой мы сначала получаемъ

\*) Въ виду сказаннаго и въ настоящемъ руководствѣ иллюстрація различныхъ видовъ, микроорганизмовъ сдѣлана при помощи микрофотографіи (см. атласъ).

изображеніе на матовомъ или зеркальномъ стеклѣ камеры, наводимъ его на фокусъ, а затѣмъ экспонируемъ его на фотографической пластинкѣ. Въ виду того, что для полученія хорошихъ результатовъ необходимо достаточно сильное и правильное освѣщеніе препарата, точность установки фокуса, а при съемкѣ съ большими увеличеніями еще рядъ другихъ условий, приходится пользоваться специальными микрофотографическими аппаратами. Наиболѣе точные и вмѣстѣ съ тѣмъ дорогіе аппараты дѣлаетъ фирма Zeiss'a; болѣе доступныя по цѣнѣ и вполне удовлетворительныя аппараты существуютъ у Winkel'a и Leitz'a. Всѣ эти аппараты построены по тому принципу, что въ ихъ составъ входитъ: 1 освѣтительная часть (см. рис. 104 L), 2 микрофотографическій стативъ (микроскопъ) съ его оптическими системами (M) и 3 фотографическая камера (K).

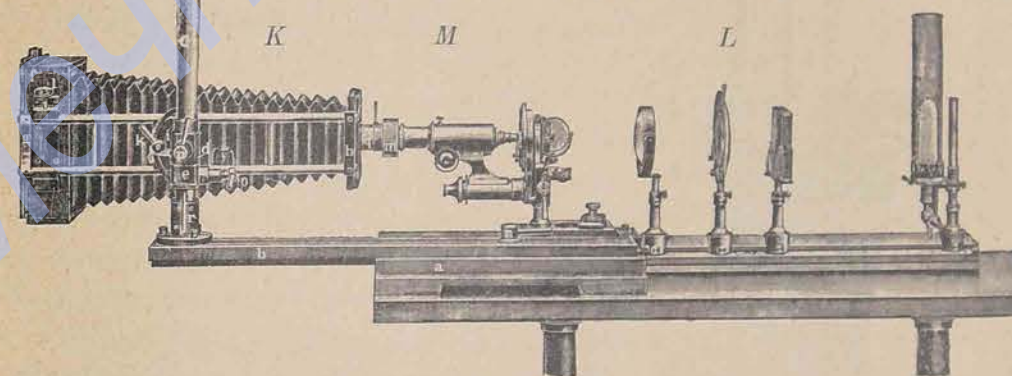


Рис. 104.

фическій стативъ (микроскопъ) съ его оптическими системами (M) и 3 фотографическая камера (K).

1. Источникъ свѣта для фотографированія бактериологическихъ объектовъ—особенно съ значительнымъ увеличеніемъ—долженъ обладать достаточной силой свѣта; лучше всего для этихъ цѣлей электрической свѣтъ Вольтовой дуги или лампы Nernst'a. За отсутствіемъ электрическаго освѣщенія можно пользоваться сильнымъ (70—100 свѣчей) газо-калильнымъ свѣтомъ газовой, спиртовой, керосиновой, бензиновой лампы или еще лучше Друммондовымъ свѣтомъ (Kalklicht). Свѣтъ при помощи конденсирующихъ линзъ направляется на освѣтитель микроскопа (см. рис. 104). При этомъ нерѣдко бываетъ необходимо устранить изъ свѣта часть цвѣтовыхъ лучей и оставить лишь однородные лучи; достигается это при помощи свѣтофильтровъ, которые помѣщаются между источникомъ свѣта и объектомъ.

2. Если съ одной стороны можно получать удовлетворительныя снимки микроорганизмовъ, пользуясь обыкновеннымъ микроскопомъ съ обыкновенными объективами-ахроматами, то съ другой стороны специальный микрофотографическій стативъ представляетъ во многихъ отношеніяхъ значительныя преимущества. Въ качествѣ

освѣтителя для большихъ увеличеній приходится пользоваться ахроматическимъ конденсоромъ. Точно также обычно употребляемые въ микроскопѣ объективы-ахроматы мало подходятъ для микрофотографіи, такъ какъ благодаря сферической и хроматической абераціи даютъ неясное изображеніе на фотографической пластинкѣ. Этотъ недостатокъ устраненъ лишь въ специальныхъ объективахъ-апохроматахъ, которыми и нужно пользоваться при сниманіи съ большими увеличеніями (въ 100 разъ и болѣе); для болѣе слабыхъ увеличеній употребляются объективы микро-планары Zeiss'a, микро-люминары Winkel'a и микро-суммары Leitz'a. Обыч-

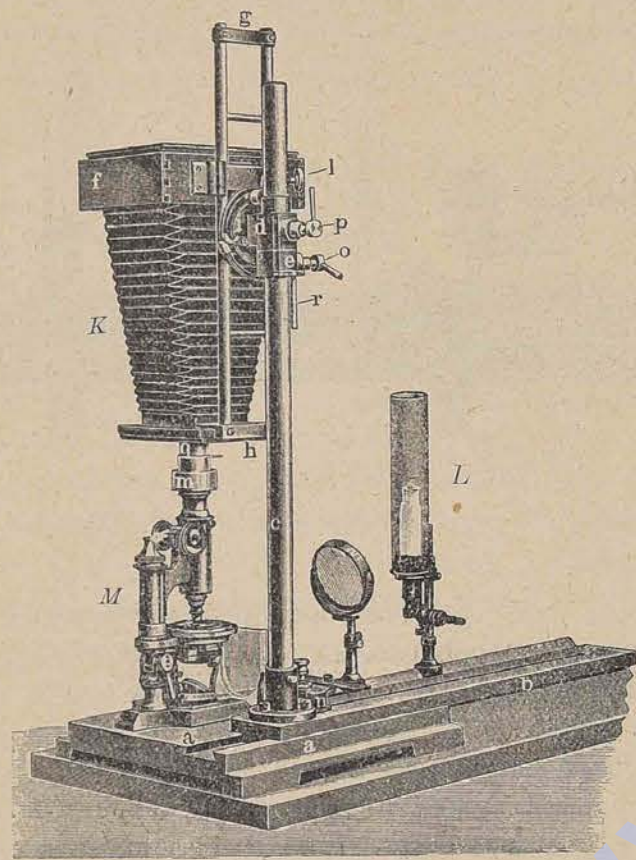


Рис. 105.

ные Huyghens'овы и компенсационные окуляры для микрофотографіи не годятся и ихъ замѣняютъ специальными проекционными окулярами.

3. Камера (К) устраивается такъ, чтобы не быть органически связанной съ микроскопомъ, дабы толчки съ нея не передавались послѣднему; при сниманіи съ большимъ увеличеніемъ (въ 600—1000 разъ и болѣе) бактериологическихъ объектовъ это обстоятельство является весьма важнымъ. При фотографированіи фиксированныхъ и задѣланныхъ препаратовъ удобнѣе пользоваться микрофотографическимъ аппаратомъ при горизонтальномъ положеніи микроскопа (статива) и камеры (см. рис. 104); при сниманіи свѣжихъ объектовъ (бактерій въ жидкости, висячей капли, культуры и т. д.) необходимо, конечно, вертикальное положеніе микроскопа и камеры (см. рис. 105).

Что касается объектовъ, подлежащихъ микрофотографированію, то нужно имѣть въ виду, что не со всякаго бактериологическаго препарата можно получить хорошее фотографическое изображеніе;

туть приходится соблюдать рядъ важныхъ правилъ, безъ которыхъ врядъ ли можно рассчитывать на успѣхъ.

По отношенію къ фотографированію неокрашенныхъ микро-организмовъ нужно замѣтить, что бактерій, находящихся въ жидкой средѣ (напримѣръ, въ висячей каплѣ) можно фотографировать лишь тогда, когда дѣло идетъ о неподвижныхъ видахъ или бактеріяхъ убитыхъ; при этомъ лучше снимать периферическую часть висячей капли. Лучшие результаты получаются, если бактериальную эмульсію или жидкую культуру смѣшать съ равной частью 15% растворъ желатинны; каплю смѣси помѣщаютъ между предметнымъ и покровнымъ стекломъ и даютъ ей остыть. Въ результатѣ мы получаемъ препаратъ, въ которомъ неокрашенные экземпляры бактерій лежатъ неподвижно въ плотной и прозрачной массѣ желатинны. Можно также осторожно подсушить на предметномъ стеклѣ каплю жидкости, содержащую бактерій и затѣмъ, напеся на нее каплю физиологическаго раствора соли, накрыть покровнымъ стекломъ; въ этомъ случаѣ бактеріи лежатъ неподвижно въ одной плоскости, что очень удобно для фотографированія. Очень демонстративныя фотографіи получаются съ неокрашенныхъ бактерій при темномъ полѣ зрѣнія, а также съ препаратовъ, обработанныхъ тушью по способу Barri.

Для фотографированія окрашенныхъ мазковъ изъ содержащаго бактерій матеріала мазокъ дѣлается по возможности тоньше; въ случаѣ приготовленія препаратовъ изъ агаровыхъ культуръ иногда необходимо бактериальную массу промыть путемъ повторнаго взбалтыванія въ водѣ и центрифугированія; при приготовленіи препарата изъ жидкой культуры полезно высушенный и фиксированный препаратъ отмыть отъ питательной среды въ 5% растворѣ соды.

Окраска бактериологическихъ препаратовъ далеко не безразлична для микрофотографированія; красныя и фіолетовыя краски даютъ значительно болѣе контрастные и ясныя снимки, чѣмъ синіе\*). Въ тѣхъ случаяхъ, когда бактеріи окрашиваются по способу Gram'a лучше всего для фотографированія пользоваться этой окраской, такъ какъ при ней мы получаемъ интенсивно окрашенныхъ въ черно-фіолетовый тонъ бактерій на безцвѣтномъ фонѣ (дополнительная окраска мазка или срѣза не производится). Хорошіе снимки получаются также съ микроорганизмовъ, импрегнированныхъ серебромъ (напримѣръ, *spirochaeta pallida*). Въ другихъ случаяхъ прибѣгаютъ къ окраскѣ разведеннымъ карболовымъ фуксиномъ или Gentiana-violett. При окраскѣ содержащихъ бактерій мазковъ гноя, тканевыхъ жидкостей, а также срѣзовъ изъ ткани для фотографированія ихъ важно

\*) При фотографированіи объектовъ, окрашенныхъ въ синій тонъ, необходимо пользоваться свѣтофильтрами, пропускающими лишь желтые и желто-зеленые лучи.

достигнуть максимальной окраски бактерий и сравнительно болѣе слабой окраски окружающей бактерий среды; этого достигаютъ перекрашиваніемъ препарата и послѣдующей дифференцировкой его согласно указаніямъ, сдѣланнымъ въ предыдущей главѣ по отношенію къ окраскѣ бактерий въ срѣзахъ (здѣсь пригодны способы II, III, V, VIII). Относительно срѣзовъ нужно помнить, что для микрофотографирования находящихся въ ткани бактерий срѣзы должны быть очень тонки (около 5  $\mu$ .) и безукоризненно ровны; лучше всего это достигается въ параффиновыхъ срѣзахъ.

Для фотографирования культуръ бактерий пользуются пластинчатыми разводками, причемъ выбираютъ по возможности одиночныя и самыя мелкія колоніи; если при этомъ главное вниманіе обращаютъ на характеръ края колоніи, то фотографія дѣлается при проходящемъ свѣтѣ; для изображенія поверхности колоніи лучше пользоваться падающимъ свѣтомъ. Для того, чтобы фотографировать колоніи въ самомъ начальномъ періодѣ роста, наносятъ зараженную даннымъ микроорганизмомъ желатину на покровное стекло соотвѣтствующаго размѣра, которое желатиной внизъ помѣщаютъ подъ воздушной камерой. Фотографіи культуръ на косомъ агарь-агарѣ и желатинѣ, а также разводки, полученныя путемъ укола желатины, дѣлаются при помощи обычнаго фотографическаго аппарата; при этомъ пробирки съ культурами удобнѣе всего для устраненія свѣтовыхъ рефлексовъ помѣщать въ плоскій сосудъ съ водой.

### Литература:

Никифоровъ. — О микрофотографіи въ медицинѣ. Медицинское Обозрѣніе. 1899.

Mikrophotographie (Kaiserling) — in Enzyklopädie der Mikroskopische Technik v. Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert. 2 Aufl. 1910.

Fuhrmann.—Leitfaden der Mikrophotographie in der Mykologie. 1909.

Neuchaus.—Lehrbuch der Mikrophotographie. 1907.

Choquet.—La photomicrographie histologique et bacteriologique.

Mathet.—Traité pratique de photomicrographie. 1900.

Barnard.—Practical photo-micrography. 1911.

По микрокинематографіи см. статьи:

Comandon.—Presse medicale. 1909. № 94.

Reicher.—Berliner Klinisch. Wochenschr. 1910. № 11.

Reicher.—Berliner Klinisch. Wochenschr. 1910. № 12.

## ГЛАВА XXI.

### Ультрамикроскопія въ бактериологіи

прив.-доц. А. И. Абрикосовъ.

При помощи тѣхъ громадныхъ увеличеній, которыя даетъ намъ современный микроскопъ, мы проникаемъ въ міръ невидимыхъ для невооруженнаго глаза мельчайшихъ частицъ и живыхъ существъ, можемъ изучать ихъ форму, строеніе и т. д. Однако, наряду съ объектами, доступными изслѣдованію обычнымъ микроскопомъ, существуютъ еще и такіе, которые или по своимъ размѣрамъ или особенностямъ строенія лежатъ за предѣлами изобразительной способности микроскопа—они являются по выраженію Siedentopf'a „ультрамикроскопическими“. Среди послѣднихъ есть, повидимому, много такихъ образований, которыя должны быть совершенно „микроскопическими, т. е. они настолько малы, что пока еще не могутъ быть видимы ни при какихъ условіяхъ; но, кромѣ того, среди ультрамикроскопическихъ образований есть и такія, которыя мы можемъ наблюдать при помощи нѣкоторыхъ специальныхъ приспособленій („субмикроскопическіе объекты“ или „субмикроны“).

Въ 1903 г. Siedentopf и Zsigmondy предложили для изслѣдованія ультрамикроскопическихъ частицъ особаго рода комбинацію оптическихъ системъ, которую они назвали „ультрамикроскопомъ“, а самому методу дали названіе „ультрамикроскопіи“. Послѣ перваго ультрамикроскопа, построеннаго по указаніямъ упомянутыхъ авторовъ фирмой К. Zeiss'a въ Іенѣ, методика ультрамикроскопіи подверглась значительной разработкѣ и упрощенію, благодаря чему въ настоящее время мы имѣемъ возможность при помощи сравнительно очень несложныхъ приспособленій пользоваться указаннымъ методомъ.

Въ основѣ ультрамикроскопіи не лежитъ пользованіе какими-либо особыми системами, дающими исключительно большія увеличенія, а находится то соображеніе, что многія мельчайшія частицы дѣлаются доступными нашему зрѣнію при условіи рѣзкой контрастности ихъ освѣщенія въ сравненіи съ остальнымъ полемъ зрѣнія. Всѣ

ультрамикроскопы устриваются по тому принципу, что лучи свѣта, идущіе черезъ изслѣдуемый матеріалъ, попадаютъ въ объективъ только въ томъ случаѣ, если подвергнутся преломленію въ какихъ-либо частицахъ; при такомъ условіи эти частицы будутъ казаться свѣтлыми на темномъ полѣ зрѣнія и дѣлаются для насъ видимыми подобно тому, какъ пылевые частицы воздуха, при обычныхъ условіяхъ невидимыя, дѣлаются ясно замѣтными въ яркомъ лучѣ солнца, проникшемъ въ полутемную комнату.

Изъ сказаннаго ясно, что необходимыми условіями для полученія нужнаго результата при ультрамикроскопії являются:

1) Очень яркое освѣщеніе объекта — такъ какъ, чѣмъ ярче будутъ освѣщены изслѣдуемая частица, тѣмъ лучше онѣ будутъ видѣться на темномъ фонѣ;

2) Навозможно темное поле зрѣнія — въ виду того, что, чѣмъ темнѣе поле зрѣнія, тѣмъ лучше на немъ видны освѣщенныя частицы \*).

Первое условіе, т. е. яркость освѣщенія достигается употребленіемъ сильныхъ источниковъ свѣта. Дневной свѣтъ не годится, такъ какъ слишкомъ слабъ; пользованіе солнечнымъ свѣтомъ (при помощи гелиостатовъ) затруднительно влѣдствіе очень многихъ вполне понятныхъ причинъ. Лучше всего пользоваться электрическимъ свѣтомъ Вольтовой дуги или лампы Nernst'a; подходит также сильный газонакалильный свѣтъ газовой, спиртовой, керосиновой и др. горѣлокъ.

Второе условіе, т. е. полученіе наилучшаго темнаго поля зрѣнія можетъ быть достигнуто лишь при помощи специальныхъ приспособленій, такъ какъ, только пользуясь ими, мы можемъ направить лучи свѣта такъ, чтобы они попадали въ объективъ лишь послѣ преломленія въ изслѣдуемыхъ частицахъ.

Что касается методовъ ультрамикроскопії, то они сводятся къ слѣдующему \*\*):

\*) Картину, получаемую при ультрамикроскопії, принято сравнивать съ видомъ звѣзднаго неба, сходство съ которымъ дѣлается еще болѣе полнымъ, если вспомнить, что „чѣмъ ночь темнѣй, тѣмъ звѣзды ярче и свѣтлѣй“.

\*\*\*) До послѣдняго времени было принято два первыхъ изъ описываемыхъ приспособленій называть „настоящими ультрамикроскопами“, а другіе болѣе простые способы обозначать, какъ „методы освѣщенія при темномъ полѣ зрѣнія“ („Dunkelfeldbeleuchtung“). Въ настоящее время въ виду того, что параболоидъ-конденсоръ можетъ употребляться для тѣхъ же цѣлей, что и настоящіе ультрамикроскопы, а также въ виду того, что новый кардиоидъ-ультрамикроскопъ есть нѣчто среднее между тѣми и другими приборами, всѣ приспособленія стали обозначать однимъ общимъ терминомъ „ультрамикроскопическихъ аппаратовъ“. Это является тѣмъ болѣе уместнымъ, что въ основѣ всѣхъ аппаратовъ лежитъ одинъ и тотъ же принципъ „освѣщенія при темномъ полѣ зрѣнія“.

1) Система бокового освѣщенія, первоначально предложенная Siedentopf'омъ и Zsigmondy для изслѣдованія жидкихъ и плотныхъ коллоидовъ. Изъ рис. 106 видно, что лучи свѣта (L), направленные сбоку на изслѣдуемую частицу (K), попадаютъ въ объективъ (Ob) только послѣ преломленія въ ней подъ прямымъ угломъ; всѣ другіе лучи проходятъ мимо объектива и потому изслѣдуемая частица кажется ярко свѣтящейся на темномъ фонѣ.



Рис. 106.

Рис. 107.

2) Система затемненія въ объективѣ (см. рис. 107). Лучи свѣта (L) отбрасываются обычнымъ зеркаломъ микроскопа въ конденсоръ (K); въ качествѣ послѣдняго служитъ объективъ

съ апертурой не болѣе 0,2, который при помощи особаго приспособленія вставляется на мѣсто освѣтителя Abbé; при помощи конденсора лучи свѣта освѣщаютъ объектъ и далѣе вступаютъ въ объективъ (Ob); однако, здѣсь всѣ прямые лучи свѣта задерживаются благодаря тому, что на верхней поверхности фронтальной линзы объектива средняя часть зачернена; такимъ образомъ въ глазъ наблюдателя попадаютъ лишь лучи свѣта, прошедшіе мимо центрального затемненія объектива, а таковыми лучами могутъ быть лишь косые лучи, получившіеся благодаря преломленію въ частицахъ изслѣдуемаго матеріала. Здѣсь точно также указанные частицы будутъ казаться свѣтлыми на темномъ фонѣ. При указанномъ методѣ въ качествѣ объективовъ приходится пользоваться специально приготовленными объективами съ центральнымъ затемненіемъ фронтальной линзы; при комбинаціи объектива-апохромата въ 2 мм. и компенсаціоннаго окуляра 18 мм. достигается увеличеніе въ 2250 разъ. Въ описанномъ методѣ положительной стороной является возможность изслѣдовать объекты, обладающіе значительной толщиной, какъ напримѣръ, тканевыя волокна, цитологическіе объекты и т. д.; недостаткомъ его является крайняя трудность установки всей системы, благодаря чему пользованіе имъ ограничено.

3) Оба предыдущіе метода упрощены въ новомъ кардиоидъ-ультрамикроскопѣ Siedentopf'a, въ основѣ котораго лежитъ



пользованіе особымъ освѣтителемъ — такъ называемымъ кардиоид-конденсоромъ Zeiss'a, ходъ лучей въ которомъ ясенъ изъ рис. 108.

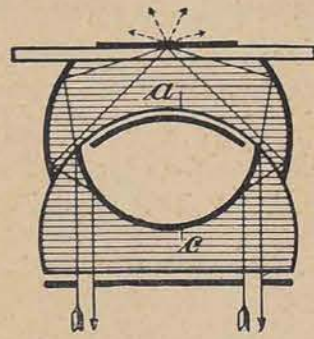


Рис. 108.

Вышеописанные три метода въ бактериологии употребляются мало, какъ по своей сложности, такъ и потому, что бактерии при нихъ видны окруженными дифракционными кольцами, что мѣшаетъ ясности картины. Для цѣлей бактериологии мы употребляемъ болѣе простыя приспособленія, а именно, затемнѣніе въ иммерсионномъ конденсорѣ и такъ называемый параболоидъ-конденсоръ Siedentopf'a.

4) Затемнѣніе въ иммерсионномъ конденсорѣ достигается тѣмъ, что въ кольцо съ диафрагмой-присъ, находящееся подъ конденсоромъ, вкладывается особая круглая пластинка, центральная часть которой (В) глухая, а края открыты и свободно пропускаютъ свѣтъ; при такомъ условиіи (см. рис. 109) лучи свѣта не проходятъ черезъ центральную часть конденсора; лучи же, направляющіеся черезъ периферическую часть конденсора (L), идутъ въ изслѣдуемый объектъ въ косомъ направленіи (для того, чтобы эти лучи свѣта по выходѣ изъ конденсора не преломлялись, между послѣднимъ и предметнымъ стекломъ препарата устраивается

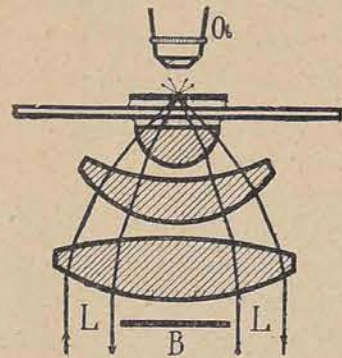


Рис. 109.

масляная иммерсія). Если лучи свѣта, проходящіе черезъ изслѣдуемый матеріалъ, ничѣмъ не отклонятся на своемъ пути, то они, дойдя до верхней поверхности покровнаго стекла препарата, отражаются обратно и въ объективъ не попадаютъ; въ объективъ (Ob) могутъ проникнуть лишь тѣ лучи, которые въ изслѣдуемомъ матеріалѣ подвергнутся преломленію въ какихъ-либо частицахъ; при этомъ эти частицы будутъ казаться ярко освѣщенными на темномъ полѣ зрѣнія. Для того, чтобы дѣйствительно всѣ не преломившіеся лучи отражались бы назадъ отъ верхней поверхности покровнаго стекла, разстояніе послѣдней отъ освѣтителя должно быть равно фокусному разстоянію конденсора; достигается это тѣмъ, что для приготовления препарата употребляются предметныя стекла опредѣленной толщины, которая должна соответствовать данному конденсору \*).

\*) Толщина стеклъ измѣряется особымъ приборомъ-измѣрителемъ. Соответствующая конденсору толщина стекла указывается оптической фирмой, если ей отправить конденсоръ.

Вся установка дѣлается такимъ путемъ (см. рис. 110), что свѣтъ (одинъ изъ перечисленныхъ источниковъ свѣта) собирательной линзой \*) или проще посредствомъ шара сапожниковъ, наполненнаго слабо подкрашенной мѣднымъ купоросомъ водой, направляется на освѣтительное зеркало микроскопа; последнее должно быть освѣщено совершенно равномерно, что можно проверить, помѣщая на зеркало кусокъ бѣлой бумаги. Отраженный отъ зеркала свѣтъ направляется на нижнюю поверхность конденсора, гдѣ

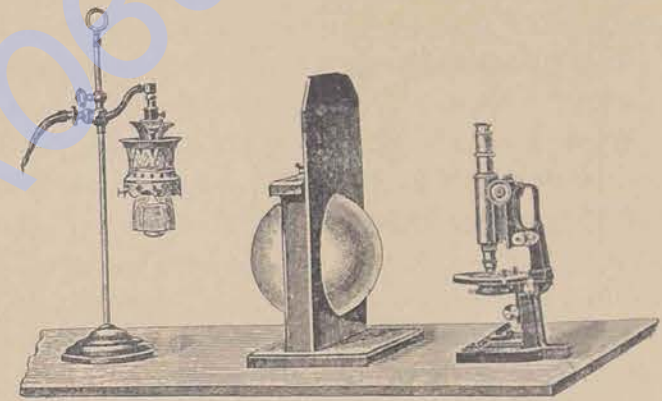


Рис. 110.

вставленъ вышеуказанный кружокъ съ центральной заслонкой. Диафрагма-присъ должна быть совершенно открыта, конденсоръ — поднятъ до поверхности предметнаго стола микроскопа. На верхнюю поверхность конденсора помѣщаютъ каплю жидкаго кедроваго масла, на которую осторожно кладутъ предметное стекло съ готовымъ препаратомъ (въ маслѣ не должно остаться пузырьковъ воздуха!). Въ качествѣ объективовъ употребляются сухія системы, №№ которыхъ такъ же, какъ и окуляровъ, могутъ быть различны въ зависимости отъ степени увеличенія, которую желательно получить. При желаніи можно пользоваться и иммерсионнымъ объективомъ, но въ этомъ случаѣ внутрь объектива вкладываютъ особую бленду, уменьшающую его апертуру.

Описанный методъ по своей простотѣ и доступности очень хорошъ, однако далеко не совершененъ въ виду того, что при немъ мы рѣдко получаемъ хорошее темное поле зрѣнія (трудность центровки всей системы) и достаточно сильное освѣщеніе объекта. Эти недочеты устранены въ слѣдующемъ способѣ:

5) Параболоидъ-конденсоръ Zeiss'a (по Siedentopf'u) устроенъ такимъ путемъ (см. рис. 111), что центральная часть его нижней поверхности закрыта зеркальной заслонкой (В) и не пропускаетъ лучей свѣта;

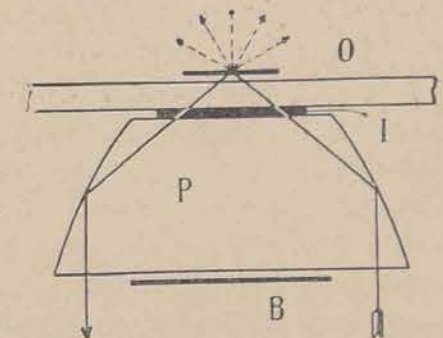


Рис. 111.

\*) Фирма Zeiss'a имѣетъ спеціальныя лампы Nernst'a, снабженныя линзами; въ продажѣ существуютъ также небольшія дуговые лампы, имѣющія собирательную линзу.

послѣдніе входятъ черезъ периферическія части конденсора и, отражаясь отъ его параболически-изогнутыхъ боковыхъ поверхностей, направляются въ изслѣдуемый объектъ. Пройдя черезъ слой кедроваго масла (Г), находящійся между конденсоромъ и предметнымъ стекломъ и далѣе черезъ предметное (О) определенной толщины \*), лучи свѣта встрѣчаются въ одной точкѣ у верхней поверхности покровнаго стекла; тѣ лучи, которые достигнуть этой точки, не будучи ничѣмъ отклонены, отражаются здѣсь подъ угломъ назадъ; тѣ же лучи, которые будутъ преломлены какими-нибудь частицами въ изслѣдуемомъ объектѣ, пойдутъ въ объективъ микроскопа; благодаря этому указанная частица будетъ видна въ видѣ свѣтящихся образований на темномъ фонѣ.

Установка препарата дѣлается почти такъ же, какъ въ предыдущемъ методѣ. Сначала вынимаютъ обычный освѣтитель и на его мѣсто вставляютъ параболоидъ-конденсоръ; устанавливаютъ освѣщеніе такъ же, какъ указано выше по отношенію къ затемнѣнію въ обычномъ иммерсионномъ конденсорѣ; помѣщаютъ каплю кедроваго масла на верхнюю поверхность конденсора, а на масло (избѣгая пузырьковъ воздуха) кладутъ предметное стекло препарата. Въ качествѣ объективовъ употребляютъ сухія системы: апохроматы 4 мм. и 3 мм., ахроматы *DD Zeiss'a*, № 7 *Leitz'a*, *Reichert'a*, *Winkel'a* и др.; для привинчивания объектива къ трубѣ микроскопа лучше всего пользоваться центрировочнымъ приспособленіемъ *Zeiss'a*. Окуляръ выбирается въ зависимости отъ того увеличенія, которое мы желаемъ получить; для наблюденія при среднемъ увеличеніи феномена агглютинаціи можно пользоваться слабыми окулярами; для болѣе сильныхъ увеличеній (изученіе жгутиковъ бактерій, движенія *блѣдной спирохэты* и т. д.) лучше брать сильные компенсационные окуляры (*Zeiss'a*—18 мм.). При пользованіи иммерсионнымъ объективомъ съ нимъ поступаютъ такъ же, какъ въ вышеописанномъ методѣ.

Параболоидъ-конденсоръ является при правильномъ пользованіи имъ очень совершеннымъ приборомъ, такъ какъ даетъ возможность, благодаря большой апертурѣ, цѣликомъ использовать силу свѣта; все приспособленіе легко устанавливается, благодаря чему очень нетрудно получить хорошее затемнѣніе поля зрѣнія; наконецъ, вѣдствіе того, что параболоидъ-конденсоръ обладаетъ хорошей сферической коррекціей, и лучи свѣта въ немъ собираются не преломленіемъ, а отраженіемъ, онъ совершенно не даетъ вокругъ изслѣдуемыхъ объектовъ красочныхъ дифракціонныхъ колець (если послѣднія все же появляются, то это зависитъ отъ неправильной центрировки освѣщенія).

Резюмируя перечень способовъ ультрамикроскопії, можно указать, что для цѣлей бактеріологіи самымъ подходящимъ изъ нихъ

\*) На каждомъ параболоидъ-конденсорѣ обозначена соответствующая его фокусному разстоянію толщина предметнаго стекла.

является параболоидъ-конденсоръ *Zeiss'a*, въ которомъ цѣлый рядъ вышеуказанныхъ положительныхъ сторонъ соединенъ съ чрезвычайной простотой въ обращеніи съ нимъ \*).

Чтобы закончить описаніе техники ультрамикроскопії, надо сказать нѣсколько словъ о приготовленіи препаратовъ для указанного способа изслѣдованія. Въ виду того, что въ основѣ всего метода лежитъ разница показателей преломленія изслѣдуемаго объекта и окружающей среды, то мы въ данномъ случаѣ не можемъ пользоваться ни сухими препаратами-мазками, ни постоянными препаратами, заключенными въ канадскій бальзамъ и т. д. Для ультрамикроскопії въ бактеріологіи приходится пользоваться объектами, взвѣшенными въ жидкостяхъ, причемъ послѣднія должны быть по возможности свободными отъ какихъ-либо постороннихъ частицъ. При изслѣдованіи чистыхъ культуръ мы пользуемся разводками на плотныхъ средахъ, причемъ небольшое количество культуры размѣшиваемъ въ хорошо профильтрованномъ стерильномъ физиологическомъ растворѣ поваренной соли; можно пользоваться также и бульонными разводками, но при этомъ нужно имѣть въ виду, что при изслѣдованіи въ бульонѣ мелкія бѣлковые частицы его могутъ мѣшать наблюденію. Когда возникаетъ необходимость изслѣдовать непосредственно какія-нибудь жидкости организма (кровь, гной, отдѣляемое язвы и т. д.), то мы ихъ изслѣдуемъ либо непосредственно, либо въ случаѣ густоты матеріала разводимъ его физиологическимъ растворомъ.

Матеріалъ, подлежащій ультрамикроскопическому изслѣдованію, при пользованіи сложными ультрамикроскопами (см. выше—1, 2 и 3) помѣщаютъ въ спеціальныя камеры. Въ бактеріологіи при пользованіи способомъ затемнѣнія въ иммерсионномъ конденсорѣ и при параболоидъ-конденсорѣ нѣтъ нужды ни въ какихъ особыхъ камерахъ; капля изслѣдуемаго матеріала помѣщается на предметное стекло определенной толщины (см. выше), накрывается покровнымъ стекломъ такъ, чтобы подъ нимъ не осталось пузырьковъ воздуха; для предохраненія отъ высыханія матеріала края покровнаго стекла обмазываютъ вазелиномъ или другимъ жиромъ.

(Пользоваться препаратомъ висячей капли нельзя, такъ какъ слой воздуха между углубленіемъ предметнаго стекла и каплей измѣняетъ ходъ лучей свѣта и лишаетъ возможности получить нужный эффектъ).

\*) Конденсоры, по принципу сходные съ параболоидъ-конденсоромъ *Zeiss'a*, изготовляются въ настоящее время и другими фирмами. Сюда относятся такъ назыв. „зеркальные конденсоры“ *Reichert'a* и *Leitz'a*, а также и болѣе простые приспособленія этихъ фирмъ, прикрѣпляемые непосредственно на предметный столикъ микроскопа.

Несмотря на то, что со времени появления первого ультрамикроскопа прошло лишь 7—8 лѣтъ, мы уже получили благодаря этому методу цѣлый рядъ новыхъ и интересныхъ данныхъ. Тѣ коллоидальные растворы, которые мы считали настоящими растворами, при ультрамикроскопическомъ изслѣдованіи оказались подобіемъ эмульсіи, такъ какъ ультрамикроскопъ открылъ взвѣшенные въ нихъ мельчайшія бѣлковыя частицы (такъ называемые „коллоидальные субмикроны“), присутствія которыхъ никто не подозрѣвалъ. Кромѣ цѣлаго ряда открытій въ области различныхъ коллоидальныхъ растворовъ и жидкихъ красокъ, при помощи ультрамикроскопа получены цѣнныя данныя относительно сущности молекулярнаго (Броуновскаго) движенія, относительно морфологіи нѣкоторыхъ ботаническихъ объектовъ и т. д.

Въ нѣкоторыхъ отрасляхъ научной медицины сдѣланы попытки изучать при помощи ультрамикроскопа строеніе клѣточныхъ элементовъ, сыворотокъ, крови и др.; тѣ интересныя данныя, которыя въ этомъ отношеніи получены изслѣдователями, хотя и не представляютъ чего-либо законченнаго, но все же являются весьма важными.

По отношенію къ бактериологіи ультрамикроскопія имѣетъ значеніе въ различныхъ направленіяхъ:

I. Въ настоящее время нѣтъ никакихъ сомнѣній, что наряду съ микроорганизмами, доступными нашему микроскопическому наблюденію, существуетъ большой отдѣлъ такъ называемыхъ „невидимыхъ микробовъ“. Изъ послѣднихъ большинство невидимо вследствие очень малыхъ размѣровъ ихъ; кромѣ того, можно предположить, что нѣкоторые изъ такихъ микроорганизмовъ невидимы потому, что мы еще не знаемъ способовъ обработки и окраски ихъ, которые сдѣлали бы ихъ видимыми. Какъ въ первомъ, такъ особенно во второмъ случаѣ ультрамикроскопія можетъ дать много цѣнныхъ данныхъ, такъ какъ при ней мы имѣемъ возможность съ успѣхомъ пользоваться очень большими увеличеніями и, кромѣ того, всякій объектъ можетъ быть сдѣланъ видимымъ безъ какой-либо особой обработки. Нужно, впрочемъ, сознаться, что въ этомъ отношеніи приходится разсчитывать на дальнѣйшія усовершенствованія ультрамикроскопическаго метода, такъ какъ все, что далъ ультрамикроскопъ по отношенію къ невидимымъ микробамъ до сихъ поръ, еще не представляется особенно цѣннымъ. Изслѣдованія Cotton и Mouton'a, касавшіяся ультрамикроскопіи невидимаго возбудителя перипневмоніи рогатаго скота, дали очень мало опредѣленнаго и врядъ ли имѣютъ какое-либо значеніе; тѣмъ болѣе, что новѣйшія изслѣдованія указаннаго микроорганизма, сдѣланныя безъ помощи ультрамикроскопіи, дали намъ гораздо болѣе точное представленіе о его морфологіи (Марциновскій). Что касается невидимыхъ возбудителей оспы, сыпного тифа, скарлатины и т. д., то здѣсь ультрамикроскопъ не далъ пока еще

ничего. Весьма вѣроятно, что это зависитъ отъ того, что эти микроорганизмы являются не „субмикроскопическими“ (т. е. доступными ультрамикроскопіи), а относятся къ „микроскопическимъ“ элементамъ. Съ другой стороны, имѣетъ значеніе и другое обстоятельство; дѣло въ томъ, что указанныхъ невидимыхъ микробовъ мы еще не имѣемъ въ чистыхъ культурахъ и можемъ ихъ искать лишь въ матеріалѣ, взятомъ изъ большого организма (гнои оспенной пустулы, кровь, сыворотка и т. д.); при ультрамикроскопіи указаннаго матеріала мы видимъ въ полѣ зрѣнія такую массу бѣлковыхъ субмикробовъ, что совершенно не представляется возможнымъ сказать, что можно считать за ультрамикроскопическій микроорганизмъ, что за бѣлковую ультрамикроскопическую частицу (субмикронъ); единственнымъ критеріемъ въ пользу живыхъ микроорганизмовъ могло бы быть наблюденіе яснаго активнаго движенія, но такихъ данныхъ мы еще не имѣемъ.

Гораздо болѣе интереснаго и важнаго дала ультрамикроскопія по отношенію къ микроорганизмамъ уже намъ извѣстнымъ.

II. Дѣло въ томъ, что при ультрамикроскопіи мы изслѣдуемъ живыхъ бактерий въ свѣжемъ неокрашенномъ состояніи; кромѣ того, въ виду получаемаго въ ультрамикроскопѣ эффекта чрезвычайной контрастности освѣщенія мы, конечно, при изслѣдованіи неокрашенныхъ бактерий въ ультрамикроскопѣ видимъ гораздо болѣе ясныя картины, чѣмъ при обычномъ изслѣдованіи свѣжихъ бактерий, когда для рѣзкости контуровъ объектовъ приходится затемнять все поле зрѣнія. Эти обстоятельства въ связи съ примѣненіемъ очень большихъ увеличеній даютъ возможность изучать морфологію, а также движеніе, агглютинацію и другія жизненныя проявленія бактерий, такъ сказать, при совершенно естественныхъ условіяхъ. Такимъ образомъ ультрамикроскопъ далъ чрезвычайно интересныя данныя, относящіяся къ строенію тѣла бактерий, къ измѣняемости внѣшняго вида отдѣльныхъ бактериальныхъ клѣтокъ и т. д. По отношенію къ движенію микроорганизмовъ получены при помощи ультрамикроскопа очень цѣнныя данныя, касающіяся отличительныхъ особенностей движенія различныхъ видовъ *спирохетъ*, *трипанозомъ* и т. д.; то же можно сказать о феноменѣ агглютинаціи *спирохетъ* и другихъ микроорганизмовъ.

III. Какъ указано выше, объектъ ультрамикроскопическаго изслѣдованія не нуждается ни въ какой обработкѣ для того, чтобы его можно было бы видѣть и изучать. Тѣ микроорганизмы или ихъ части, которые мы можемъ видѣть лишь послѣ довольно сложной обработки, въ ультрамикроскопѣ могутъ быть наблюдаемы прямо въ свѣжемъ состояніи при совершенно естественныхъ условіяхъ. Сюда прежде всего относятся жгутики подвижныхъ бактерий, которые въ ультра-

микроскопъ нетрудно видѣть при увеличеніи въ 1000—1200 разъ. Далѣе при изслѣдованіи матеріала на присутствіе *блѣдной спирохеты сифилиса*, применяя ультрамикроскопъ, мы можемъ избѣгнуть подчасъ кропотливой фиксаціи и окраски \*); если взять непосредственно на предметное стекло подлежащій изслѣдованію на *спирохеты* матеріалъ и, накрывши его покровнымъ стекломъ (см. выше), разсматривать въ ультрамикроскопъ, то увидѣть указанный микроорганизмъ, выступающій въ видѣ ярко свѣтящейся подвижной *спирохеты* на черномъ фонѣ, очень легко. Въ этомъ смыслѣ ультрамикроскопъ приобретаетъ немаловажное значеніе въ бактериоскопической діагностикѣ.

IV. Комбинація ультрамикроскопіи съ микрофотографіей при условіи моментальныхъ снимковъ дала возможность запечатлѣвать различные моменты изъ жизни живыхъ бактерій, а благодаря комбинаціи ультрамикроскопа съ кинематографіей, мы можемъ демонстрировать непосредственно на экранѣ изображенія движущихся бактерій, *спирохетъ* (напр. *блѣдной спирохеты*), *трипанозомъ* и т. д. \*\*).

### Литература:

- Cotton et Mouton. — Les ultramicroscopes. Masson. Paris. 1906.  
 Gastou. — l'Ultra-Microscope. Baillièrre et fils. Paris. 1910.  
 Gaidukov. — Dunkelfeldbeleuchtung und Ultramikroskopie. Fischer-Jena.  
 1910. (приведена вся литература).  
 Каталоги фирмы К. Zeiss'a въ Гейсѣ.

\*) Лишь въ недавнее время способъ Вигги упростилъ изслѣдованіе матеріала на присутствіе *блѣдной спирохеты*.

\*\*) Указанныя кинематографическія ленты имѣются у фирмы Гаумонтъ въ Парижѣ.

## ГЛАВА XXII.

### Техника приготовленія лечебныхъ сыворотокъ и вакцинъ.

Н. И. Власевскій.

Въ настоящее время серотерапія, вакцинотерапія и вакцинація, какъ методы борьбы съ заразными болѣзнями, достигли такихъ большихъ размѣровъ, что знакомство съ основами техники приготовленія сыворотокъ и вакцинъ стало необходимымъ каждому практическому врачу, пользующемуся въ своей практикѣ этими продуктами.

Количество применяемыхъ сыворотокъ и вакцинъ въ настоящее время такъ велико, что подробное описаніе способа приготовленія каждой изъ нихъ заняло бы слишкомъ много мѣста, а поэтому въ дальнѣйшемъ будетъ описана въ качествѣ типа только техника приготовленія одной сыворотки, имѣя въ виду, что при приготовленіи другихъ принциповъ остается тотъ же, и дѣло разнится только уже въ подробностяхъ, интересныхъ лишь весьма немногимъ специалистамъ.

Для приготовленія сыворотокъ въ настоящее время употребляются главнымъ образомъ лошади, какъ животныя, дающія большія количества сыворотки и притомъ наиболѣе безвредной для человѣка. Впрочемъ, имѣя въ виду, что при повторныхъ инъекціяхъ сыворотки наблюдаются иногда довольно тяжелыя явленія анафилаксіи, въ будущемъ, быть можетъ, придется пользоваться при повторныхъ инъекціяхъ сыворотками, полученными и отъ другихъ крупныхъ животныхъ.

Лошадь, назначенная для иммунизации, должна быть тщательно осмотрѣна въ смыслѣ ея здоровья и не испытана малленомъ. Что касается возраста, то предпочтителенъ средній. Мать, полъ и порода, повидимому, не играютъ замѣтной роли.

Рекомендуется избѣгать лошадей очень чувствительныхъ къ боли и пугливыхъ.

Послѣ подбора лошади приступаютъ къ ея иммунизации.

Смотря по характеру антигена, употребляемаго для иммунизации, сыворотки дѣлятся на: а) бактерицидныя, — когда иммунизация ведется убитыми или живыми тѣлами бактерій — напр., сыворотки *противострептококковья*; б) антитоксическія — когда въ качествѣ

антигена вводятся токсины, — напр. сыворотки *противодифтерийная*, *противостолбнячная* и, наконец, с) с м ѣ ш а н н ы я — какъ напримѣръ *противодизентерийная*, когда животное получаетъ поочередно и токсинъ и тѣла бактерій.

Для приготовления *противодифтерийной* сыворотки въ качествѣ антигена употребляется дифтерийный токсинъ, который готовится слѣдующимъ образомъ:

Martin'овскій бульонъ, налитый тонкимъ слоемъ въ широкодонную колбу, засѣвается культурой токсогенной *дифтерийной палочки* и оставляется въ термостатѣ при 35°C около 2-хъ недѣль. Послѣ этого бульонъ фильтруется сначала черезъ пропускную бумагу, а затѣмъ черезъ фарфоровую свѣчу, и полученный такимъ образомъ дифтерийный токсинъ испытывается на морскихъ свинкахъ (вѣсомъ около 250,0 gm.), которыя получаютъ его въ количествѣ 0,01 — 0,05 куб. с. подъ кожу.

Отъ такого количества хорошаго токсина свинка должна пасть черезъ 15—24—36 часовъ. Если свинка падаетъ позднеѣ, или даже выживаетъ, то такой токсинъ считается мало пригоднымъ для иммунизации.

Въ общемъ, чѣмъ сильнѣй токсинъ, тѣмъ легче идетъ иммунизация, такъ какъ онъ тогда не даетъ мѣстной реакціи и, *ceteris paribus*, количество антитоксина получается большее.

Токсинъ вводится лошади или подъ кожу, или въ толщу мышць, сначала въ минимальныхъ количествахъ — 0,01 — 0,05 к. с., а затѣмъ эта доза повышается, смотря по реакціи, какую даетъ лошадь. Рекомендуется не добиваться сильной реакціи, а зато чаще (если можно, ежедневно) вводить токсинъ. Подъемъ температуры до 38,2°—38,4° считается вполне достаточнымъ. Необходимо во время иммунизации слѣдить за вѣсомъ лошади, и, если онъ рѣзко начинаетъ падать, слѣдуетъ или дать ей отдыхъ, или уменьшить дозы токсина, или совершенно отказаться отъ продолженія ея иммунизации.

Повышая постепенно дозу токсина, доходятъ наконецъ до 60,0—200,0 куб. с. токсина на одно впрыскиваніе и послѣднего изъ нихъ дѣлаютъ перерывъ, причемъ на 7—8-ой день послѣ послѣдней инъекціи берутъ у лошади изъ вены небольшое количество крови (20—30 куб. с.), сыворотку которой испытываютъ на количество содержащагося въ ней антитоксина. Если количество это достаточно, лошадь подвергается большому кровопусканію. Обычно въ день кровопусканія до операціи лошади ничего не даютъ ѣсть. Кровопусканіе производится изъ яремной вены помощью толстой иглы или троакара, соединеннаго резиновой трубкой съ стекляннымъ цилиндромъ, въ который и стекаетъ кровь. За одинъ разъ у лошади берется отъ 6 до 9 литровъ крови.

Въ нѣкоторыхъ лабораторіяхъ лошади обезкровливаются, причемъ кровь въ этихъ случаяхъ берется изъ *art. carotis*, въ которую вводится канюля. При полномъ обезкровливаніи удается получить 25—30 литровъ крови.

Цилиндры съ кровью ставятся на 2—3 часа въ термостатъ, а затѣмъ выносятся на холодъ. Послѣ образования сгустка, выдѣлившаяся сыворотка отсасывается съ помощью воздушнаго насоса или другимъ какимъ-либо способомъ въ стерилизованныя банки, куда иногда прибавляютъ небольшое количество хлороформа, трикрезола или карболовой кислоты.

Иногда, для полученія большаго количества сыворотки, цилиндры, предназначенные для крови, снабжаются въ верхней своей части значительнымъ грузомъ, придѣланнымъ такимъ образомъ, что его можно опустить на образовавшийся сгустокъ фибрина и такимъ образомъ выдавить изъ него известную часть сыворотки.

Банки съ готовой сывороткой выстаиваются въ погребѣ (T°—3-4°R) по возможности долгое время, что необходимо въ виду того, что свѣжая сыворотка обладаетъ большей токсичностью, чѣмъ выдержанная.

Въ нѣкоторыхъ институтахъ съ цѣлью уменьшенія токсичности сыворотки, подвергаютъ ее однократному или повторному нагрѣванію до 56—58°C.

При нагрѣваніи свыше 58°C антитоксинъ начинаетъ разрушаться.

Степень токсичности сыворотки можетъ быть опредѣлена по способу Безрѣдка, въ которомъ анафилактизированной свинкѣ вводятъ подъ твердую мозговую оболочку 0,05 к. с. испытуемой сыворотки, причемъ свинка должна остаться въ живыхъ, или, по крайней мѣрѣ, прожить не менѣе 10 минутъ, въ противномъ же случаѣ токсичность сыворотки считается слишкомъ большою и, по Безрѣдкѣ, такая сыворотка не должна примѣняться на людяхъ.

Выдержанная такимъ образомъ сыворотка подвергается испытанію на количество антитоксина. Почти во всѣхъ русскихъ сывороточныхъ институтахъ въ настоящее время принять для этого методъ Ehrlich'a, отъ автора котораго лабораторіи и получаютъ периодически Standardserum для установленія дозы токсина, нужной для опредѣленія силы сыворотки\*).

Послѣ испытанія сыворотка разливается въ пузырьки или ампуллы обычно съ такимъ расчетомъ, чтобы въ каждой ампуллѣ содержалось 1000 антитокс. единицъ. Такъ напримѣръ, если при испытаніи оказалось, что въ 1 к. с. сыворотки содержится 250 антитоксическихъ единицъ, то въ каждую ампуллу наливается такой сыворотки по 4 куб. сант.

\*) См. ст. проф. С. В. Коршуна „Токсины. Антитоксины“ и др., стр. 175 и 176. Рев.

Для того, чтобы при разливаніи достигнуть возможной стерильности, оно производится помощью особыхъ аппаратовъ, въ которыхъ соприкосновеніе разливаемой сыворотки съ вѣшнимъ воздухомъ сведено до возможнаго minimum'a.

Разлитая и запаянная въ ампулахъ сыворотка ставится на сутки въ термостатъ и, послѣ испытанія на стерильность, употребляется для инъекцій людямъ.

Впрыскиваніе сыворотки производится или обычными большими шприцами, или же небольшимъ сравнительно шприцемъ, снабженнымъ особымъ Т-образнымъ краномъ, помѣщеннымъ между шприцемъ и иглой, причемъ при одномъ поворотѣ крана и вытягиваніи поршня сыворотка набирается въ шприць, а при второмъ поворотѣ крана и опусканіи поршня—переходитъ черезъ иглу подъ кожу.

Въ большомъ ходу также шприць Габричевскаго, устроенный на подобіе сифона.

Что касается до дѣйствія сыворотки, то такое сказывается въ быстромъ улучшеніи всѣхъ симптомовъ болѣзни. Такое дѣйствіе наступаетъ лишь въ томъ случаѣ, если сыворотка впрыснута въ самомъ началѣ болѣзни и притомъ въ достаточномъ количествѣ.

Кромѣ специфическаго лечебнаго дѣйствія, сыворотка вызываетъ часто побочныя неприятыя явленія т. наз. сывороточной болѣзни, которыя выражаются иногда въ припуханіи и покраснѣніи мѣста, гдѣ произведено впрыскиваніе, иногда въ видѣ различныхъ сыпей по всему тѣлу, отековъ, болей въ суставахъ и мышцахъ, причемъ явленія эти могутъ сопровождаться повышенной температурой, которая въ тяжелыхъ случаяхъ держится нѣсколько дней.

Названіе „**вакцина**“ произошло отъ латинскаго слова „*vacca*“ — ко-рова, такъ какъ этимъ животнымъ пользовались для приготовленія оспенной вакцины, а затѣмъ этимъ же именемъ стали называть и другіе, самымъ разнообразнымъ образомъ приготовленные антигены, употребляемые для вызванія у людей и животныхъ активнаго иммунитета.

Въ настоящее время количество болѣзней, для предупрежденія которыхъ возможна вакцинація уже довольно велико, и соотвѣтственно съ этимъ велико и число вакцинъ, а также и способовъ ихъ приготовления.

Въ общихъ чертахъ любая вакцина получается такимъ образомъ, что заразное начало того заболѣванія, противъ котораго предназначается данная вакцина, ослабляется въ своей вирулентности тѣмъ или другимъ способомъ, или же убивается совершенно.

Для ослабленія вирулентности употребляютъ или переведеніе черезъ организмъ соотвѣтствующаго животнаго (заразное начало оспы—черезъ организмъ телят) или выращиваніе на искусствен-

ныхъ питательныхъ средахъ при условіяхъ, отклоняющихся отъ optimum'альныхъ (усиленная аэрація развонокъ, температура термостата въ 39°—42°С, высушиваніе, замораживаніе и т. п.).

Для умерщвленія развонокъ пользуются обычно высокой температурой (53—120°С), прибавленіемъ къ нимъ дезинфицирующихъ веществъ, прибавленіемъ безразличныхъ веществъ въ очень крѣпкихъ растворахъ, вызывающихъ плазмолизъ, электрическимъ токомъ, а иногда нѣсколькими изъ перечисленныхъ способовъ одновременно (особенно часто комбинируется нагреваніе съ послѣдующимъ прибавленіемъ карболовой кислоты).

Разводки для приготовленія вакцинъ берутся или бульонныя, или агаровыя, причемъ почти для каждой вакцины требуется соотвѣтствующія измѣненія въ приготовленіи этихъ средъ.

Обычно предпочитаютъ разводки на агарѣ, такъ какъ при употребленіи бульонныхъ культуръ приходится вводить въ организмъ, кромѣ веществъ иммунизирующихъ, еще и много другихъ веществъ, находящихся въ бульонѣ,—подчасъ токсическихъ.

Значительно рѣже въ качествѣ вакцинъ употребляютъ не тѣла бактерий, а такъ или иначе полученные вытяжки изъ нихъ (различные туберкулины, вакцины противъ брюшного тифа Wassermann'a, Shiga и Neisser'a и др.).

Вытяжки эти готовятъ настаиваніемъ культуръ съ глицериномъ, дистиллированной водой, кислотами и щелочами. Иногда вытяжки подвергаются осажденію алкоголемъ, сѣрно-кислымъ аммоніемъ и др. веществами, и такимъ образомъ антигенъ получается въ сухомъ видѣ и лишь передъ употребленіемъ разводится въ физиологическомъ растворѣ.

Въ виду отчасти недостатка мѣста, отчасти малаго интереса, который представляетъ собой подробное описаніе способовъ приготовленія всѣхъ употребляющихся вакцинъ, мы ограничимся описаніемъ приготовленія нѣсколькихъ наиболѣе употребительныхъ.

Тифозная вакцина по Pfeiffer-Kolle готовится слѣдующимъ образомъ:

Обычный щелочной агаръ разливается въ плоскодонныя колбы тонкимъ слоемъ (1 сант.), и послѣ стерилизаціи въ автоклавѣ застывшая поверхность его засѣвается черезъ пипетку по возможности ядовитой палочкой Eberth'a.

Наклоненіемъ и постукиваніемъ колбъ объ руку стараются распределить засѣвную массу по всей поверхности агара и ставятъ колбу на сутки въ термостатъ при 37°С, послѣ чего въ нее вливаютъ 45—50 куб. сант. стерилизованнаго физиологическаго раствора, и рѣзкими движеніями колбы стараются смыть бактериальную массу съ поверхности агара. Когда это достигнуто, полученную эмульсію переливаютъ въ другую стерилизованную колбу черезъ воронку, снабженную марлевымъ фильтромъ для задержки частицъ расколовшагося агара. Полученная эмульсія нагревается въ теченіе 1½—2 часовъ до 60°С, послѣ чего къ ней прибавляется карболовая кислота (до 3%).

Затѣмъ опредѣляется количество бактеріальной массы. Способовъ для этого существуетъ нѣсколько: высушивание съ послѣдующимъ взвѣшиваніемъ и способъ колориметрической, благодаря своей сложности почти не употребляются, и на практикѣ обычно довольствуются объемнымъ опредѣленіемъ влажной бактеріальной массы, для чего въ маленькой стеклянный цилиндръ, нижняя часть котораго сужена и градуирована на куб. миллиметры, наливаютъ 1 к. с. полученной эмульсии и центрофугируютъ въ теченіе  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  часа. Полученный осадокъ позволяетъ судить о количествѣ бактеріальной массы, которой въ вакцинѣ нормальной густоты должно содержаться 4 миллиграмма. Въ случаѣ надобности вакцину разбавляютъ стерилизованнымъ физиологическимъ растворомъ и затѣмъ разливаютъ въ пузырьки или ампулы, пользуясь обычно для этого тѣми же приспособленіями, какъ и при разливкѣ сыворотокъ. Разлитая вакцина подвергается еще разъ нагрѣванію въ теченіе  $\frac{1}{2}$  часа до  $60^{\circ}\text{C}$  и затѣмъ можетъ быть примѣнена на людяхъ.

Обычно для достиженія достаточнаго активнаго иммунитета требуется двукратная инъекція съ промежуткомъ въ 8—10 дней, причемъ доза вакцины для первой инъекціи берется 0,5 к. с., а для второй 1,5 к. с., но, въ виду наблюдающихся иногда при этомъ бурныхъ реакцій, лучше пользоваться меньшими дозами, но впрыскивая вакцину не 2, а 3 раза. (0,3—0,8 и 1,0).

Въ послѣднее время для приготовления тифозной вакцины Leischman предложилъ слѣдующія видоизмѣненія: культура *Eberth'овскихъ* *бациллъ* дѣлается на бульонѣ, который остается въ термостатѣ 24—48 часовъ, и затѣмъ убиваніе производится нагрѣваніемъ въ теченіе часа до  $53^{\circ}\text{C}$ , послѣ чего слѣдуетъ прибавленіе  $2\frac{1}{2}\%$  лизоля. Въ полученной такимъ образомъ вакцинѣ опредѣляютъ количество бактеріальныхъ клѣтокъ, что легко достигается слѣдующимъ образомъ: берутъ известнымъ образомъ разбавленную человѣческую кровь и смѣшиваютъ ее съ равнымъ количествомъ изслѣдуемой вакцины; изъ смѣси этой дѣлаютъ окрашенные мазки и подъ микроскопомъ, считаютъ число тѣлъ бактерий и число красныхъ кровяныхъ тѣлецъ. Зная число красныхъ кровяныхъ тѣлецъ въ 1 к. с. крови человѣка и зная численныя соотношенія между красными кровяными тѣльцами и микробами, легко высчитать и количество послѣднихъ (Wright). Этой вакцины на первое впрыскиваніе берется такое количество, чтобы число микробовъ въ немъ было равно 500 миллионамъ, а для второго впрыскиванія—1000 миллионамъ (обыкновенно 0,5—1,0 куб. сант.).

Холерная вакцина готовится или только что описаннымъ способомъ, или же, по способу Хавкина, пользуются живыми культурами, причемъ культура, употребляемая для перваго впрыскиванія нѣсколько ослабляется выращиваніемъ ея при  $39^{\circ}\text{C}$  и усиленной аэраціей, для втораго же впрыскиванія употребляется вполне вирулентная культура (*virus fixe*).

Безрѣдка предложилъ свой методъ для приготовления сенсibilизированной чумной и холерной вакцинъ, который, въ общихъ чертахъ, состоитъ въ томъ, что къ эмульсии изъ тѣхъ или другихъ микробовъ прибавляется специфическая сыворотка въ количествѣ, достаточномъ для того, чтобы произошла полная агглютинація. Послѣ отстаиванія въ теченіе 12 часовъ, верхняя, прозрачная часть жидкости отсасывается, а оставшаяся масса микробовъ, пропитанныхъ спе-

цифическими веществами сыворотки (амбоцентами) промывается нѣсколько разъ физиологическимъ растворомъ и затѣмъ нагрѣвается въ теченіе 1 часа до  $56^{\circ}\text{C}$ . Лабораторныя животныя, вакцинированныя этой вакциной, приобрѣтаютъ иммунитетъ черезъ 24 часа послѣ инъекціи, а продолжительность его равна приблизительно  $\frac{1}{2}$  году. Кромѣ того, по видимому, сенсibilизированная вакцина даетъ очень слабую вакцинальную реакцію.

Стрептококковая вакцина, предложенная Габричевскимъ для скарлатины, готовится слѣдующимъ образомъ: сахарный Martin'овскій бульонъ, разлитый въ колбы Виноградскаго, засѣвается *стрептококкомъ*, по возможности свѣже выдѣленнымъ изъ крови сердца ребенка, погибшаго отъ скарлатины.

Послѣ 48-часоваго роста въ термостатѣ при  $37^{\circ}\text{C}$  колбы эти помещаются въ особый аппаратъ, предложенный Габричевскимъ, гдѣ подвергаются въ теченіе часа равномерному прогрѣванію до  $60^{\circ}\text{C}$ .

Затѣмъ къ убитой такимъ образомъ культурѣ прибавляется карболовая кислота въ количествѣ  $\frac{1}{2}\%$ , и культуры изъ колбы переливаются въ высокіе, узкіе цилиндры, въ которыхъ и происходитъ отстаиваніе бактеріальной массы. По отстаиваніи, которое обычно продолжается 1—2 сутокъ, верхніе  $\frac{2}{3}$  прозрачной жидкости сливаются, а оставшаяся  $\frac{1}{3}$  часть отстоя употребляется, послѣ опредѣленія бактеріальной массы (4 мил. въ 1 к. с.), испытанія на стерильность и на дѣйствительность серіи (это опредѣленіе дѣлается на дѣтяхъ), для вакцинаціи.

Послѣ впрыскиванія той или другой вакцины наблюдается обычно мѣстная и общая реакція; первая выражается въ боли, припухлости и покраснѣніи мѣста прививки и иногда опуханіи ближайшихъ лимфатическихъ железъ, а общая—въ ознобъ, повышеніи температуры, головной боли и общемъ недомоганіи. Всѣ эти явленія реакціи организма на введенный антигенъ обычно держатся отъ нѣсколькихъ часовъ до 1—2 сутокъ.

Накопленіе антитѣлъ въ вакцинируемомъ организмѣ начинается происходить только черезъ нѣкоторое время, а непосредственно за введеніемъ вакцины наблюдается даже уменьшеніе количества антитѣлъ, нормально существующихъ въ крови человѣка.

Это явленіе носитъ названіе отрицательной фазы, и съ нимъ до известной степени нужно считаться, производя вакцинацію въ мѣстности, гдѣ уже имѣется эпидемія, такъ какъ во время отрицательной фазы зараженіе можетъ наступить, быть можетъ, даже скорѣе, чѣмъ у лица вовсе не вакцинированнаго. Съ уменьшеніемъ количества впрыскиваемой вакцины укорачивается также и отрицательная фаза, а при введеніи очень малыхъ количествъ вакцинъ, не вызывающихъ никакой реакціи, она и вовсе выпадаетъ.

Дозы вакцины, нужныя для достиженія иммунитета, должны быть подбираемы крайне осторожно, такъ какъ при дозахъ, вызывающихъ бурную реакцію иногда образованія антитѣлъ не наблюдается, а при дозахъ очень малыхъ количество ихъ бываетъ очень незначительнымъ.

Если позволяют обстоятельства, лучше всего слѣдить за количествомъ антитѣлъ у вакцинируемаго субъекта, опредѣляя у него количество опсонинъ, накопленіе которыхъ идетъ параллельно накопленію другихъ антитѣлъ.

Что касается до способовъ введенія вакцинъ въ организмъ, то за исключеніемъ Jenner'овскаго метода, гдѣ вакцина вводится въ верхній слой кожи, остальные вакцины вводятся въ громадномъ большинствѣ случаевъ подкожно — обычно у нижняго угла лопатки или на животѣ. Были предложенія вводить вакцину въ вены, но въ виду сложности техники и иногда бурныхъ реакцій, способъ этотъ не получилъ права гражданства, хотя при немъ иммунитетъ появляется скорѣе и отъ значительно меньшихъ дозъ вакцинъ, чѣмъ при подкожномъ введеніи.

Были сдѣланы также попытки вводить вакцины черезъ пищеварительный каналъ; такъ, Габричевскій, вводя антигенъ въ rectum, могъ обнаружить въ крови животного присутствіе антитѣлъ, хотя и въ небольшихъ количествахъ. Савченко и Заболотный иммунизировали самихъ себя, принимая въ теченіе 4-хъ недѣль убитую холерную разводку въ дозѣ отъ 0,383 до 1,398 сухой бактериальной массы. Послѣ этого они выпили вполне вирулентную холерную разводку и заболѣванія не наступило, хотя въ faeces ихъ и появился *v. cholerae asiatica*. Вообще слѣдуетъ замѣтить, что вопросъ о практическомъ значеніи вакцинаціи, какъ профилактическаго метода, для человѣка, если не считать оспы, далекъ отъ окончательнаго разрѣшенія.

### Литература:

Kraus und Lewaditi. — Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. 1908. B. I.

Roux et Yersin. — Annales de l'Institut Pasteur. 1894, p. 611.

Gilbert et Carnot. — Bibliothèque de Thérapeutique. Médicaments microbiens. 1909.

Габричевскій. — Медицинская бактериологія. 1909. (Посмертное изданіе).

Kolle und Hetsch. — Die experimentelle Bakteriologie. 3-te Aufl. 1911.

Kolle und Wassermann. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2-te Aufl. 1911.

### ГЛАВА XXIII.

## Значеніе внѣшней природы въ распространеніи инфекцій. Бактеріологическое изслѣдованіе воздуха, воды и почвы.

П. Н. Діамфоттовъ.

Изученіе условій появленія и распространенія заразныхъ болѣзней повело, какъ извѣстно, къ установленію того факта, что главнымъ источникомъ большинства инфекцій является прежде всего больной или, вѣрнѣе сказать, носящій въ себѣ ту или иную инфекцію человѣкъ, хотя бы и безъ видимыхъ признаковъ заболѣванія. Такой носитель заразы и передаетъ ее другому или непосредственно (per contactum), или при помощи какихъ либо посредствующихъ звеньевъ, которыя въ теченіе болѣе или менѣе продолжительнаго времени могутъ сохранять повашую въ нихъ заразу и при благоприятныхъ условіяхъ вновь передавать ее человѣку. Такими посредствующими звеньями при передачѣ инфекцій могутъ быть съ одной стороны животныя и насѣкомыя, а съ другой стороны предметы обихода въ человѣческой жизни (платье, бѣлье, различныя вещи) и продукты потребленія (съѣстные припасы), а также и окружающій человѣка внѣшній міръ — воздухъ, почва и вода. Многочисленныя бактериологическія изслѣдованія этого внѣшняго міра, опытное изученіе отношеній патогенныхъ бактерій къ его условіямъ показали, что за рѣдкими исключеніями патогенныя бактеріи не находятъ въ немъ благоприятной почвы для своего существованія и развитія и что ни почва, ни вода, ни въ особенности воздухъ не могутъ служить по существу средами, въ которыхъ болѣзнетворныя микробы могли бы жить неопредѣленно долгое время. Для поддержанія заразительности этихъ средъ необходимо по крайней мѣрѣ періодическое загрязненіе ихъ болѣзнетворными микробами.

Точное научное изученіе роли внѣшней природы въ дѣлѣ распространенія инфекціонныхъ болѣзней устранило изъ этиологіи этихъ болѣзней распространенное раньше представленіе о миазмахъ, разносимыхъ воздухомъ и являющихся причиной эпидемическаго, а при



нѣкоторыхъ формахъ и пандемическаго развитія той или иной заразной болѣзни. Тѣмъ не менѣе, однако, различные элементы внѣшней природы, нерѣдко подвергаемые со стороны человѣка загрязненію различнымъ матеріаломъ, и въ настоящее время сохраняютъ большее или меньшее значеніе въ эпидеміологіи въ силу того, что въ періодъ загрязненія ихъ они могутъ служить путями распространенія инфекціонныхъ болѣзней. Кромѣ того, патогенныя бактеріи, образующія споры, попадая въ условія внѣшняго міра, способны сохраняться неопредѣленно долгое время. Такъ, бактеріи столбняка и злокачественнаго отека въ видѣ споръ являются постоянными обитателями загрязненной животными отбросами почвы, откуда они и попадаютъ въ животный (resp. человѣческой) организмъ при раненіяхъ, загрязненныхъ такой почвой. Въ теченіе многихъ лѣтъ могутъ сохраняться въ почвѣ и споры сибирской язвы. Будучи вынесены тѣмъ или инымъ путемъ (капиллярнымъ поднятіемъ почвенной воды или червями) на поверхность почвы, споры сибирской язвы могутъ послужить причиной эпизоотіи среди животныхъ, получающихъ кормъ съ зараженного участка земли. Причиной эпидемическаго развитія какой либо изъ указанныхъ болѣзней присущіе имъ спорогенные возбудители, при сохраненіи ихъ въ почвѣ, послужить, однако, не могутъ. Эпидеміи столбняка и злокачественнаго отека вообще не наблюдаются, да и самый механизмъ зараженія этими болѣзнями говоритъ противъ возможности ихъ эпидемическаго развитія отъ почвы. Въ наблюдающихся изрѣдка эпидеміяхъ сибирской язвы, какъ показываютъ наблюденія, почва также не играетъ роли — болѣзнь распространяется путемъ контакта или съ больными животными, или съ больными людьми, или, наконецъ, съ зараженными животными продуктами (кожами, волосами, щетиной).

Среди извѣстной въ настоящее время довольно многочисленной группы болѣзнетворныхъ микробовъ, способныхъ вызывать эпидеміи, къ счастью, нѣтъ спорогенныхъ бактерій. Этимъ обстоятельствомъ въ общемъ, разумѣется, сильно уменьшается значеніе внѣшнихъ средъ въ дѣлѣ развитія эпидемическихъ болѣзней. Но и среди болѣзнетворныхъ бактерій, наблюдающихся исключительно только въ вегетативной формѣ, есть такія, которыя, попадая съ тѣмъ или инымъ выдѣленіемъ больного человѣка въ условія внѣшней природы, дѣлаются какъ бы факультативными сапрофитами, сохраняя довольно продолжительное время жизнеспособность и вирулентность для человѣческаго организма. Въ этомъ отношеніи особое значеніе имѣетъ вода, которая, при извѣстномъ богатствѣ органическими особенно взвѣшенными веществами въ соединеніи съ благоприятными температурными условіями, является средой, особо благоприятной для сапрофитической жизни нѣкоторыхъ болѣзнетворныхъ бактерій. При повторяющихся загрязненіяхъ такая вода служитъ даже причиной эндемическаго господства нѣкоторыхъ болѣзней, какъ напр. причиной холерной эндеміи въ Индіи. Среди патогенныхъ ми-

кробовъ есть, наконецъ, такіе, которые ведутъ строго паразитарный образъ жизни. Въ эпидеміологіи болѣзней, вызываемыхъ этими микробами, элементы внѣшней природы, конечно, не могутъ имѣть какого либо значенія.

Какъ видно изъ сказаннаго, значеніе элементовъ внѣшней природы въ эпидеміологіи инфекціонныхъ болѣзней вообще далеко неодинаково. Не одинаково въ частности и значеніе того или другого элемента въ эпидеміологіи различныхъ инфекцій. Тотъ или иной элементъ можетъ имѣть значеніе только для извѣстной группы болѣзней и не имѣетъ никакого значенія для другой. Иногда въ эпидеміологіи инфекцій имѣетъ значеніе не одно, а два природныхъ условія, причѣмъ участіе ихъ такъ тѣсно связано, что отдѣлить ихъ другъ отъ друга, отмѣнить большую роль какого либо одного изъ нихъ не представляется возможнымъ. Нужно еще прибавить, что въ распространеніи какой либо инфекціи участіе того или иного условія внѣшняго міра должно, разумѣется, оцѣниваться неодинаково, въ зависимости отъ того, можетъ ли взятый элементъ служить средой для сохраненія заразнаго начала болѣзни, или онъ является исключительно только передаточной средой при передачѣ инфекціи больнымъ человѣкомъ здоровому. Въ этомъ послѣднемъ смыслѣ значеніе-различныхъ условій внѣшней природы въ передачѣ заразы опредѣляется характеромъ инфекціи: воздухъ можетъ передавать инфекціи дыхательныхъ путей, вода — инфекціи пищеварительныхъ путей.

#### Значеніе воздуха.

Участіе воздуха въ распространеніи инфекціонныхъ болѣзней до недавняго времени предполагалось только для тѣхъ инфекцій, заразное начало которыхъ можетъ разноситься воздухомъ въ видѣ сухой пыли (Staubinfection). Многочисленныя изслѣдованія атмосфернаго воздуха показали, что воздухъ населенныхъ мѣстъ въ большей или меньшей степени богатъ микробами, количество которыхъ идетъ параллельно съ количествомъ носящейся въ воздухѣ пыли, главнымъ образомъ органической. Въ болѣе высокихъ слояхъ атмосферы и пыли и микробовъ оказывается все менѣе и менѣе, а воздухъ снѣжныхъ горъ на высотѣ 3—4 тысячъ метровъ точно такъ же, какъ и морской воздухъ вдали отъ берега или совершенно свободенъ отъ микробовъ или содержитъ ихъ въ ничтожномъ количествѣ. Очевидно, микробы переходятъ въ воздухъ съ поверхности почвы, и бактеріальное загрязненіе воздуха является слѣдствіемъ бактеріальнаго загрязненія верхняго слоя почвы. Переходъ микробовъ въ воздухъ возможенъ, конечно, только съ сухой почвы, притомъ только при благоприятныхъ условіяхъ механическаго отдѣленія ихъ отъ земли, такъ какъ съ влажной поверхности микробы, какъ доказано опытами, въ

воздухъ не поднимаются. Среди микробовъ, носящихся въ атмосферномъ воздухѣ, патогенныхъ бактерій изслѣдованіями обнаружено не было, кромѣ одного случая нахождения *стрептококка* въ воздухѣ очень людной центральной части Лондона.

Отрицательный результатъ этихъ изслѣдованій самъ по себѣ, разумѣется, еще не говоритъ противъ возможности нахождения въ атмосферномъ воздухѣ патогенныхъ бактерій: въ населенныхъ мѣстахъ на поверхность земли несомнѣнно попадаютъ и патогенные микробы и если среди нихъ есть такіе, которые выдерживаютъ высыханіе, то эти послѣдніе могутъ, конечно, при благоприятныхъ условіяхъ подниматься въ воздухъ. Изученіе отношеній бактерій къ процессу высыханія показало, однако, что большинство патогенныхъ бактерій въ вегетативной формѣ не выдерживаетъ высыханія и погибаетъ. Опытнымъ путемъ установлено, что *гонококки* и *менингококки*, бактеріи *шифлюэи*, *холеры* и *чумы* быстро погибаютъ при высыханіи и, стало быть, не могутъ разноситься воздухомъ въ видѣ пыли. *Гноеродные кокки*, *b. pyocyaneus*, *туберкулезная бактерія* и споры *сибирской язвы* и *столбняка* выдерживаютъ высыханіе и могутъ носиться въ видѣ пыли. Довольно стойкими по отношенію къ высыханію оказываются *брюшно-тифозныя* и *дифтерійныя* палочки, но по своей относительной тяжести онѣ быстро осѣдаютъ, и для поднятія ихъ въ воздухъ и для продолжительнаго пребыванія въ немъ необходимо болѣе энергичное движеніе послѣдняго. Въ атмосферномъ воздухѣ всѣ эти способныя къ переносу бактеріи встрѣчаютъ, однако, новыя препятствія для сохраненія своей жизнеспособности. Прежде всего на нихъ губительно дѣйствуетъ солнечный свѣтъ; попадая подъ дѣйствіе его въ громадномъ атмосферномъ пространствѣ съ его сильными воздушными теченіями, микробы кромѣ того быстро разносятся, разжижаются, такъ сказать, въ количественномъ отношеніи и въ силу этого обстоятельства представляютъ только минимальную опасность для зараженія человѣка. Эпидемиологическія наблюденія подтверждаютъ выводы изъ указанныхъ отчасти опытныхъ, отчасти теоретическихъ данныхъ: участіе атмосфернаго воздуха въ развитіи не только эпидемическихъ, но и спорадическихъ инфекціонныхъ заболѣваній ни разу не могло быть доказано.

Нѣсколько иначе обстоитъ дѣло съ пылевой инфекціей въ закрытыхъ помѣщеніяхъ. Въ пыли такихъ помѣщеній были констатированы патогенные микробы, способные выдерживать высыханіе—*туберкулезныя палочки*, *сибирская язва*, *тифозныя бактеріи*, *гноеродные кокки*. Послѣдніе были находимы и въ воздухѣ закрытыхъ помѣщеній. Но и въ закрытыхъ помѣщеніяхъ для воздушной пылевой инфекціи необходимы нѣкоторыя условія. Первымъ изъ этихъ условій является легкость высохшаго микроба, которая обезпечиваетъ продолжительное пребываніе его въ воздухѣ при минимальномъ движеніи послѣдняго.

Только тѣ патогенные микробы представляютъ болѣе или менѣе длительную опасность въ видѣ воздушной пылевой инфекціи, которые могутъ долго оставаться въ воздухѣ помѣщенія при скорости движенія этого воздуха не болѣе 4 миллим. въ секунду. Этому условію, какъ показали наблюденія надъ различными патогенными бактеріями, искусственно распыляемыми въ воздухѣ закрытыхъ помѣщеній (M. Neisser) удовлетворяютъ только указанные выше бактеріи *туберкулеза*, *гноеродные кокки*, *b. pyocyaneus*, споры *сибирской язвы*. Для поднятія *тифозной бактеріи* въ воздухѣ на высоту 80 сант. нужна скорость воздушнаго теченія не менѣе 1,5—2,0 сант. въ секунду, для *дифтерійной*— не менѣе 19—20 сант. Такая скорость движенія воздуха въ закрытомъ помѣщеніи возможна, конечно, при открываемыхъ дверяхъ или окнахъ, возможна она и при движеніи людей въ помѣщеніи, но она не продолжительна, и создаваемая ею временная опасность пылевой инфекціи дифтеріей или тифомъ чрезвычайно мала.

Изъ всѣхъ возможныхъ пылевыхъ инфекцій наибольшаго вниманія заслуживаетъ, конечно, туберкулезъ. Мокрота больныхъ, страдающихъ легочнымъ туберкулезомъ, нерѣдко, какъ извѣстно, выплевывается прямо на полъ, гдѣ она высыхаетъ и обращается въ пыль, несущую въ себѣ жизнеспособныхъ *туберкулезныхъ бактерій*. Поднимаясь въ воздухъ и оставаясь въ немъ при ничтожномъ воздушномъ теченіи болѣе или менѣе продолжительное время (отъ 4 до 8 час.) такая „туберкулезная“ пыль можетъ попадать въ дыхательные пути находящихся въ томъ же помѣщеніи людей и можетъ, при извѣстныхъ условіяхъ, послужить причиной заболѣванія ихъ туберкулезомъ. Образованіе этой пыли и зараженіе ею воздуха имѣетъ мѣсто, главнымъ образомъ, въ тѣхъ помѣщеніяхъ, которыя и безъ того представляютъ благоприятныя условія для инфекціонной заболѣваемости своихъ обитателей вслѣдствіе тѣсноты, недостатка свѣта и воздуха, грязнаго содержанія. Такого рода помѣщенія, при наличности въ нихъ легочныхъ туберкулезныхъ больныхъ, являются такимъ образомъ опасными въ смыслѣ пылевой инфекціи туберкулезомъ. Нельзя отрицать, что и по выводѣ больного такіа помѣщенія остаются опасными въ указанномъ смыслѣ болѣе или менѣе продолжительное время, если въ нихъ не будетъ произведена основательная очистка и дезинфекція. Въ богатой органическими веществами и влажной пыли закрытыхъ помѣщеній *туберкулезная палочка* сохраняетъ свою жизнеспособность въ теченіе 150 дней—въ теченіе такого же періода нужно считаться и съ возможностью пылевой инфекціи туберкулезомъ.

Помимо туберкулеза воздушная пылевая инфекція, какъ показываютъ наблюденія, повидимому имѣетъ мѣсто и при тѣхъ инфекціонныхъ болѣзняхъ, заразное начало которыхъ отдѣляется отъ больныхъ при наступающемъ шелушеніи кожи—при оспѣ, скарлатинѣ, кори. Микробы, вызывающіе эти болѣзни, до сихъ поръ не открыты, и во-

прось о передачѣ ихъ воздушной пылью не можетъ быть подтвержденъ непосредственными бактериологическими данными.

Въ послѣднее время, благодаря работамъ Flügge и его школы, роль воздуха въ передачѣ инфекции получила особое освѣщеніе не съ точки зрѣнія пылевой инфекции, а съ точки зрѣнія „капельной“ инфекции (Tröpfeninfection). Воздухъ, выдыхаемый человѣкомъ, безразлично здоровымъ или больнымъ со стороны дыхательныхъ путей, какъ извѣстно, совершенно стерилень. Но даже при обыкновенномъ громкомъ разговорѣ, не говоря уже о кашлѣ и чиханіи, человѣкъ разбрызгиваетъ ртомъ мельчайшія, совершенно незамѣтныя капли жидкости, несущія въ себѣ бактеріи. Эти наблюденія Flügge были подтверждены многочисленными изслѣдованіями. Мельчайшія капли жидкости, выдѣляющіяся при указанныхъ условіяхъ изо рта человѣка, отличаются большою легкостью: достаточно движенія воздуха въ 0,1 мм. въ секунду, чтобы поддержать ихъ въ воздухѣ въ теченіе 5—6 часовъ, причемъ онѣ разносятся на значительное разстояніе отъ мѣста своего выдѣленія (въ горизонтальномъ направленіи, при опытахъ съ *b. prodigiosus*, ихъ находили на разстояніи 9 метровъ отъ кашляющаго человѣка). Само собою разумѣется, что въ тѣхъ случаяхъ, когда возбудитель инфекции находится во рту или въ дыхательныхъ путяхъ, онъ будетъ выдѣляться въ воздухъ вмѣстѣ съ разбрызгиваемыми каплями слюны или мокроты. Изслѣдованія, произведенныя въ этомъ направленіи съ больными легочнымъ туберкулезомъ, дѣйствительно показали, что чахоточный при кашлѣ разбрызгиваетъ мелкія капли мокроты, содержащія въ себѣ *туберкулезныя палочки*. Удалось даже вызвать путемъ аспираціи такихъ капель типичный туберкулезъ легкихъ и бронхіальныхъ железъ у морскихъ свинокъ, помѣщенныхъ на значительномъ разстояніи отъ кашляющаго больного. Важность открытаго такимъ образомъ пути зараженія туберкулезомъ заставила подвергнуть вопросъ всестороннему обслѣдованію. Къ счастью, оказалось, что частицы мокроты, разбрызгиваемыя чахоточными, въ общемъ относительно велики и тяжелы. Мельчайшія изъ нихъ — въ діаметрѣ не менѣе 30 мм.; по большей части онѣ встрѣчаются въ видѣ цѣлыхъ конгломератовъ клѣтокъ; были найдены даже цѣлыя легочныя альвеолы съ *туберкулезными бактеріями*. Благодаря своей величинѣ и тяжести, эти частицы разносятся на относительно небольшое разстояніе и сравнительно быстро осѣдаютъ. Наибольшее разстояніе, на которомъ онѣ были найдены въ горизонтальномъ направленіи отъ кашляющаго субъекта, не превышало 1½ метра; продолжительность ихъ пребыванія въ воздухѣ — не болѣе 30 минутъ. При высыханіи осѣдающихъ капель, заключающихся въ нихъ *туберкулезныя палочки* остаются жизнеспособными въ темнотѣ 18 дней, на свѣту только 3 дня.

Осѣдающія и высыхающія частицы мокроты и слизи съ *туберкулезными бактеріями* очень плотно пристають къ поверхности тѣхъ пред-

метовъ, на которые онѣ падаютъ. Для поднятія отсюда въ воздухъ высохшихъ бактерій въ видѣ пыли требуется значительное механическое воздѣйствіе — опасность послѣдующей пылевой инфекции отъ высохшихъ капель, такимъ образомъ, при обычныхъ условіяхъ, почти устраняется. Уменьшается опасность и отъ капельной инфекции въ тѣхъ случаяхъ, когда больной при кашлѣ закрываетъ ротъ платкомъ или рукой. Не при каждомъ кашлевомъ толчкѣ, наконецъ, разбрызгиваемыя туберкулезными больными частицы мокроты содержатъ *туберкулезныя бактеріи* — иногда послѣднихъ совсѣмъ не бываетъ, иногда, наоборотъ, бываетъ очень много. Но при всѣхъ этихъ ограниченіяхъ опасность „капельной“ воздушной инфекции туберкулезомъ для лицъ, живущихъ съ больнымъ въ одномъ помѣщеніи, особенно тѣсномъ, не соблюдающихъ притомъ необходимыхъ мѣръ предосторожности при уходѣ за больнымъ, входящихъ съ нимъ по условіямъ жизни въ тѣсное соприкосновеніе, остается все таки очень большою. Наблюденія дѣйствительно указываютъ, что при извѣстныхъ условіяхъ „капельная“ инфекция является наиболѣе вѣроятнымъ способомъ зараженія туберкулезомъ.

Рядомъ съ туберкулезомъ, выдѣленіе вмѣстѣ съ мельчайшими каплями слизи изо рта больного соответствующаго возбудителя заразы было констатировано для *лепрозныхъ бактерій*. При современныхъ знаніяхъ о путяхъ распространенія проказы, вопросъ о томъ, проникаетъ ли она въ человѣчскій организмъ черезъ дыхательные пути, остается, однако, еще открытымъ. Но зараженіе при помощи „капельной“ воздушной инфекции несомнѣнно имѣетъ мѣсто при цѣломъ рядѣ инфекціонныхъ болѣзней, развивающихся въ большия и очень губительныя эпидеміи, при которыхъ заразное начало находится во рту (на миндалинахъ), въ носу и въ дыхательныхъ путяхъ заболѣвшихъ. Сюда относится инфлюэнца, церебро-спинальный менингитъ, корь и скарлатина, начинающаяся обычно съ пораженія горла\*), дифтерія, легочная форма сибирской язвы и легочная чума. Высокая заразительность послѣдней болѣзни находитъ себѣ прекрасное объясненіе въ капельной инфекции, подтверждаемой и эпидемиологическими наблюденіями, и прямыми опытами изслѣдованіями. Последней русской экспедиціей для изученія эпидеміи чумы въ Манджуріи (проф. Д. Заболотный) было доказано, что больной легочной чумой при кашлѣ выбрасываетъ на значительное разстояніе (до 1½ метра) мельчайшія капли мокроты, несущей въ себѣ, какъ извѣстно, массу *чумныхъ бактерій*.

\*) Последнія экспериментальныя изслѣдованія о заражаемости скарлатинной чумою обезьянъ съ убѣдительною доказываютъ, что возбудитель скарлатины находится въ налетѣ на миндалинахъ у заболѣвшихъ скарлатиною людей (работы М. Cantacuzène, G. Bernhardt, K. Landsteiner, C. Levaditi и E. Prasek).

Подводя итоги даннымъ, рисующимъ роль воздуха въ передачѣ инфекціонныхъ болѣзней, нужно придти къ заключенію, что воздухъ является только передаточной, а отнюдь не сохраняющей инфекцію средой.

Бактеріи въ воздухѣ являются механической примѣсью, исчезающей изъ него вообще въ теченіе сравнительно непродолжительнаго времени. Самъ по себѣ воздухъ не является благоприятной средой для бактерій — наоборотъ, въ соединеніи съ различными, присущими ему физическими факторами, — температурой, солнечнымъ свѣтомъ, колебаніями влажности и пр. — онъ дѣйствуетъ на бактеріи губительно. Какъ о передатчикѣ заразы, по существующимъ эпидемиологическимъ наблюденіямъ и даннымъ бактериологическихъ изслѣдованій, можно съ увѣренностью говорить о воздухѣ закрытыхъ помѣщеній. Изъ двухъ способовъ передачи заразы воздухомъ — пылевой и капельной инфекціи, послѣдняя является несомнѣнно и болѣе частой, и болѣе опасной. Но и при ней для того, чтобы та или иная зараза, выбрасываемая вмѣстѣ съ выдыхаемымъ рта, носа и дыхательныхъ путей, на долгое время заражала воздухъ закрытаго помѣщенія, необходимо присутствіе человѣка, носящаго въ себѣ эту заразу; для того, чтобы заразиться черезъ воздухъ, необходимо болѣе или менѣе близкое сосѣдство съ этимъ человѣкомъ. Это послѣднее обстоятельство не позволяетъ провести рѣзкой грани между заражаемостью черезъ воздухъ и заражаемостью *per contactum*, обусловленной неосторожнымъ уходомъ за больнымъ и вообще близкимъ соприкосновеніемъ съ нимъ, неизбежнымъ при тѣснотѣ помѣщенія. Не нужно забывать, что осѣдающія изъ воздуха пылевые и капельныя частицы, несущія въ себѣ заразу, попадаютъ на находящіяся вблизи больного вещи, пользованіе которыми можетъ повести къ зараженію.

#### Бактеріологическое изслѣдованіе воздуха.

Бактеріологическое изслѣдованіе воздуха основано на пропусканіи опредѣленнаго объема воздуха черезъ какую нибудь предварительно обезпложенную среду, способную задержать изъ пропускаемаго воздуха всѣ механически взвѣшенныя частицы, въ томъ числѣ и бактеріи. Въ качествѣ задерживающей среды употребляютъ или стерильную жидкость или какое-либо порозное твердое вещество — стерилизованную вату, песокъ, толченое стекло. Послѣ пропуска изслѣдуемаго воздуха, опредѣленное количество фильтрующаго матеріала высѣвается на пластинки съ обычными твердыми питательными средами — агаромъ или желатиной. Полученныя на пластинкахъ колоніи бактерій, при перечисленіи количествъ ихъ на все количество задерживающей среды, позволяютъ судить о бактеріальномъ загрязненіи воздуха во взятомъ объемѣ. Изслѣдованіе отдѣльныхъ колоній производится

обычными способами — путемъ окраски препаратовъ, наблюденіемъ въ висячей каплѣ, пересѣвомъ на спеціальныя питательныя среды и, въ случаѣ надобности, путемъ прививокъ животнымъ. Аппаратовъ для изслѣдованія воздуха было предложено нѣсколько. Наиболее употребительный изъ нихъ приборъ Straus'a (рис. 112), состоящій изъ цилиндрическаго сосуда съ центральной приводящей трубкой, доходящей до дна, и короткой отводящей трубкой. По наполненіи цилиндра стерильной жидкостью въ опредѣленномъ количествѣ, черезъ нее прогоняется опредѣленный объемъ воздуха, нагнетаемый черезъ приводящую трубку. Посѣвы жидкости на пластинкахъ съ твердыми питательными средами позволяютъ опредѣлить количество микробовъ, заключающихся во взятомъ объемѣ воздуха, и выдѣлить для дальнѣйшаго спеціальнаго изслѣдованія тѣ изъ нихъ, которые по росту на пластинкахъ даютъ основаніе заподозрить ихъ въ принадлежности къ группѣ патогенныхъ микробовъ.

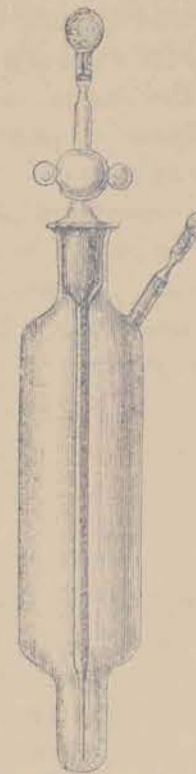


Рис. 112. — Аппаратъ Straus'a для бактериологическаго изслѣдованія воздуха.

Hesse пропускаетъ воздухъ черезъ стеклянную трубку длиною въ 70 сантим. и діаметромъ въ 3,5 сантим., по стѣнкамъ которой распределена желатина. Въ аппаратѣ Petri воздухъ пропускается черезъ трубочку въ 6—10 сантим. длиною, на-

полненную стерильнымъ мелкимъ пескомъ (діам.  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$  мм.), при помощи насоса съ движущимся цилиндромъ и счетчикомъ для счета оборотовъ поршня (рис. 113).

Въ приборѣ Fieker'a, построенномъ на томъ же принципѣ, песокъ въ трубкѣ замѣненъ мелкимъ стекломъ, а насосъ резиновымъ баллономъ емкостью въ  $\frac{1}{2}$  литра. Песокъ и стекло изъ того и другого аппарата разсѣивается по окончаніи пропуска черезъ нихъ изслѣдуемаго воздуха на пластинкахъ съ желатиной или агаромъ.

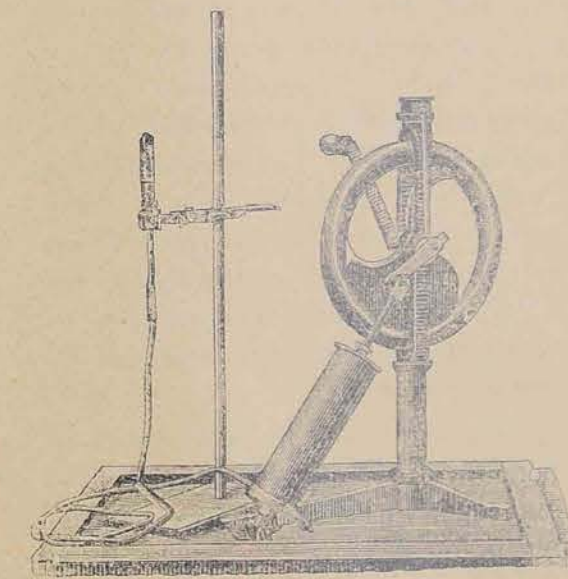


Рис. 113. — Аппаратъ Petri съ насосомъ.

Для бактериологическаго изслѣдованія воздуха при капельной инфекціи въ различныхъ мѣстахъ помѣщенія, на различной высотѣ

помѣщаютъ открытыя чашки Petri съ застывшей желатиной или агаромъ. Носящіеся въ воздухѣ брызги слюны, слезы и мокроты осѣдаютъ на эти части и даютъ ростъ заключающимся въ нихъ микробамъ. Вмѣстѣ съ ними на чашки попадаютъ и бактеріи,носящіеся въ воздухѣ въ видѣ пыли, а также плѣсень и пр.

Въ сильно загрязненномъ пыльномъ воздухѣ пластинки быстро покрываются разнообразными микробами, сильно затрудняющими выдѣленіе изъ ихъ среды искомымъ патогеннымъ микробомъ. Для избѣжанія этого неудобства, при изслѣдованіи воздуха на капельную инфекцію, при наличности въ помѣщеніи больного, чашки Petri ставятся въ различномъ разстояніи отъ него не въ горизонтальномъ, а въ вертикальномъ положеніи, которое значительно предохраняетъ ихъ отъ попаданія на ихъ поверхность носящейся въ воздухѣ пыли.

#### Значеніе почвы.

Если воздуху въ прежнее время приписывалось большое значеніе въ дѣлѣ разнесенія миазмовъ и въ распространеніи такимъ образомъ заразныхъ болѣзней, то въ сохраненіи и размноженіи заразы при нѣкоторыхъ эпидемическихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ (холерѣ и брюшномъ тифѣ) до недавняго времени всецѣло обвинялась почва. Это воззрѣніе, нашедшее себѣ, какъ извѣстно, исчерпывающее выраженіе въ знаменитой локалистической теоріи Pettenkoffera, подтверждалось статистическими данными по заболѣваемости холерой и брюшнымъ тифомъ населенія отдѣльныхъ мѣстностей и изслѣдованіями почвы, рисующими зависимость этой заболѣваемости отъ строенія почвы, степени загрязненія ея органическими веществами, ея влажности, высоты стоянія почвенныхъ водъ. Создаваемое такимъ образомъ мѣстное и временное предрасположеніе отдѣльныхъ мѣстъ для развитія указанныхъ инфекціонныхъ болѣзней сводило эпидемиологію брюшного тифа и холеры къ тому, что заразное начало этихъ болѣзней, заносимое больнымъ челоукомъ, только тогда пріобрѣтало эпидемическое развитіе, когда оно попадало въ благоприятную для его размноженія почву, изъ которой оно и выдѣрялось вновь въ челоука организмъ вмѣстѣ съ почвеннымъ воздухомъ или вмѣстѣ съ пылью, поднимающейся съ поверхности почвы.

Теорія Pettenkoffera, объединявшая существовавшія эпидемиологическія наблюденія и объяснявшая непонятный фактъ невосприимчивости нѣкоторыхъ мѣстностей къ эпидемическому развитію холеры, пользовалась одно время общимъ признаніемъ и до сихъ поръ еще имѣетъ сторонниковъ. Естественно, что съ открытіемъ болѣзнетворныхъ бактерій, въ томъ числѣ возбудителей холеры и брюшного тифа, на изученіе бактеріальной флоры почвы и на отношеніе къ ней патогенныхъ

микробовъ было обращено самое серьезное вниманіе. Многочисленныя бактеріологическія изслѣдованія почвы показали, что поверхностные слои ея, въ общемъ, богаты бактеріями, причемъ количество послѣднихъ идетъ параллельно съ загрязненіемъ почвы органическими веществами. Этотъ фактъ дѣлается понятнымъ, если вспомнить, что все процессы разложенія и послѣдующей минерализаціи органическихъ веществъ, какъ растительныхъ, такъ и животныхъ, совершаются въ почвѣ при участіи населяющихъ ее бактерій. Количество этихъ бактерій, считая притомъ только аэробные виды, достигаетъ въ поверхностныхъ слояхъ почвы громадныхъ величинъ; по мѣрѣ углубленія въ почву число бактерій уменьшается, и на глубинѣ 6—7 метровъ почва оказывается свободной отъ аэробныхъ микробовъ. Такъ, въ каждомъ куб. сантиметрѣ полевой земли было найдено (Reimers):

на поверхности . . . . .	2,564,800 микробовъ.
на глубинѣ 3-хъ метровъ . . . .	23,100 "
" 3½ метровъ . . . .	6,170 "
" 4-хъ " . . . .	1,580 "
" 6 " . . . .	0 "

Въ дѣвственной лѣсной почвѣ Frankel констатировалъ:

	27 мая	15 іюня	3 ноября
на поверхности . . . . .	150,000	140,000	55,000
на глубинѣ 0,50 метра . . . . .	200,000	145,000	75,000
" 1,00 " . . . . .	2,000	1,000	7,000
" 1,50 " . . . . .	15,000	500	200
" 2,00 " . . . . .	2,000	0	0
" 2,50 " . . . . .	500	0	0
" 3,00 " . . . . .	3,000	700	1,500
" 3,00 " . . . . .	0	700	50
" 4,00 " . . . . .	0	150	0
" 4,50 " . . . . .	100	100	0

Въ мѣстахъ населенныхъ почва оказывается еще болѣе богатой микробами: въ поверхностныхъ слояхъ почвы въ г. Туринѣ было найдено 32 милліона бактерій въ 1 куб. сант. (Maggiora), а въ уличной грязи Парижа Michel нашелъ ихъ до 1 милліарда. Количество микробовъ въ почвѣ зависитъ отъ ея физическихъ свойствъ, отъ ея влажности—въ порозной и влажной почвѣ ихъ больше, чѣмъ въ плотной и сухой. Не остается безъ вліянія при этомъ и химическій составъ: почва, богатая солями алюминія и желѣза, является неблагоприятной средой для бактерій—въ ней медленно совершаются процессы разложенія органическихъ веществъ, она консервируетъ трупы. Въ этомъ отношеніи интересны сравнительныя данныя по количественной бактеріальной флорѣ почвы 2-хъ кладбищъ: на поверхности почвы кладбища Montparnasse въ Парижѣ было найдено въ 1 куб. сант. 29 милліоновъ микробовъ, на глубинѣ 2½ метровъ 5,900,000 (Michel); въ поверхностныхъ слояхъ деревенскаго кладбища,

близъ Ламанша, количество микробовъ въ 1 куб. сант. не превышало 1.200.000, а на глубинѣ 2½ метровъ оно опустилось до 10. Въ почвѣ этого кладбища, въ которомъ оказалось много солей алюминія и желѣза, процессы разложенія органическихъ веществъ сильно замедлены, трупы сохраняются въ ней продолжительное время.

Бактеріи, находимыя въ почвѣ, въ громадномъ большинствѣ принадлежатъ къ группѣ непатогенныхъ сапрофитовъ, разлагающихъ органическія вещества. Нужно замѣтить, что патогенныя бактеріи, въ ихъ вегетативной формѣ, попадая въ поверхностные слои почвы, наталкиваются на большія препятствія для ихъ сохраненія и размноженія. При достаточномъ количествѣ органическихъ веществъ онѣ, правда, обезпечены въ питаніи, но онѣ, какъ уже было указано, въ большинствѣ не выдерживаютъ внѣшнихъ физическихъ факторовъ—высыхания и свѣта. Сверхъ того имъ приходится вступать въ конкуренцію съ почвенными микробами—съ постоянными хорошо приспособившимися къ даннымъ условіямъ обитателями почвы.

Какъ показываютъ прямые наблюденія, въ этой конкуренціи, при прочихъ равныхъ условіяхъ, онѣ оказываются побѣжденными. Тѣмъ не менѣе, при всегда возможномъ загрязненіи верхнихъ слоевъ почвы выдѣленіями больныхъ людей и животныхъ, здѣсь можно найти различныя патогенныя бактеріи въ ихъ вегетативной формѣ—*туберкулезныя кокки, бациллы снѣжно тифа, туберкулезныя палочки*; отмѣчены случаи находенія и *бактерій брюшного тифа*. Продолжительность жизни всѣхъ указанныхъ микробовъ на поверхности почвы, въ силу указанныхъ выше обстоятельствъ, въ общемъ, однако, очень не велика.

Но попадая, при извѣстныхъ условіяхъ, въ болѣе глубокіе слои почвы, они находятъ тамъ болѣе благоприятныя условія, и время сохраненія ихъ жизнеспособности значительно удлиняется. Съ цѣлью выясненія продолжительности жизни въ почвѣ различныхъ патогенныхъ бактерій, были произведены опыты съ искусственнымъ зараженіемъ почвы тѣмъ или инымъ микробомъ съ послѣдующимъ бактериологическимъ изслѣдованіемъ этой почвы. Оказалось, что *холерный вибрионъ* въ загрязненныхъ поверхностныхъ слояхъ почвы сохраняется не болѣе 10—14 дней, но на глубинѣ 1,5—2,0 метровъ онъ можетъ оставаться жизнеспособнымъ въ теченіе 3-хъ мѣсяцевъ. Немножко длиннѣе продолжительность жизни на поверхности почвы *бактерій брюшного тифа*—до 3-хъ недѣль; на глубинѣ 3-хъ метровъ она равняется также 3-мъ мѣсяцамъ. *Бактеріи туберкулеза* сохраняются и на поверхности почвы въ теченіе 3-хъ мѣсяцевъ. Продолжительность жизни *чумныхъ бактерій* въ похороненныхъ трупахъ колеблется отъ 15 до 30 дней; есть, однако, указанія, что при нѣкоторыхъ особенностяхъ почвы и при низкой т°, задерживающей процессы гніенія, зараза чумы въ трупахъ можетъ оставаться жизнеспособной значительно дольше (наблюденія зимой въ киргизскихъ

степяхъ). Въ почвѣ мѣстностей, пораженныхъ эпидеміей чумы, Yersin находилъ идентичную съ *чумной палочкой* по морфологіи и росту на питательныхъ средахъ бактерію, оказавшуюся, однако, не вирулентной для грызуновъ. Наконецъ, патогенные микробы, образующіе споры (*сибирская язва, столбнякъ, злокачественный отекъ*) могутъ сохраняться въ почвѣ въ теченіе многихъ лѣтъ и могутъ, какъ уже было указано, послужить причиной зараженія при раненіяхъ, загрязненныхъ такой почвой.

Патогенные микробы, попадающіе въ почву, могутъ передвигаться съ поверхности внизъ и обратно—изъ болѣе глубокихъ слоевъ на поверхность. Передвиженіе это обуславливается прежде всего живущими въ землѣ червями, которые могутъ переносить на себѣ и бактеріи съ мѣсто на мѣсто. Могутъ вынести микробовъ на поверхность на своихъ стебляхъ и растенія. Возможно, наконецъ, передвиженіе микробовъ вверхъ при капиллярномъ поднятіи почвенной воды и внизъ—при паденіи уровня этой воды. Микробы, попадающіе тѣмъ или инымъ путемъ на поверхность почвы, въ концѣ концовъ подвергаются высыханію. Если они способны остаться при этомъ процессѣ живыми, то они могутъ, при извѣстныхъ условіяхъ, подниматься въ воздухъ и разноситься въ видѣ пыли. Роль почвы въ передачѣ инфекции переходитъ при такихъ условіяхъ къ воздуху. Какъ мы видѣли, значеніе такого рода пылевой инфекции въ атмосферномъ воздухѣ чрезвычайно мало. Возможны, конечно, и другіе пути распространенія заразы съ поверхности почвы: она можетъ переноситься наѣдомыми или непосредственно на человѣка, или на предметы потребленія. Отмѣчены случаи заболѣванія сибирской язвой при укусахъ мухами, случаи зараженія холерой черезъ съѣстные продукты, загрязненные соответствующимъ микробомъ тѣми же мухами. Растенія (овощи), загрязненныя зараженной почвой, при употребленіи ихъ въ пищу въ сыромъ видѣ, могутъ также передать инфекцію. Можетъ, наконецъ, загрязненная почва легко попасть на обувь, съ послѣдней на руки, а съ рукъ на съѣстные продукты и непосредственно въ ротъ человѣка.

Всѣ подобнаго рода зараженія, ограничивающіяся въ большинствѣ случаевъ единичными заболѣваніями, не отводятъ почвѣ особенно виднаго мѣста—роль ея въ эпидемиологіи при данныхъ условіяхъ можетъ быть приравнена къ роли любого предмета, загрязненнаго изверженіями больного человѣка, несущими въ себѣ заразу. Но попавшіе въ почву патогенные микробы находятъ для себя еще одинъ путь для проникновенія въ человѣчскій организмъ: изъ почвы эти микробы могутъ быть вымыты водой, которая заноситъ ихъ въ источники водоснабженія и заражаетъ такимъ образомъ питьевую воду. Какъ извѣстно, почва является прекраснымъ фильтромъ, задерживающимъ изъ проходящей черезъ нее воды всѣ мельчайшія взвѣшенныя

вещества, въ томъ числѣ и микробовъ. Но при извѣстныхъ условіяхъ — при малой толщинѣ фильтрующаго слоя почвы, при наблюдающихся нерѣдко, особенно въ известковыхъ породахъ, глубокихъ трещинахъ — вода, попадающая на поверхность почвы, сама по себѣ загрязненная патогенными микробами или смывающая ихъ съ верхнихъ слоевъ почвы, легко можетъ попасть въ недостаточно очищенномъ видѣ въ почвенную воду.

Почва обвиняется въ распространеніи тѣхъ же эпидемическихъ болѣзней, въ которыхъ обвиняется и вода. Это инфекции кишечнаго тракта — холера, брюшной тифъ и паратифы и дизентерія. Вмѣстѣ съ изверженіями больныхъ заразное начало указанныхъ болѣзней, легко попадая въ населенныхъ мѣстахъ на поверхность почвы и въ болѣе глубокіе слои ея (при грунтовыхъ выгребныхъ ямахъ), также легко можетъ попасть и въ почвенную воду. Не нужно упускать изъ виду и того обстоятельства, что почва, насыщенная органическими веществами теряетъ на болѣе или менѣе продолжительное время способность минерализации ихъ. Въ такомъ видѣ она не только не очищаетъ отъ органическихъ веществъ и микробовъ проходящую черезъ нее воду, но, наоборотъ, обогащаетъ послѣднюю и тѣми и другими. Устраиваемые, наконецъ, въ почвѣ для спуска нечистотъ поглощающіе колодцы, доходящіе до водоноснаго слоя, загрязняютъ нечистотами и сопутствующими имъ микробами непосредственно почвенную воду, въ которой это загрязненіе обнаруживается иногда на очень значительномъ разстояніи отъ поглощающаго колодца. Связь между водой и почвой оказывается такимъ образомъ слишкомъ тѣсной и не позволяетъ отдѣлить ихъ другъ отъ друга въ вопросѣ объ участіи въ эпидемическомъ развитіи кишечныхъ инфекцій. Можно только сказать, что при зараженіи почвы главнымъ разносителемъ заразы изъ нея является вода. Это обстоятельство, отмѣчая важное значеніе въ эпидемиологіи кишечныхъ инфекцій загрязненія почвы, указываетъ вмѣстѣ съ тѣмъ на необходимость охраны ея отъ загрязненія, такъ какъ только при чистой почвѣ можно съ увѣренностью рассчитывать на полученіе чистой почвенной воды, являющейся наиболѣе чистымъ и, при достаточной охранѣ ея чистоты, наиболѣе рациональнымъ источникомъ водоснабженія населенныхъ мѣсть.

#### Бактеріологическое изслѣдованіе почвы.

Для бактеріологическаго изслѣдованія почвы извѣстная вѣсовая или объемная единица ея хорошо разбалтывается въ опредѣленномъ количествѣ стерильной воды, которая служитъ для послѣдующихъ посѣвовъ на пластинкахъ. Для набора почвы пользуются легко стерилизуемой на огнѣ небольшой платиновой ложечкой опредѣлен-

ной емкости. Для взятія почвы на глубинѣ употребляютъ особый буравъ, предложенный Fränkel'емъ (рис. 114).

Буравъ этотъ имѣетъ полость, которая во время буренія остается закрытой и открывается при обратномъ поворотѣ бурава. Этотъ

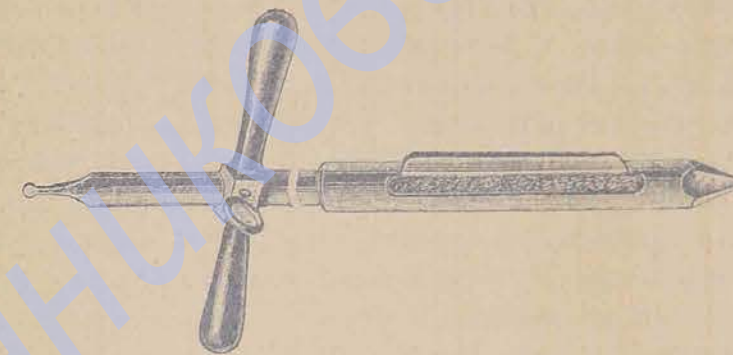


Рис. 114.—Буравъ Fränkel'а.

поворотъ дѣлается на намѣченной глубинѣ, полость наполняется подлежащей изслѣдованію почвой и вновь закрывается первоначальнымъ поворотомъ бурава, который и вынимается такимъ образомъ закрытымъ.

#### Значеніе воды.

Съ развитіемъ и обоснованіемъ ученія объ инфекціяхъ, въ дѣлѣ эпидемическаго развитія заразныхъ болѣзней особенно важное значеніе изъ всѣхъ элементовъ внѣшней природы несомнѣнно приобрѣла вода. Человѣческая мысль уже въ глубокой древности останавливалась на существованіи зависимости повальнаго развитія болѣзней, поражающихъ кишечный трактъ человѣка, отъ употребленія отравленной или зараженной воды. Представленіе о томъ, что такая эпидемическая болѣзнь, какъ холера, дающая въ короткое время массовыя заболѣванія, распространяется не иначе, какъ черезъ воду, какъ извѣстно, прочно сохранилось въ сознаніи народныхъ массъ и до настоящаго времени. Совпаденіе заболѣваній холерой съ употребленіемъ воды изъ того или другого источника, поражающее непредубѣжденнаго наблюдателя, однако, долго не находило себѣ признанія въ научной оцѣнкѣ значенія воды при распространеніи холеры. Открытіе R. Коeh'омъ въ 1883 году *холернаго вибриона* и констатированіе его на мѣстахъ эндемическаго господства холеры въ прудахъ (танкахъ), водою которыхъ жители Индіи пользуются и для питья, и для хозяйственныхъ цѣлей — стирки бѣлья, купанья и пр. — было яркимъ лучемъ, освѣщавшимъ, казалось неоспоримо, участіе воды въ эпидемиологіи холеры. Однако, и при наличности такого факта роль воды въ распространеніи холеры не встрѣтила признанія со стороны представителей гігіены во главѣ съ Pettenkoffer'омъ.

Только громадная эпидемія холеры въ Гамбургѣ въ 1892 году, ярко и наглядно обрисовавшая зависимость заболѣваній холерой отъ употребленія воды Гамбургскаго водопровода, проложила путь къ широкому признанію рѣшающаго значенія воды въ эпидемическомъ распространеніи холеры. Последняя, только что окончившаяся холерная эпидемія (1904—1910 г.) дала неоднократныя доказательства этого значенія и у насъ въ Россіи: такова эпидемія 1907 года въ Кіевѣ, 1908—1909 года въ Петербургѣ, 1910 г. въ Ростовѣ на Дону. Эпидемиологическія наблюденія, рисующія зависимость холерныхъ заболѣваній отъ воды были много разъ подтверждены и нахожденіемъ *холерныхъ вибрионовъ* въ инкриминируемой водѣ: найдены они были въ водѣ рѣкъ Эльбы, Вислы, Волги, Днѣпра и Невы, находили ихъ и въ деревенскихъ прудахъ и колодцахъ.

Не менѣе доказательной въ настоящее время представляется связь съ водой и эпидемическаго развитія брюшнаго тифа. Кромѣ извѣстныхъ „водныхъ“ эпидемій брюшнаго тифа, наблюдавшихся въ Европѣ (въ Детмольдѣ, Гельзенкирхенѣ, Люнебургѣ, Падеборгѣ), подтвержденныхъ бактериологическимъ анализомъ воды, примѣръ такой эпидеміи въ 1909 году далъ г. Харьковъ, гдѣ за короткое время заболѣло брюшнымъ тифомъ болѣе 7 тысячъ человекъ, причѣмъ на одинъ мѣсяць (май) пришлось до 4 тысячъ заболѣваній. Къ сожалѣнію, даже при типичныхъ водныхъ эпидеміяхъ брюшнаго тифа подтвердить связь наблюдающихся заболѣваній съ водой нахожденіемъ *брюшно-тифозныхъ бактерий* въ водѣ не всегда удается; не дало такого подтвержденія и бактериологическое изслѣдованіе воды харьковскаго водопровода, предпринятое въ разгаръ эпидеміи. Это обстоятельство, помимо технической трудности выдѣленія изъ воды *брюшно-тифозныхъ бактерий*, находитъ себѣ объясненіе въ томъ, что при длинномъ инкубационномъ періодѣ брюшнаго тифа (1—4 недѣли), изслѣдованіе воды, предпринимаемое обычно во время появленія болѣе или менѣе многочисленныхъ заболѣваній, уже не застаѣтъ въ водѣ заразнаго начала, успѣвающаго за это время погибнуть въ неблагоприятной для него, въ сущности, средѣ. Однако, самый ходъ „водныхъ“ эпидемій не оставляетъ сомнѣнія въ ихъ происхожденіи. Типъ этихъ эпидемій обуславливается относительною непродолжительностью жизни въ водѣ патогенныхъ микробовъ, вызывающихъ кишечныя инфекціи: кривая ихъ отличается быстрымъ подъемомъ и такимъ же быстрымъ паденіемъ, переходящимъ въ болѣе или менѣе длинный хвостъ эпидеміи, зависящій уже отъ контактныхъ заболѣваній. Для продолжительной водной эпидеміи необходимо повторное загрязненіе воды или особо благоприятныя условія для существованія въ ней инфекціи. Въ Петербургѣ напр., при направленіи всѣхъ городскихъ стоковъ въ Неву, въ рѣчной водѣ и питаемомъ ею

водопроводѣ въ холерную эпидемію 1908—1909 года *холерный вибрионъ* былъ находимъ въ теченіе цѣлаго года.

Опытное изученіе продолжительности жизни въ водѣ патогенныхъ микробовъ, вызывающихъ кишечныя инфекціи, дѣйствительно указываетъ, что эта продолжительность, въ общемъ, не велика. Главнымъ препятствіемъ для жизни такихъ микробовъ въ водѣ является конкуренція ихъ съ другими бактеріями—сапрофитами, встрѣчающимися въ водѣ. Насколько въ этой конкуренціи оказывается слабымъ *холерный вибрионъ* показываютъ опыты Крауса: къ водѣ, содержащей въ 1 к. сант. 30 водныхъ сапрофитовъ, онъ прибавилъ 10 тысячъ вибрионовъ и черезъ 48 часовъ уже не могъ констатировать присутствія послѣднихъ въ приготовленной имъ пробѣ. Въ сточныхъ водахъ *холерный вибрионъ* въ условіяхъ опыта, благоприятныхъ для его жизни, выдерживаетъ конкуренцію съ многочисленными сапрофитами также не болѣе 48 часовъ. Въ естественныхъ условіяхъ, въ рѣчной, озерной и почвенной водахъ, менѣе заселенныхъ сапрофитами, продолжительность жизни этого вибриона, смотря по химическому составу воды и болѣе или менѣе благоприятно слагающимся внѣшнимъ условіямъ, колеблется, по имѣющимся наблюденіямъ, отъ нѣсколькихъ дней до 3 мѣсяцевъ. Сохраненію вибриона особенно благоприятствуетъ присутствіе въ водѣ взвѣшенныхъ органическихъ частицъ, вмѣстѣ съ которыми онъ можетъ попадать непосредственно въ воду. Не болѣе стойкимъ въ жизненной конкуренціи съ обычными сапрофитами воды оказывается, въ условіяхъ лабораторнаго опыта, и *микробъ брюшнаго тифа*. Въ опытахъ того же Крауса, прибавлявшаго къ Мюнхенской водопроводной водѣ брюшно-тифозную культуру, получились слѣдующіе результаты на пластинчатыхъ посѣвахъ:

	обычныхъ бактерий:	брюшно-тифозныхъ:
въ началѣ опыта	0	57,000
черезъ 5 дней	80	9,000
„ 7 дней	288,000	0
„ 20 дней	970,000	0

Въ рѣчной и почвенной водѣ, при естественныхъ условіяхъ, *брюшно-тифозная палочка* живетъ въ среднемъ въ теченіе 2 недѣль. Приблизительно такова же продолжительность жизни въ этихъ водахъ и *микроба дизентеріи*. Кромѣ бактерій, вызывающихъ кишечныя инфекціи, въ воду могутъ, разумѣется, попадать и другіе патогенные виды. Но эти послѣдніе микробы находятъ себѣ другой путь для проникновенія въ человѣческой организмъ, и вода при вызываемыхъ ими инфекціяхъ не имѣетъ значенія. Изъ этихъ микробовъ заслуживаетъ упоминанія *бактерія сибирской язвы*, которая въ видѣ споръ можетъ долго сохраняться въ водѣ. Споры обычно осѣдаютъ на дно и при зачернываніи воды вмѣстѣ съ придоннымъ иломъ могутъ попадать въ употребляемую въ неотстоявшемся видѣ воду. Въ литературѣ отмѣ-



чены случаи зараженія такимъ путемъ кишечной сибирской язвой животныхъ, но въ эпидемиологіи этой болѣзни среди людей такихъ наблюденій до сихъ поръ не было.

Вода, какъ жидкая среда съ достаточнымъ запасомъ органическаго и минеральнаго питательнаго матеріала, въ естественныхъ условіяхъ представляетъ наиболѣе благоприятную почву для питанія, а слѣдовательно и для жизни и размноженія бактерій вообще. Дѣйствительно, многочисленными бактериологическими изслѣдованіями различныхъ водныхъ источниковъ въ природѣ установленъ тотъ фактъ, что за чрезвычайно рѣдкими исключеніями все они содержатъ большее или меньшее количество микробовъ. Нужно къ этому прибавить, что обычно практикующееся бактериологическое изслѣдованіе воды имѣетъ въ виду только аэробныхъ микробовъ, а между тѣмъ уже а priori едва ли можно сомнѣваться въ томъ, что въ нѣкоторыхъ водахъ находятъ себѣ мѣсто и анаэробные микробы, принимающіе, какъ извѣстно, видное участіе въ разложеніи органическихъ веществъ. Изслѣдованіе водъ, особенно богатыхъ сапрофитами-аэробами, дѣйствительно показало, что въ этихъ водахъ встрѣчаются и анаэробные виды, присутствіе которыхъ сопровождалось загрязненіемъ воды органическими веществами. Технические трудности выдѣленія анаэробовъ при обычныхъ изслѣдованіяхъ воды, отъ которыхъ требуется возможно скорое получение результатовъ, заставляетъ, однако, и до сихъ поръ ограничиваться только аэробными микробами, тѣмъ болѣе, что количество ихъ въ водѣ, въ общемъ, идетъ также параллельно съ количествомъ загрязняющихъ воду органическихъ веществъ. Они обособились даже въ многочисленный классъ „водныхъ“ микробовъ, насчитывающихъ въ настоящее время уже болѣе 150 представителей, не считая дрожжей и плѣсней. Все это непатогенные микробы, не имѣющіе прямого отношенія къ инфекціямъ. Количество ихъ въ открытыхъ водоемахъ (рѣкахъ, озерахъ), даже не загрязняемыхъ спускомъ какихъ либо сточныхъ водъ, колеблется въ широкихъ границахъ въ зависимости отъ временнаго стока въ эти водоемы поверхностныхъ водъ, несущихъ съ собою съ верхнихъ слоевъ почвы массу бактерій. Въ рѣкахъ бактериальная флора увеличивается во много разъ во время половодья, во время большихъ дождей, образующихъ потоки грязной воды съ береговъ. Въ почвенной водѣ (въ колодцахъ) количество бактерій можетъ возрастать или временно вслѣдствіе непосредственнаго загрязненія снаружи (при случайныхъ загрязненіяхъ съ поверхности почвы, при вычерпываніи воды грязной посудой) или постоянно вслѣдствіе плохой очистки данной почвой попадающихъ на нее нечистотъ, особенно же при сосѣдствѣ съ источникомъ какихъ либо гнѣздныхъ загрязненій почвы въ видѣ грунтовыхъ ямъ, поглощающихъ колодцевъ и пр.

Параллелизмъ, наблюдаемый между общимъ количествомъ бактерій въ водѣ и содержаніемъ въ ней органическихъ веществъ естественно наводитъ на мысль объ установленіи для питьевой воды какой либо количественной бактериальной нормы, которая характеризовала бы допустимое въ санитарномъ отношеніи бактериологическое загрязненіе воды. Такая норма и была, какъ извѣстно, установлена В. Кош'омъ въ количествѣ 100 микробовъ на 1 куб. сант. Цифра эта, разумѣется, является условной — она можетъ только до извѣстной степени служить отправной точкой, но ни въ какомъ случаѣ не можетъ быть принята за окончательный критерій при санитарной оцѣнкѣ воды. Не говоря уже о возможности временнаго случайнаго увеличенія количества микробовъ въ водѣ, повышенное содержаніе послѣднихъ въ водѣ только тогда дѣлаетъ воду подозрительной, когда періодическое, повторяемое, при соблюденіи всѣхъ предосторожностей изслѣдованіе всегда констатируетъ обильную бактериальную флору, заставляющую подозрѣвать постоянное загрязненіе воды изъ такого источника, который можетъ снабжать воду и патогенными микробами. Это подозрѣніе подкрѣпляется разнообразіемъ находимыхъ микробовъ и переходитъ въ увѣренность о полной хотя бы временной непригодности воды при нахожденіи въ ней патогенныхъ микробовъ даже при нормальномъ количествѣ другихъ бактерій-сапрофитовъ. Michel характеризуетъ различныя степени чистоты воды слѣдующимъ количествомъ находимыхъ въ ней микробовъ:

вода, вполнѣ чистая	содержитъ въ 1 куб. сант.	0 — 10 микробовъ
очень чистая	" " " "	10 — 100 "
чистая	" " " "	100 — 1000 "
умѣренно чистая	" " " "	1000 — 10000 "

Только воду съ содержаніемъ свыше 10.000 микробовъ онъ признаетъ нечистой. Вода пріобрѣтаетъ особое подозрѣніе, если въ числѣ населяющихъ ее микробовъ находятся такіе, которые по самому происхожденію своему указываютъ на загрязненіе воды фекальными веществами. Въ этомъ отношеніи особаго вниманія заслуживаетъ *кишечная палочка* (*b. coli commune*), являющаяся, какъ извѣстно, постояннымъ обитателемъ кишечника человѣка. Этотъ микробъ очень распространенъ въ природѣ и часто встрѣчается въ почвѣ, откуда онъ и попадаетъ въ почвенную воду. Новѣйшія изслѣдованія показали, что *b. coli* является постояннымъ обитателемъ кишечника не только человѣка, но и теплокровныхъ животныхъ и птицъ; удавалось даже выдѣлить его изъ кишечнаго содержимаго рыбъ, крабовъ и другихъ холоднокровныхъ животныхъ. Это обстоятельство, однако, не даетъ основанія предполагать его повсемѣстное распространеніе во всей природѣ въ частности въ водѣ. Многочисленныя изслѣдованія различныхъ источниковъ показали, что несомнѣнно существуютъ и та-

кія воды, въ которыхъ нѣтъ *b. coli*; рядомъ съ этимъ тѣ же изслѣдованія установили, что этотъ микробъ встрѣчается въ водѣ тѣмъ чаще и тѣмъ въ большемъ количествѣ, чѣмъ выше и разнообразіе въ ней общая бактеріальная флора.

Къ сожалѣнію, *кишечныя палочки* различного происхожденія ничѣмъ не отличаются другъ отъ друга и выдѣлить изъ ихъ общей группы человѣческую бактерію при современной бактеріологической техники не представляется возможнымъ. При такихъ условіяхъ нахожденіе *b. coli* въ водѣ служитъ по существу только показателемъ загрязненія воды кишечнымъ, содержимымъ, главнымъ образомъ, теплокровныхъ животныхъ, въ томъ числѣ и человѣка. Но такъ какъ загрязненіе почвы, а вмѣстѣ съ нею и воды (почвенной и открытыхъ водоемовъ) въ населенныхъ мѣстахъ обуславливается главнымъ образомъ человѣческими отбросами, то и фактъ нахожденія *b. coli* въ водѣ чаще всего говоритъ за загрязненіе воды содержимымъ человѣческаго кишечника. Это положеніе оправдывается и существующими наблюденіями, касающимися почвенной (колодезной) воды: при подозрѣніи на загрязненіе воды человѣческими фекальными массами и при повышенномъ количествѣ въ ней микробовъ (свыше 200 въ 1 куб. сант.) *кишечная палочка* была обнаружена въ 40%; въ водѣ колодезей, дающихъ совершенно чистую воду съ числомъ микробовъ ниже 50 въ 1 куб. сант., она была найдена только въ 3% (Kaiser). Въ литературѣ отмѣчены примѣры (Dunbar), когда обнаруженіе въ чистой обычно водѣ *кишечной палочки* давало поводъ заподозрить загрязненіе воды фекальными массами, причемъ удавалось отыскать и источникъ загрязненія. Въ общемъ, *b. coli*, находимый въ водѣ, можетъ только тогда считаться доказательствомъ фекальнаго загрязненія воды, когда рядомъ съ нимъ констатируется повышеніе общаго количества бактерій въ водѣ и когда химическое изслѣдованіе этой воды обнаруживаетъ загрязненіе ея органическими веществами, выражающееся въ повышенной окисляемости, въ наличности амміака, хлора и др. Однако, появленіе *b. coli* въ водѣ, до того времени его не содержавшей, можетъ съ большой долей вѣроятности послужить первымъ признакомъ фекальнаго загрязненія воды, при извѣстныхъ условіяхъ могущаго принести въ воду и патогенные микробы. Это обстоятельство настолько важно въ санитарной оцѣнкѣ воды, что изслѣдованіе питьевой воды на *b. coli* должно быть признано обязательнымъ. Въ настоящее время при бактеріологической оцѣнкѣ питьевыхъ водъ устанавливается обыкновенно „титръ *b. coli*“, указывающій на количество воды, въ которомъ констатированъ этотъ микробъ — въ 1, 2, 3 и т. д. куб. сант. Очевидно, чѣмъ ниже этотъ титръ, т. е. чѣмъ меньше количество воды, въ которомъ находится *b. coli*, тѣмъ большее подозрѣніе въ санитарномъ отношеніи должна внушать вода. Констатированіе *b. coli* въ  $\frac{1}{2}$ —1 литрѣ воды, разумѣется, не можетъ

внушать опасеній, но наличность этого микроба въ 1—2 куб. сант. изслѣдуемой воды указываетъ уже на большую вѣроятность загрязненія этой воды фекальными веществами, хотя бы общее количество микробовъ въ ней и не было особенно большимъ.

#### Бактеріологическое изслѣдованіе воды.

Техника бактеріологическаго изслѣдованія воды, имѣющаго цѣлью количественное опредѣленіе микробовъ, очень проста, но она требуетъ очень тщательныхъ мѣръ предосторожности при самомъ наборѣ воды. Самые „поѣвы“ воды рациональнѣе всего производить на мѣстѣ, у изслѣдуемаго источника — тогда можно быть увѣреннымъ, что изслѣдуемая вода въ томъ видѣ, въ какомъ она есть въ дѣйствительности. При изслѣдованіи рѣчной воды пробу надо брать на нѣкоторомъ разстояніи отъ берега, гдѣ замѣтно теченіе рѣки: при изслѣдованіи колодезей необходимо предварительно произвести откачку воды, чтобы приблизиться къ той почвенной водѣ, которой питается колодезь, избѣгнувъ его случайнаго поверхностнаго загрязненія.

Вода набирается въ стерильные флаконы, изъ которыхъ стерильными градуированными пипетками и производятся поѣвы на пластинкахъ. Засѣянная на мѣстѣ пластинка (чашки Petri) уже съ застывшей средой доставляется въ лабораторію. Въ томъ случаѣ, если нѣтъ возможности произвести поѣвы на мѣстѣ, набранная въ стерильные флаконы (лучше съ притертыми пробками) вода доставляется въ лабораторію во льду, такъ какъ въ теплѣ число зародышей въ водѣ быстро увеличивается. Нерѣдко воду для бактеріологическаго изслѣдованія нужно набирать на извѣстной глубинѣ. Для этого существуютъ особые приборы, изъ которыхъ наиболѣе удобенъ аппаратъ Ронх (рис. 115). Онъ состоитъ изъ стекляннаго баллона съ вытянутой тонкой шейкой. Стерилизованный съ небольшимъ количествомъ дистиллированной воды баллонъ нагревается на огнѣ, причемъ изъ него удаляется кипяченіемъ вода и воздухъ, послѣ чего шейка его, загнутаая крючкомъ, заправляется. Баллонъ помещается въ металлическую оправу съ грузомъ, къ загнутому концу его шейки привязывается бичевка. При погруженіи аппарата на желаемую глубину въ воду, дергаютъ за бичевку и ломаютъ такимъ образомъ шейку. Вслѣдствіе разрѣженнаго пространства внутри баллона, вода устремляется въ него черезъ сломанную шейку и быстро наполняетъ его. По вынутіи прибора



Рис. 115. — Приборъ Ронх для взятія пробъ воды.

изъ воды, шейка баллона снова запаивается, и въ такомъ видѣ онъ доставляется въ лабораторію.

Самый посѣвъ воды для количественнаго опредѣленія микробовъ производится на пластинкахъ (чашкахъ Petri) съ желатиной или агаромъ. Если вода предполагается чистой, то для посѣва ея берется  $\frac{1}{2}$ —1 куб. сант., вливается въ расплавленную желатину (10 куб. с.) смѣшивается съ ней и выливается на чашку Petri. Чашку надо ставить на совершенно горизонтальную поверхность и наблюдать за тѣмъ, чтобы вылитая среда покрыла всю поверхность чашки. При посѣвѣ на агаръ отмѣренное количество воды выливается изъ пипетки въ чашку и затѣмъ заливается расплавленнымъ агаромъ. Если подозрѣвается большое бактеріальное загрязненіе воды, то для посѣва берется 0,1—0,05 и даже 0,01 куб. сант. воды. Въ послѣднемъ случаѣ 1 куб. сант. изслѣдуемой воды смѣшивается съ 99 куб. сант. стерилизованной воды и изъ смѣси берется 1 куб. сант. Посѣвовъ воды на чашкахъ Petri нужно дѣлать нѣсколько—отъ 3 до 5. Чашки съ желатиной ставятся при  $t^{\circ}$  20°C, съ агаромъ въ термостатъ при 37°C. Для сравнимости результатовъ, получаемыхъ при бактеріологическомъ изслѣдованіи различныхъ водъ и при систематическихъ изслѣдованіяхъ одной и той же воды, необходимо, разумѣется, пользоваться одинаковаго состава питательной средой. Наиболее подходящей и общепринятой средой является 10% мясо-пептонъ-желатина (желатины 10%, пептона (Witte) 1%, NaCl— $\frac{1}{2}$ %).

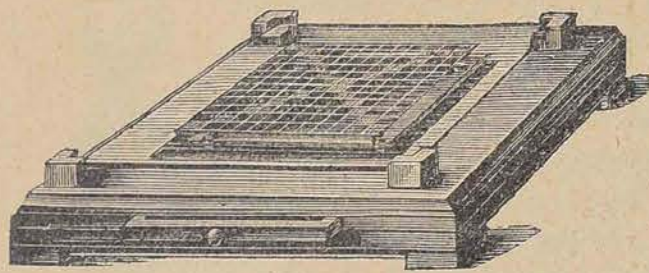


Рис. 116.—Счетчикъ Wolffhügel'а.

при приготовленіи производится натронной щелочью до нейтральной реакции по лакмусовой бумажкѣ; затѣмъ на 1 литръ прибавляется еще 1,5 грамма кристаллическаго углекислаго натра. Для посѣвовъ на агаръ употребляется обыкновенный мясо-пептоновый агаръ. Подсчетъ колоній на чашечкахъ съ агаромъ можетъ быть производимъ черезъ сутки, на чашкахъ съ желатиной черезъ недѣлю, еще точнѣе черезъ 10 дней. Счетъ колоній производится при помощи счетчика Lafar'а или Wolffhügel'а. Послѣдній состоитъ изъ черной стеклянной доски на подставкѣ. Сверху наложена съемная стеклянная доска, раздѣленная на квадратные сантиметры (рис. 116).

Засѣянная чашка Petri ставится на эту верхнюю доску и производится подсчетъ колоній. Если ихъ немного, онѣ сосчитываются во всей чашкѣ; если много, то производится подсчетъ колоній въ нѣсколькихъ квадратахъ, выводится среднее на 1 квадратъ и помно-

жается на число квадратовъ, занятыхъ чашкой. При просмотрѣ колоній на чашкѣ, отмѣчаются тѣ, которыя по росту на взятой питательной средѣ обнаруживаютъ сходство съ колоніями патогенныхъ микробовъ, и подвергаются дальнѣйшему специальному изслѣдованію для опредѣленія ихъ вида. Если есть специальное задание на обнаруженіе въ данной водѣ какого либо патогеннаго микроба (*тифа, холеры, дизентеріи* и пр.), то примѣняются, кромѣ указанныхъ пластинчатыхъ развонокъ, еще посѣвы на специальные среды \*).

Для опредѣленія „титра *b. coli*“, удобнѣе всего примѣнять посѣвы различныхъ количествъ изслѣдуемой воды на средѣ, предложенной Th. Smith'омъ (бульонъ съ 1% декстрозы, 1% пептона и 0,5% соли). Небольшія количества воды сѣются въ бродильныя колбочки съ указанной средой, большія—въ колбы, изъ которыхъ черезъ сутки дѣлается пересѣвъ въ бродильныя колбочки. *B. coli* обладаетъ способностью расщеплять декстрозу, что и обнаруживается скопленіемъ углекислоты въ верхней части бродильной трубочки. Появленіе углекислоты даетъ подозрѣніе на наличность *b. coli* въ изслѣдуемой водѣ, но отнюдь еще не рѣшаетъ вопроса въ положительномъ смыслѣ. Помимо *b. coli* въ водѣ встрѣчаются и другіе микробы, способные вызывать броженіе бульона съ декстрозой. Поэтому для выдѣленія *b. coli* необходимо изъ забродившей жидкости дѣлать пластинчатыя разводки, лучше всего на агарѣ Conrad-Drigalski'аго или Endo. Смотря по тому количеству воды, въ которомъ была констатирована *кишечная палочка*, и отмѣчается „титръ *b. coli* въ изслѣдуемой водѣ—1, 2, 3, 4 и т. д. куб. сант.“

При рѣшающемъ значеніи въ вопросѣ о непригодности воды въ случаѣ нахождения въ ней патогенныхъ микробовъ, бактеріологическое изслѣдованіе, однако, отнюдь не можетъ претендовать на такое же значеніе при общей санитарной оцѣнкѣ воды. Дѣло въ томъ, что ни одинъ изъ существующихъ методовъ изслѣдованія воды, взятый въ отдѣльности, ни физическій, ни химическій, ни бактеріологическій, не разрѣшаетъ по существу общаго вопроса о пригодности воды для питья. Хорошая по природѣ и по физическимъ и химическимъ свойствамъ вода можетъ подвергнуться загрязненію патогенными микробами, и до тѣхъ поръ, пока въ ней будутъ эти микробы, она, разумѣется, не можетъ быть допущена въ сыромъ видѣ въ качествѣ питьевой воды. Съ другой стороны вода, даже при минимальномъ количествѣ заключающихся въ ней микробовъ, не можетъ быть допущена для цѣлей водоснабженія, если ея химическій составъ (солевой) можетъ быть вреденъ для организма. Для полной санитарной характеристики воды, очевидно, необходимо производство всѣхъ указанныхъ изслѣдованій. Въ этихъ изслѣдованіяхъ бактеріологическій анализъ дол-

\*) См. соответствующія главы 2-ой специальной части.

женъ явиться необходимою составною частью, онъ долженъ войти въ общую систему санитарной оцѣнки воды. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, однако, даже одно количественное бактериологическое изслѣдованіе воды, само по себѣ, имѣетъ рѣшающее значеніе. Такъ, при оцѣнкѣ очистки воды при помощи различнаго рода искусственныхъ приѣмовъ (филтраціи, озонированія и пр.) сравнительное количественное бактериологическое изслѣдованіе воды до и послѣ очистки даетъ единственный и при томъ очень чувствительный показатель для сужденія о степени практикуемой очистки воды. Правильно поставленное и систематически проводимое такого рода изслѣдованіе является очень точнымъ контролемъ надъ правильностью работы общественныхъ сооружений по очисткѣ питьевой воды.

### Литература:

Приведена въ концѣ слѣдующей главы.

## ГЛАВА XXIV.

### Дезинфекція.

П. Н. Діатроптовъ.

Еще раньше открытія микробовъ, патогенныхъ для животнаго организма, работами Pasteur'a былъ установленъ тотъ фактъ, что дѣйствіемъ высокой температуры можно навѣрняка убивать бактерій въ тѣхъ средахъ, въ которыхъ онѣ живутъ. Такимъ образомъ уже въ самомъ началѣ изученія бактеріальной жизни имѣлось вѣрное средство для уничтоженія бактерій — средство, безъ котораго совершенно невысказимо было бы полученіе чистыхъ культуръ отдѣльныхъ бактерій на питательныхъ средахъ. При открытіи патогенныхъ бактерій изученіе различныхъ физическихъ и химическихъ способовъ уничтоженія ихъ получило новое основаніе, какъ средство защиты человѣка отъ инфекціи и какъ методъ борьбы съ распространеніемъ заразныхъ болѣзней. Въ этихъ цѣляхъ ученіе о дезинфекціи (обеззараживаніи) и дезинфекціонныхъ средствахъ, какъ физическихъ такъ и химическихъ, было подвергнуто систематической экспериментальной разработкѣ Koch'омъ и его школой. Разработка эта, разумѣется, не можетъ считаться оконченной, какъ не окончено и все ученіе о микробахъ. Средства дезинфекціи, несмотря на всю точность научныхъ опытныхъ знаній въ этой области, во многомъ еще ждутъ своей дальнейшей разработки. Особенно нуждается въ этой разработкѣ вопросъ объ уничтоженіи инфекціи въ самомъ организмѣ, пріобрѣтшіи столь важное значеніе въ послѣднее время, при установленіи зависимости распространенія инфекціи отъ хроническихъ носителей заразы. Несомнѣнно, что только съ разрѣшеніемъ этого вопроса, подобно тому какъ онъ разрѣшенъ въ области животныхъ паразитовъ послѣднимъ блестящимъ открытіемъ Ehrlich'a, борьба съ распространеніемъ бактеріальныхъ инфекцій станетъ на твердую почву.

Способы дезинфекціи дѣлятся на физическіе и химическіе. Къ первымъ относятся солнечный свѣтъ, электричество и температура.

Какъ извѣстно, солнечный свѣтъ губительно дѣйствуетъ на вегетативныя формы бактерій и является благодаря этому

очень важнымъ природнымъ санитарнымъ факторомъ въ охранѣ чело-  
вѣка отъ инфекціи. Въ дезинфекціонной практикѣ, однако, когда  
нужно быстрое средство для уничтоженія заразы, онъ имѣетъ побоч-  
ное значеніе, такъ какъ онъ дѣйствуетъ относительно медленно,  
при томъ только на открытыя поверхности, не проникая въ глубь  
тканей.

Электричество въ послѣднее время нашло себѣ примѣ-  
неніе въ обезпложеніи воды при озонированіи ея и при пропусканіи  
черезъ нее бактерицидныхъ ультра-фіолетовыхъ лучей. Рядомъ съ  
этимъ электричество можетъ быть источникомъ нагрѣва при тепловой  
или термической дезинфекціи, пользующейся, благодаря быстротѣ и  
вѣрности дѣйствія, наибольшимъ значеніемъ.

Губительное дѣйствіе высокой температуры на бак-  
теріи проявляется, какъ извѣстно, значительно рѣзче во влаж-  
номъ, чѣмъ въ сухомъ состояніи. Для уничтоженія микро-  
бовъ въ сухой температурѣ надо поднимать ее до  $150^{\circ}\text{C}$  и  
подвергать ея влиянію подлежащіе обеззараживанію предметы не  
менѣе часа. Такого рода дезинфекцію могутъ выдержать предметы,  
не портящіеся отъ сухого жара — стеклянныя, металлическія вещи.  
Элементы различнаго рода растительныхъ и животныхъ тканей при  
такихъ условіяхъ разрушаются, и уже въ силу этого приходится при-  
бѣгать къ дезинфекціи ихъ высокой влажной температурой,  
которая при томъ скорѣе и вѣрнѣе проникаетъ въ толщу самихъ  
тканей. Прототипомъ такой дезинфекціи является кипяченіе подлежа-  
щихъ обеззараживанію вещей въ водѣ, но такъ какъ не всѣ пред-  
меты могутъ подвергаться безъ вреда такой операци, то кипяченіе  
замѣнено дѣйствіемъ горячаго пара. Съ этою цѣлью устраиваются  
различные аппараты съ текучимъ паромъ ( $t^{\circ} 100^{\circ}\text{C}$ ) и съ паромъ подъ  
давленіемъ, причемъ  $t^{\circ}$  его доводится до  $120^{\circ}\text{C}$ . При такой  $t^{\circ}$  пара  
въ короткое время ( $1/2$  часа) гибнутъ всѣ бактеріи какъ въ вегета-  
тивной, такъ и въ спорной формѣ. Всѣ аппараты для паровой  
дезинфекціи устраиваются по типу Кош'овскаго котла \*) для те-  
кучаго пара и автоклава (Папинова котла) для пара подъ давле-  
ніемъ.

При эксплуатаціи аппаратовъ, работающих паромъ подъ давле-  
ніемъ, необходимо наблюдать, чтобы весь заключающійся, какъ въ  
самомъ аппаратѣ такъ и въ помѣщенныхъ въ немъ для дезинфекціи  
вещахъ, воздухъ былъ вытѣсненъ паромъ, такъ какъ воздухъ, явля-  
ясь плохимъ проводникомъ тепла, въ то же время въ относительно  
малой степени поглощаетъ влагу. Важна далѣе такая конструкція  
аппаратовъ, чтобы паръ въ нихъ не подвергался перегрѣванію. Аппа-

\*) См. статью О. И. Бронштейна — „Культивированіе микроорганизмовъ“  
стр. 306 и 307. Ред.

ратовъ, такъ называемыхъ камеръ для паровой дезинфекціи,  
предложено очень много. Наболѣе рациональная форма ихъ цилин-  
дрическая; паръ впускается сверху, воздухъ вытѣсняется черезъ  
особый кранъ, расположенный внизу. Аппаратъ снабжается термомет-  
ромъ и манометромъ, по которымъ наблюдается нужная  $t^{\circ}$  и давле-  
ніе. Неподвижныя паровныя камеры ставятся въ особо приспособлен-  
ныхъ помѣщеніяхъ, причемъ нагрузка вещей и выгрузка ихъ изъ аппа-  
рата происходитъ въ совершенно отдѣльныхъ, несообщающихся другъ  
съ другомъ отдѣленіяхъ. Подлежащіе дезинфекціи въ такой камерѣ  
вещи (платье, бѣлье и пр.) доставляются въ нее въ мѣшкахъ и въ  
закрытыхъ фургонахъ. Подвижныя камеры, меньшихъ размѣровъ, но  
такой же конструкціи, ставятся вмѣстѣ съ небольшимъ паровикомъ  
на колеса и могутъ такимъ образомъ служить для дезинфекціи на  
мѣстѣ. Необходимо имѣть въ виду, что бѣлье, запачканное кровью  
или гноемъ, передъ дезинфекціей его паромъ, необходимо обильно  
смочить въ 1% растворѣ соды или въ 3% растворѣ мыла; безъ такой  
предварительной обработки на бѣльѣ подъ влияніемъ высокой  $t^{\circ}$  обра-  
зуются несмываемыя пятна.

Для дезинфекціи текучимъ паромъ существуютъ, какъ извѣстно,  
очень простые аппараты (камера-бочка Капустина, бочка Буйвида и др.).

На жел. дорогахъ для паровой дезинфекціи приспособляютъ ва-  
гоны, проводя въ нихъ паръ изъ локомотива. Въ послѣднее время въ Рос-  
сіи широкое распространеніе получила относительно недорогая камера  
„Гелиосъ“. Особенность этого аппарата состоитъ въ томъ, что онъ ра-  
ботаетъ увлажненнымъ воздухомъ высокой температуры. Камера со-  
стоитъ изъ полуцилиндрическаго металлическаго кожуха, внутри  
котораго вращается деревянный рѣшетчатый барабанъ, приводимый  
въ движеніе снаружи рукояткой, проходящей черезъ верхній кожухъ.  
Въ дно кожуха вдѣлана металлическая доска, находящаяся такимъ  
образомъ подъ вращающимся барабаномъ и нагрѣваемая расположен-  
нымъ подъ нею очагомъ. На доску изъ особаго прибора, помѣщен-  
наго снаружи камеры періодически въ небольшомъ количествѣ по-  
ступаетъ вода, быстро испаряющаяся съ горячей поверхности доски  
и такимъ образомъ увлажняющая нагрѣтый воздухъ камеры. Темпе-  
ратура въ камерѣ поднимается до  $120^{\circ}\text{C}$ , весь процессъ дезинфекціи  
при этой  $t^{\circ}$  продолжается  $1/2$  часа. Подлежащіе дезинфекціи вещи  
помѣщаются въ вращающійся барабанъ. Результаты дезинфекціи по-  
лучаются удовлетворительные; нужно, однако, имѣть въ виду, что  
внутренній цилиндръ (барабанъ) долженъ все время находиться въ  
движеніи, въ противномъ случаѣ вещи, находясь продолжительное  
время въ непосредственной близости съ нагрѣваемой металлической  
доской, пригораютъ.

Смотря по обстоятельствамъ, можно, разумѣется, пользоваться  
для термической дезинфекціи различными аппаратами и приспособле-

ніями лишь бы они достигали цѣли, т. е. дѣйствительно давали нужную температуру.

Пригодность аппарата проверяется обычно электрическими контактными термометрами, помещаемыми въ различныхъ частяхъ аппарата, внутри дезинфицируемыхъ предметовъ (платья, подушки и пр.). При достиженіи  $t^{\circ}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , разобщающій электроды термометра кусокъ сплава (3 ч. олова, 5 ч. свинца и 3 ч. висмута) расплавляется, восстанавливается контактъ и начинаетъ звонить электрической звонокъ. Еще болѣе точный и убѣдительный контроль достигается помещеніемъ въ аппаратъ въ тѣхъ же условіяхъ, какія указаны для термометровъ, различныхъ микробовъ, въ томъ числѣ споръ бактерий на шелковинкахъ (обычно споръ сибирской язвы). Послѣ дезинфекціи шелковинки переносятся въ пробирки на косую поверхность агара, какъ среду, наиболѣе благоприятную для роста этого микроба. Если въ теченіе 6—8 дней при содержаніи въ термостатѣ на посѣвахъ не вырастетъ сибирской язвы, то аппаратъ дѣйствуетъ правильно, такъ какъ уничтоженіе споръ сибирской язвы, являющейся наиболѣе стойкой формой изъ патогенныхъ бактерий, говоритъ безусловно за успѣшность дезинфекціи.

Въ виду того, что многія вещи (шубы, кожаня и гуттаперчевыя вещи) портятся отъ паровой дезинфекціи при  $t^{\circ} 100^{\circ}\text{C}$ , по идеѣ проф. Rubner'a, конструируются особыя камеры, работающія при  $t^{\circ} 55—60^{\circ}\text{C}$ , но наполняемыя не водяными парами, а парами формальдегида. Камеры эти снабжаются приспособленіемъ (воздушной помпой), при помощи котораго заключающійся въ камерѣ воздухъ разрѣжается до 600 мм. давленія. Въ то же время камера нагревается до  $60^{\circ}\text{C}$  паромъ, проходящимъ по змѣвику, заложенному въ камерѣ, и въ нее, при продолжающейся работѣ воздушнаго насоса, впускаются пары 8% раствора формальдегида, которые устремляются въ аппаратъ съ разрѣженной средой и быстро проникаютъ въ дезинфицируемыя вещи. Дезинфекція продолжается 1 часъ, въ теченіе котораго  $t^{\circ}$  въ аппаратѣ поддерживается на  $60^{\circ}\text{C}$ . При этой дезинфекціи, дающей прекрасные результаты, вещи, чувствительныя къ высокой  $t^{\circ}$ , не подвергаются порчѣ. Примѣсь къ водяному пару паровъ формальдегида переводитъ, однако, этотъ способъ уже въ разрядъ химической дезинфекціи.

Химическихъ препаратовъ, употребляемыхъ въ цѣляхъ дезинфекціи, въ настоящее время предложень цѣлый рядъ, который можетъ быть раздѣленъ на 2 группы—неорганическихъ и органическихъ веществъ. Въ первую группу входятъ простыя тѣла (хлоръ, бромъ, іодъ), соли тяжелыхъ металловъ, кислоты и щелочи и вещества, обладающія окислительными свойствами (перекись водорода, марганцовокислое кали, хлорная известь, перекись кальція и др.). Группу органическихъ веществъ

составляютъ соединенія жирнаго ряда (спиртъ, эфиръ, хлороформъ, формальдегидъ) и соединенія ароматическаго ряда, главными представителями котораго являются фенолы и ихъ производныя (карболовая кислота, крезолы, тимоль). Всѣ эти вещества, не исключая и газообразныхъ (брома, хлора и формальдегида) обнаруживаютъ дезинфицирующія свойства только въ водныхъ растворахъ. Дезинфицирующее дѣйствіе большинства химическихъ средствъ (кислотъ, оснований и солей) зависитъ отъ ихъ электролитическихъ свойствъ, обуславливающихъ въ растворахъ диссоціацію вещества, въ результатъ которой получаютъ іоны, обладающіе бактерициднымъ дѣйствіемъ. Одни іоны заряжены положительнымъ электричествомъ—катионы (водородъ и металлы), другіе отрицательнымъ—анионы (кислотные остатки—Cl въ HCl и NaCl,  $\text{SO}_4$  въ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и т. д.). Чѣмъ полнѣе диссоціація, тѣмъ энергичнѣе бактерицидное дѣйствіе растворовъ. Степень диссоціаціи зависитъ отъ природы вещества, концентрации, температуры раствора и пр. Такъ, опыты опредѣленія дезинфицирующей силы различныхъ солей ртути (Krönig и Paul) показали, что въ то время, какъ растворъ хлористой соли этого металла (сулемы) обладаетъ высокой дезинфицирующей способностью, бромистая и особенно ціанистая соль его обнаруживаютъ эту способность въ значительно болѣе слабой степени. Прибавленіе къ сулемѣ такихъ солей, которыя при диссоціаціи освобождаютъ много хлорныхъ іоновъ и уменьшаютъ такимъ образомъ въ растворѣ относительную концентрацію чистыхъ ртутныхъ іоновъ (напр. NaCl), ослабляетъ дезинфицирующую силу раствора. Эти опыты говорятъ за необходимость употреблять въ цѣляхъ дезинфекціи по возможности чистые препараты. Однако, комбинація двухъ различныхъ дезинфицирующихъ химическихъ препаратовъ въ растворѣ обладаетъ обычно большею бактерицидною способностью, чѣмъ растворъ одного изъ нихъ, взятый хотя бы и въ болѣе высокой концентрации. Въ такихъ случаяхъ одно вещество какъ бы облегчаетъ другому дѣйствіе на бактеріальную клѣтку. Механизмъ дезинфицирующаго дѣйствія химическихъ веществъ заключается въ томъ, что они проникаютъ въ бактеріальную клѣтку, нарушаютъ нормальныя свойства живой протоплазмы и такимъ образомъ убиваютъ ее.

Бактерицидное дѣйствіе различныхъ химическихъ веществъ будетъ проявляться тѣмъ энергичнѣе, чѣмъ легче то или другое изъ нихъ проникаетъ черезъ оболочку бактеріальной клѣтки. Легкость проникновенія обуславливается прежде всего способностью даннаго вещества растворяться въ жировыхъ (липоидныхъ) веществахъ бактеріальной клѣтки. Чѣмъ легче это раствореніе, тѣмъ больше вещество поглощается клѣткой, тѣмъ энергичнѣе оно, въ свою очередь, проявляетъ воздѣйствіе на протоплазму клѣтки. Наиболѣе сильныя дезинфицирующія средства какъ неорганическаго (соеди-

ненія ртути, хлора и др.), такъ и органическаго ряда (феноль, крезолы) дѣйствительно растворимы въ липоидахъ. Въ то же время эти дезинфицирующія вещества образуютъ съ бѣлками бактеріальной протоплазмы такія соединенія, которыя совершенно уничтожаютъ ея жизненные свойства, такъ какъ бѣлки перестаютъ существовать въ томъ видѣ, въ какомъ они имѣются въ живой протоплазмѣ. Этимъ вполне объясняется то обстоятельство, почему оказываются совершенно недѣйственными въ смыслѣ дезинфекціи масляные растворы фенола и крезоловъ или растворы сулемы въ жидкостяхъ, богатыхъ бѣлками. Благодаря высокой растворимости фенола и крезола въ маслѣ, они крѣпко удерживаются въ немъ и не проникаютъ въ бактеріальныя клѣтки, сулема же образуетъ съ бѣлками, находящимися въ растворѣ, прочныя соединенія, которыя при извѣстныхъ условіяхъ могутъ связать всю наличную сулему, и растворъ окажется совершенно неядовитымъ для бактерій. Последнее положеніе иллюстрируется слѣдующимъ опытомъ: водный растворъ сулемы въ концентраціи 1:500.000 уже обладаетъ бактерициднымъ свойствомъ, тогда какъ растворъ ея въ кровяной сывороткѣ, богатой бѣлками, оказывается бактерициднымъ только въ концентраціи 1:1500.

Изъ различныхъ химическихъ веществъ неорганическаго ряда въ дезинфекціонной практикѣ наибольшимъ примѣненіемъ пользуется хлористая соль ртути (сулема), ѣдкая и хлорная известь, а изъ органическаго ряда формальдегидъ и ароматическія соединенія — феноль и его производныя (карболовая кислота, крезолы).

Водный растворъ сулемы въ концентраціи 1:1000 въ короткое время убиваетъ всѣхъ бактерій въ вегетативной формѣ, а въ концентраціи 1:500 онъ также быстро убиваетъ и споры. Сулема, въ разведеніи 1—2 ч. на 1000 частей воды служитъ для дезинфекціи половъ и стѣнъ въ помѣщеніяхъ, а также для дезинфекціи бѣлья. Нужныя для дезинфекціи растворы сулемы приготовляются обычно изъ сулемовыхъ таблетокъ опредѣленнаго вѣса; для лучшаго растворенія сулемы къ нимъ прибавляется NaCl или HCl. Сулема — очень сильный ядъ, поэтому растворы ея, служащіе для цѣлей дезинфекціи, рационально для отличія окрашивать въ какой либо цвѣтъ. Вслѣдствіе образованія съ бѣлками прочныхъ соединеній, сулема не годится для дезинфекціи выдѣленій — мокроты, испражнений и пр.

Ѣдкая известь добывается изъ негашеной извести (CaO) постепеннымъ обливаніемъ послѣдней водой (на 1 kilo CaO берется 500—600 куб. сант. воды). Получаемый при этомъ порошокъ ѣдкой извести разводится 5 или 10 литрами воды, получается 5 или 10% известковое молоко. Ѣдкая известь, поглощая CO<sup>2</sup> изъ воздуха, превращается въ мѣлъ, не обладающій никакой дезинфицирующей силой. Известковое молоко поэтому необходимо готовить изъ свѣжаго

материала. При необходимости нѣкоторое время сохранять известковое молоко, его наливаютъ въ бутылки до верха и хорошо закупориваютъ. Свѣжее известковое молоко обладаетъ сильнымъ бактерициднымъ дѣйствіемъ и употребляется для дезинфекціи помѣщеній (стѣнъ и половъ), а также для обезвреживанія выдѣленій — испражнений, мочи, выгребныхъ ямъ и пр. При дезинфекціи выгребныхъ ямъ известковое молоко прибавляется въ такомъ количествѣ, чтобы полученная смѣсь имѣла ясно выраженную щелочную реакцію по лакмусовой бумагѣ. Обычно приходится прибавлять 1/3 часть по объему.

Хлорная известь употребляется въ 4% растворѣ исключительно для дезинфекціи выгребныхъ и помойныхъ ямъ. Хранить хлорную известь необходимо также въ хорошо закрытыхъ сосудахъ.

Феноль, употребляемый обычно въ видѣ чистой карболовой кислоты, служитъ для цѣлей дезинфекціи въ 3 или чаще 5% растворѣ, равнымъ по своему бактерицидному дѣйствію 1/10% раствору сулемы. Примѣняется для дезинфекціи бѣлья, стѣнъ, половъ, мебели и различныхъ предметовъ, особенно металлическихъ, чернѣющихъ отъ сулемы. Горячіе растворы карболовой кислоты оказываются болѣе дѣйствительными. Для дезинфекціи болѣе грубой (отхожихъ мѣсть и пр.) употребляется неочищенная карболовая кислота, которая для растворенія находящихся въ ней крезоловъ смѣшивается пополамъ или съ сѣрной кислотой, или съ горячимъ растворомъ зеленого мыла, для полученія мыльно-карболоваго раствора (3—6% зеленого мыла на 5% карболовой кислоты). Такъ же, какъ неочищенная карболовая кислота, употребляется и чистый крезоль — съ сѣрной кислотой или щелочнымъ мыломъ. Благодаря растворимости крезола въ щелочныхъ мылахъ, въ продажѣ имѣется крезоловое мыло и крезоловая вода, примѣняемая также въ цѣляхъ дезинфекціи. Неочищенная карболовая кислота замѣняется при дезинфекціи щелочнымъ растворомъ соснового дегтя. Деготь нужно брать не обыкновенный смазочный, а заводской, получаемый при сухой перегонкѣ дерева и содержащій значительное количество фенола. Для приготовления щелочнаго раствора дегтя берутъ 5 частей ѣдкаго натра на 70 частей воды и прибавляютъ сюда 25 частей дегтя. Полученный крѣпкій растворъ разводятъ водой, прибавляя послѣднюю въ количествѣ 4 объемовъ. Вместо ѣдкаго натра можно пользоваться зольнымъ щелокомъ, получаемымъ изъ отстоявагося настоя золы въ горячей водѣ (1:10).

Формальдегидъ является въ настоящее время болѣе распространеннымъ средствомъ для газовой дезинфекціи жилыхъ помѣщеній. Продается онъ въ 40% растворѣ, называемомъ формалиномъ. При нагрѣваніи формалина изъ него выдѣляется газообразный формальдегидъ, обладающій бактерицидными свойствами. Формальдегидъ легко полимеризируется, переходя въ совершенно недѣйственный химически параформальдегидъ. Во избѣжаніе такой полимеризаціи фор-

мальдегидъ испаряють вмѣстѣ съ парами воды, растворяясь въ которыхъ, формальдегидъ теряетъ способность превращаться въ полимеръ. Этотъ способъ, разработанный экспериментально проф. Flügge, открылъ путь для широкаго практическаго примѣненія формальдегида въ дезинфекціи помѣщеній. Для этой цѣли продажный формалинъ разводятъ въ 4 раза водой и получаемыми при подогреваніи этого раствора парами наполняютъ помѣщеніе. Помѣщеніе должно быть предохранено отъ выхода изъ него обеззараживающаго средства—всѣ щели въ дверяхъ и окнахъ должны быть заполнены ватой и сверхъ

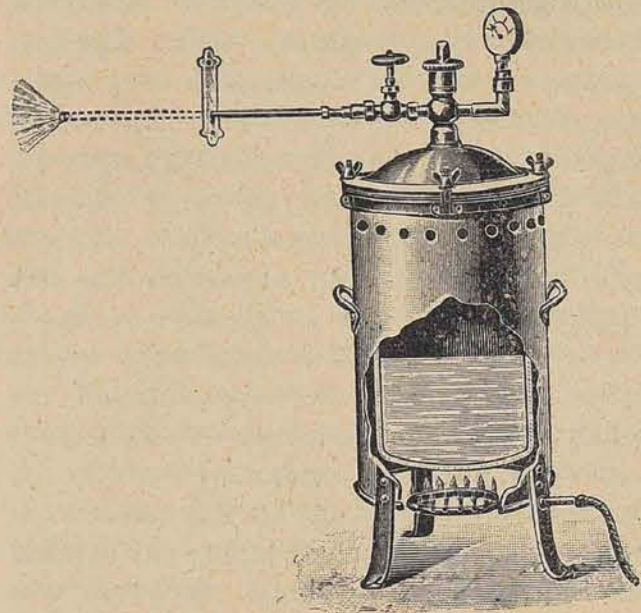


Рис. 117.—Аппаратъ Flügge для дезинфекціи парами формалина.

того заклеены бумагой. Температура въ помѣщеніи, для большаго поглощенія воздухомъ паровъ, должна быть по возможности высокой, поэтому при производствѣ дезинфекціи зимой оно должно быть основательно обогрѣто. Для успѣха дезинфекціи необходимо воздухъ помѣщенія насытить парами, которые, осаждаясь, увлекаютъ въ себѣ большее или меньшее количество формальдегида на подлежащіе дезинфекціи предметы. Для испаренія формалина предложено много аппаратовъ, имѣющихъ цѣлью давать въ достаточномъ количествѣ не только газообразный формальдегидъ, но и водяные пары. Наиболее употребительны изъ нихъ аппараты Flügge, Lingner'a, Schering'a. Въ аппаратѣ Flügge выпариванію подвергается разведенный въ 4 раза жидкій формалинъ, въ приборѣ Lingner'a—гликоформоль, т. е. формалинъ съ глицериномъ, наконецъ въ аппаратѣ Schering'a формальдегидъ получается изъ параформальдегида—недѣятельнаго полимера, способнаго при нагреваніи давать формальдегидъ въ газообразномъ состояніи. Аппаратъ Flügge можетъ быть конструированъ въ видѣ автоклава, испаряющаго разведенный формалинъ (рис. 117). Въ аппаратѣ Schering'a параформальдегидъ въ видѣ лепешекъ кладется въ особый приемникъ, гдѣ онъ подогревается спиртовой лампой и даетъ газообразный формальдегидъ. Въ другую часть аппарата наливается вода, подвергающаяся одновременному испаренію (рис. 118). При производствѣ дезинфекціи, аппараты ставятся внѣ помѣщенія и получаемый изъ нихъ формальдегидъ и

водяные пары проводятся въ помѣщеніе черезъ замочную скважину или другое какое либо отверстіе при помощи шланга. Количество нужнаго для дезинфекціи формальдегида рассчитывается по объему помѣщенія: на кубическій метръ берется, смотря по продолжительности дезинфекціи (3½—7 час.), отъ 5 до 2½ граммъ формальдегида (8—16 граммъ жидкаго формалина или 2—4 лепешки параформаль-



Рис. 118.—Аппаратъ Schering'a.

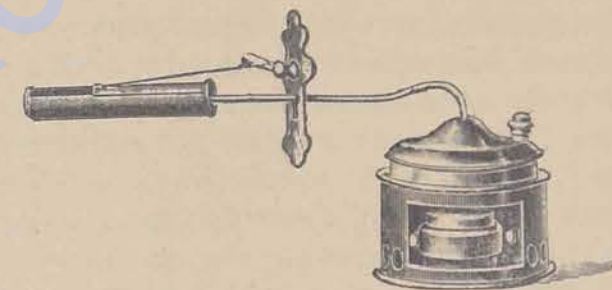


Рис. 119.—Аппаратъ для амміака.

дегида). По окончаніи дезинфекціи въ помѣщеніе впускаются для нейтрализаціи остатковъ формальдегида пары амміака, получаемаго нагреваніемъ нашатырнаго спирта въ особомъ приборѣ (рис. 119), послѣ чего помѣщеніе подвергается провѣтриванію.

Описанный процессъ дезинфекціи формальдегидомъ, требующій при обширномъ помѣщеніи нѣсколькихъ специальныхъ аппаратовъ, является относительно дорогимъ. Стремленіе упростить и сдѣлать такимъ образомъ формалиновую дезинфекцію жилищъ болѣе доступною выработало различныя ея модификаціи. Изъ этихъ модификацій наиболее практичною нужно признать полученіе газообразнаго формальдегида путемъ химической реакціи безъ примѣненія какихъ либо приборовъ. Съ этой цѣлью формалинъ смѣшиваютъ съ марганцовокислымъ кали, причемъ получается энергичное выдѣленіе формальдегида. На 1 куб. метръ дезинфицируемаго помѣщенія берется при этомъ 20 грм. формалина, 20 грм. марганца и 20 грм. воды\*). Для удобства жидкій формалинъ замѣняется параформальдегидомъ, который въ смѣси съ марганцомъ при обливаніи водой даетъ желательную реакцію. На 1 к. метръ пространства берется 10 грм. параформальдегида, 25 грм. марганцовокислаго кали и 30 грм. воды. Всѣ эти вещества въ требуемомъ количествѣ смѣшиваются въ эмалированной чашкѣ, горшкѣ и пр. и ставятся въ наглухо закрытомъ помѣщеніи на опредѣленное время. Опыты такого рода дезинфекціи дали совершенно удовлетворительные результаты. Само собою разумѣется, что и при этомъ способѣ должна быть соблюдена и надлежащая

\*) При смѣшеніи указанныхъ веществъ происходитъ бурная реакція, поэтому смѣсь надо дѣлать въ посудѣ большаго объема.



температура помѣщенія и относительная непроницаемость его для предупрежденія выхода формальдегида наружу. Дезинфекція помѣщеній формальдегидомъ, простая и удобная при послѣднемъ способѣ, имѣетъ то преимущество, что она не портитъ вещей (не окисляетъ металловъ и не измѣняетъ цвѣта тканей), но формальдегидъ дѣйствуетъ поверхностно и не проникаетъ въ глубь тканей. Поэтому рассчитывать на обеззараживаніе всѣхъ вещей, находящихся въ дезинфицируемомъ формальдегидомъ помѣщеніи, ни въ какомъ случаѣ нельзя. Постели, бѣлье и платье нужно отправлять въ камеру или паровую, или въ описанную выше формалиновую камеру Rubner'a, въ которой вещи не подвергаются порчѣ.

Въ сильно загрязненныхъ помѣщеніяхъ приходится прибѣгать къ комбинированной дезинфекціи, съ послѣдующимъ тщательнымъ обмываніемъ половъ и стѣнъ на высотѣ 2 метровъ какимъ либо дезинфицирующимъ растворомъ — сулемой, карболовой кислотой и пр. Вообще нужно имѣть въ виду, что дезинфекція не должна быть шаблонной — она должна быть индивидуализирована въ соотвѣтствіи и съ характеромъ помѣщенія, и съ характеромъ заболѣванія. Если въ одномъ случаѣ главное вниманіе должно быть обращено на различныя вещи, находящіяся въ пользованіи больного — его постель, бѣлье и пр., причѣмъ въ самомъ помѣщеніи можно ограничиться даже частичною дезинфекціей пола и нижней части стѣнъ (при холерѣ), то въ другомъ, наряду съ дезинфекціей вещей, должно быть обращено самое серьезное вниманіе и на дезинфекцію помѣщеній (при оспѣ, скарлатинѣ и пр.). Рядомъ съ этимъ, въ смыслѣ борьбы съ распространеніемъ инфекции, громадное значеніе имѣетъ такъ называемая текущая дезинфекція, являющаяся необходимымъ условіемъ правильно поставленнаго и безопаснаго ухода за заразнымъ больнымъ. Выдѣленія больного, несущія въ себѣ заразу, должны быть подвергаемы химической дезинфекціи, бѣлье больного ни въ какомъ случаѣ не должно отдаваться въ общія прачешныя безъ предварительной химической или термической дезинфекціи. Лица, ухаживающія за больнымъ, должны надѣвать халатъ, который они должны снимать при выходѣ изъ комнаты больного, причѣмъ они должны наблюдать за чистотой своихъ рукъ.

При тѣхъ инфекціяхъ, въ передачѣ которыхъ имѣютъ значеніе посредствующія звенья въ видѣ животныхъ и насѣкомыхъ, въ процессъ обезвреживанія, разумѣется, должно входить истребленіе этихъ звеньевъ. Такъ, при бубонной чумѣ, распространяемой, какъ извѣстно, крысами, привозимыми пароходами, громадное значеніе приобрѣла дератизація пароходовъ, приходящихъ изъ неблагополучныхъ мѣстъ. Истребленіе крысъ на пароходахъ успѣшно достигается окуриваніемъ трюмныхъ помѣщеній сѣрнистымъ газомъ (сѣрнистымъ ангидридомъ). Для полученія его куски сѣры сжигаются въ плотно закрытыхъ по-

мѣщеніяхъ на желѣзныхъ листахъ въ количествѣ 1½ ф. сѣры на 1 куб. саж. помѣщенія. Такой пріемъ, однако, не даетъ увѣренности, такъ какъ при израсходованіи кислорода сѣра тухнетъ и не всегда удается получить надлежащее количество газа.

Въ настоящее время сѣрнистый газъ добывается въ аппаратѣ Clayton'a. Получаемый сжиганіемъ сѣры ангидридъ охлаждается въ холодильникѣ, изъ котораго черезъ резиновый шлангъ и вводится въ помѣщеніе въ требуемомъ количествѣ. Сѣрнистый газъ при концентраціи 0,5% убиваетъ крысъ въ ½ часа. Къ сожалѣнію, насѣкомыя обладаютъ по отношенію къ нему значительно большей стойкостью. Такъ, блохи уничтожаются при дѣйствіи сѣрнистаго газа только въ концентраціи 4% въ теченіе 6 часовъ. Еще болѣе резистентными по отношенію къ нему оказываются микробы: даже такіе нестойкіе микробы, какъ *бактеріи чумы* и *холеры*, требуютъ для своего уничтоженія 16—18 часового дѣйствія сѣрнистаго газа въ 4% концентраціи. Рядомъ съ этимъ сѣрнистый газъ очень трудно проникаетъ въ щели, онъ окисляетъ металлы и обезцвѣчиваетъ крашенныя ткани. Являясь прекраснымъ средствомъ, при примѣненіи аппарата Clayton'a, для истребленія грызуновъ (крысъ и мышей) въ плотно закрытыхъ, не имѣющихъ выходовъ помѣщеніяхъ, сѣрнистый газъ такимъ образомъ не разрѣшаетъ ни задачи дезинфекціи, ни задачи дезинсекціи (уничтоженія насѣкомыхъ). Не разрѣшаетъ послѣдней задачи, какъ извѣстно, и формальдегидъ. Истребленіе насѣкомыхъ, являющихся передатчиками заразы, въ бѣльѣ и платьѣ достигается высокой температурой. Очень хорошія услуги въ этомъ отношеніи оказываетъ описанная выше камера „Гелиосъ“. Въ помѣщеніяхъ насѣкомыя истребляются различными способами. При уничтоженіи клоповъ прекрасные результаты достигаются примѣненіемъ горячаго пара, получаемаго изъ небольшихъ переносныхъ котловъ, нагрѣваемыхъ подобно самоварамъ. Получаемый изъ нихъ паръ при помощи шланга направляется въ щели и трещины, которыя служатъ пріютомъ для насѣкомыхъ.

Въ самое послѣднее время д-ръ Ф. Яковлевымъ, а затѣмъ проф. Г. В. Хлопинымъ и М. П. Дубянской предложено новое газообразное дезинфицирующее вещество — хлорокись углерода или фосгенъ (COCl<sub>2</sub>). Фосгенъ очень удушливый газъ, приготовляемый въ большихъ количествахъ для техническихъ цѣлей (для приготовленія красокъ). По опытамъ, произведеннымъ въ лабораторіи проф. Хлопина, фосгенъ, при концентраціи его въ воздухѣ въ количествѣ 0,5—1% губительно дѣйствуетъ и на вегетативныя формы бактерій, и на крысъ, и на блохъ. Онъ не портитъ пищевыхъ продуктовъ, не измѣняетъ цвѣта окрашенныхъ тканей и обладаетъ болѣею способностью проникновенія, чѣмъ сѣрнистый газъ. Но онъ портитъ полированныя металлическія

поверхности, которая покрывается налетомъ хлористыхъ солей. Къ этому нужно прибавить, что фосгенъ дорогъ и что для практическихъ цѣлей примѣненіе его нуждается въ дальнѣйшей технической разработкѣ.

Помимо выдѣленій заразнаго больного, его бѣлья, платья, вещей и жилища, въ цѣляхъ ограниченія распространенія инфекціонныхъ болѣзней иногда приходится прибѣгать къ дезинфекціи тѣхъ элементовъ природы, которые, какъ мы видѣли, могутъ подвергаться загрязненію заразнымъ матеріаломъ и вновь вводить его въ организмъ человѣка.

Обеззараживаніе воздуха закрытыхъ помѣщеній естественно совершается во время процесса дезинфекціи этихъ помѣщеній. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, когда въ помѣщеніи желательно имѣть воздухъ, по возможности свободный отъ микробовъ вообще, устраиваютъ искусственный дождь. Съ этой цѣлью по потолку проводятъ сѣтъ водопроводныхъ трубъ съ очень мелкими отверстиями. Впускаемая въ трубы вода брызжетъ черезъ эти отверстия и при своемъ паденіи, увлекая изъ воздуха механически взвѣшенные пылевые частицы, очищаетъ воздухъ отъ пыли и микробовъ подобно тому, какъ естественный дождь очищаетъ атмосферный воздухъ. Нѣкоторое частичное значеніе въ этомъ отношеніи имѣетъ и распыленіе въ помѣщеніи различныхъ жидкостей, снабжающихъ при томъ воздухъ какимъ либо пріятнымъ запахомъ. Собственно дезинфицирующаго значенія, кромѣ указаннаго механическаго вліянія, эти жидкости не имѣютъ, точно такъ же, какъ и различные патентованные воздухоочистители (санитасъ и пр.), не очищающіе, а только дезодорирующіе воздухъ. Вентиляція, ни естественная, ни искусственная, также не могутъ избавить воздухъ помѣщенія отъ носящихся въ немъ микробовъ. Правда, при искусственной вентиляціи приточное отверстие можетъ быть снабжено фильтрами, задерживающими изъ притекающаго воздуха пыль и микробовъ, но для того, чтобы увлечь всю пыль изъ помѣщенія въ вытяжное вентиляціонное отверстие, надо создать такой воздухообмѣнъ, который не допускается гигиеной, такъ какъ онъ не пріятенъ и не безразличенъ въ смыслѣ теплообмѣна для находящихся въ комнатѣ людей. Наиболѣе рациональными средствами для соблюденія чистоты воздуха въ помѣщеніи въ бактериологическомъ смыслѣ является такимъ образомъ чистота самого помѣщенія, частая и тщательная уборка изъ него пыли при помощи влажныхъ обтираній.

Почва, какъ было уже указано, сама является лучшимъ обеззараживающимъ средствомъ. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, однако, при видимомъ загрязненіи и перенасыщеніи ея органическими веществами является необходимость въ ея обеззараживаніи. Поливаніе загрязненныхъ мѣстъ известковымъ молокомъ, а тѣмъ болѣе посыпка хотя бы и свѣже гашеной известью, значенія, конечно, имѣть не можетъ: ѣдкая

известь подъ вліяніемъ  $\text{CO}_2$  воздуха быстро превращается въ мѣль, не имѣющій никакого дезинфицирующаго дѣйствія. Тамъ, гдѣ можно, лучше всего разрыхлить загрязненную почву, облегчить доступъ къ находящимся въ ней микробамъ свѣта и воздуха, создать такимъ образомъ благоприятныя условія для биологическихъ процессовъ, въ результатѣ которыхъ получается минерализація органическихъ веществъ и обезвреженіе почвы. При сильномъ загрязненіи и зараженіи почвы въ связи съ жилищемъ (въ подпольѣ, на мѣстахъ бывшихъ по близости выгребныхъ ямъ и пр.) рациональнѣе всего снять загрязненный слой и вывести его въ поле, гдѣ онъ и подвергнется биологическимъ процессамъ. Для прекращенія разложенія органическихъ веществъ, пропитывающихъ на нѣкоторомъ разстояніи почву послѣ выемки изъ нея наиболѣе загрязненнаго слоя, бесполезно иногда продезинфицировать выемку кислымъ растворомъ металлической соли (железнымъ купоросомъ съ сѣрной кислотой) и затѣмъ засыпать свѣжей землей.

Наиболѣе часто можетъ встрѣтиться необходимость въ дезинфекціи питьевой воды. Самымъ нужнымъ и вѣрнымъ способомъ уничтоженія микробовъ въ водѣ слѣдуетъ, конечно, признать обезпложеніе ея при помощи высокой температуры. Рекомендація употреблять исключительно кипяченую воду въ тѣхъ случаяхъ, когда употребляемая населеніемъ вода внушаетъ подозрѣніе на загрязненіе ея патогенными микробами, является поэтому совершенно рациональной. Однако, кипятить всю воду, доставляемую населенію водопроводными сооружениями, не представляется возможнымъ, предоставленіе же кипяченія отдѣльнымъ лицамъ не достигаетъ цѣли и не даетъ гарантіи общаго потребленія обезвреженной воды. Задача обезвреженія [воды въ центральныхъ водопроводныхъ сооруженияхъ въ настоящее время нашла себѣ разрѣшеніе въ примѣненіи электричества.

Стерилизація воды достигается или при помощи озонированія ея или при помощи пропусканія черезъ нее ультра-фіолетовыхъ лучей. Въ первомъ случаѣ черезъ воду пропускается озонированный воздухъ. Озонъ получается при разрядахъ сильнаго электрическаго тока — въ 10—50 тысячъ вольтъ; являясь очень сильнымъ окислителемъ, онъ разрушаетъ находящіяся въ водѣ органическія вещества, разрушаетъ и микробовъ. Стерилизующіе воду ультра-фіолетовые лучи получаютъ въ парахъ ртути въ особаго устройства кварцовыхъ лампахъ. Механизмъ бактерициднаго дѣйствія этихъ лучей до сихъ поръ въ точности не выясненъ. Судя по имѣющимся опытамъ, и тотъ и другой способъ даютъ хорошіе результаты — количество бактерий въ водѣ можетъ быть доведено до minimum'a. Увѣренность въ полной стерильности воды ни озонированіе, ни дѣйствіе ультра-фіолетовыхъ лучей въ большихъ инсталляціяхъ, однако, не даютъ. Вода,

подвергаемая воздѣйствію электричества въ томъ или другомъ видѣ, должна быть совершенно прозрачна, не содержать въ себѣ взвѣшенныхъ веществъ, въ противномъ случаѣ результаты совсѣмъ не удовлетворяютъ требованій. Достоинство стерилизаціи воды электричествомъ заключается въ томъ, что при ней не вносятся никакихъ измѣненій въ минеральный составъ воды, она не отзывается въ дурную сторону ни на запахъ, ни на вкусовыхъ свойствахъ воды. Надо надѣяться, что съ развитіемъ и усовершенствованіемъ техники, въ электричествѣ будетъ найдено надежное средство для обезвреженія воды въ бактериологическомъ отношеніи.

Помимо электричества для обезвреженія питьевой воды предложены и химическія бактерицидныя вещества. За послѣднее время въ Америкѣ, отчасти и у насъ въ Россіи, примѣняется обезвреживаніе воды хлоромъ. Съ этой цѣлью къ водѣ прибавляется растворъ хлориновой извести извѣстной концентраціи съ опредѣленнымъ количествомъ активного хлора. Растворъ прибавляется къ водѣ въ такомъ количествѣ, чтобы на каждый литръ дезинфицируемой воды, смотря по содержанію въ ней органическихъ веществъ, приходилось извѣстное количество активного хлора (отъ 0,5 до 10 мгрм.). Опыты съ обезвреженіемъ водопроводной воды по этому способу, произведенные С. К. Держгзовскимъ въ Ростовѣ на Дону, дали хорошіе результаты: микробы въ дезинфицированной водѣ считались единицами, *b. coli* нельзя было констатировать въ 200 куб. сант. воды. Незначительное количество хлора (0,5—0,75 миллигр. на 1 литръ), прибавляемаго къ водѣ передъ ея фильтраціей, не придавало водѣ запаха и не измѣняло ея вкуса; въ случаѣ надобности хлоръ можетъ быть, впрочемъ, нейтрализованъ сѣрноватисто-кислымъ натромъ. Описанный способъ дезинфекціи воды, несомнѣнно, можетъ найти себѣ въ нѣкоторыхъ случаяхъ практическое примѣненіе. Введеніе въ воду новаго не свойственнаго ей ингредиента оставляетъ, однако, открытымъ вопросъ о примѣненіи этого способа, какъ постояннаго метода обезвреживанія питьевой воды.

Какъ мѣра борьбы съ заразными болѣзнями, дезинфекція окружающей человѣка обстановки и даже элементовъ внѣшней природы во многихъ случаяхъ является необходимой. Однако, по существу, эта необходимость обуславливается не только тѣми условіями, которыя находятся внѣ воли человѣка, но и тѣми, которыя создаются имъ самимъ вслѣдствіе недостаточно сознательнаго отношенія къ вопросамъ сохраненія его здоровья. Нельзя не признать, что наиболѣе рациональнымъ способомъ борьбы съ разнообразными инфекціями является созданіе такихъ условій въ обстановкѣ человеческой жизни, которыя сами по себѣ не представляли бы благоприятной почвы для сохраненія и распространенія инфекцій. Созданіе такихъ условій, очевидно, не по силамъ отдѣльнымъ лицамъ

даже въ сферѣ ихъ личной жизни по различнымъ причинамъ; при томъ даже тщательная проводимая охрана личного здоровья, при самыхъ благоприятныхъ для этого условіяхъ, конечно, отнюдь не можетъ разрѣшить вопроса о борьбѣ съ инфекціями, находящими себѣ путь для широкаго распространенія при общихъ антисанитарныхъ условіяхъ, въ которыхъ живетъ большинство населенія. Поэтому борьба съ инфекціонными болѣзнями переходитъ въ область широкихъ предупредительныхъ общественно-санитарныхъ мѣропріятій. Разрѣшеніе жилищнаго вопроса въ его цѣломъ—и въ смыслѣ планировки и застроенія поселеній, и въ смыслѣ устройства для населенія отдѣльныхъ жилищъ въ соотвѣтствіи съ гигиеническими требованіями, съ достаточнымъ количествомъ свѣта и воздуха, съ отсутствіемъ переполненія помѣщеній, разумѣется, полнѣе и основательнѣе разрѣшитъ борьбу съ контактными инфекціями, чѣмъ наиболѣе строго и научно проводимая дезинфекція антисанитарныхъ жилищъ. Точно также только охрана чистоты почвы, достигаемая канализаціей населенныхъ мѣстъ и своевременнымъ удаленіемъ всякаго рода отбросовъ, устранить тѣ общія неблагоприятныя санитарныя условія, которыя обезпечиваютъ развитіе инфекціонныхъ заболѣваній. Након только снабженіе всего населенія водой, гарантированной отъ загрязненія ея патогенными микробами, сможетъ избавить его отъ водныхъ эпидемій. Профилактика инфекціонныхъ болѣзней сводится такимъ образомъ къ тѣмъ общимъ санитарнымъ мѣропріятіямъ, которыя имѣютъ громадное значеніе для сохраненія человеческого здоровья вообще. Задача этихъ мѣропріятій заключается въ сохраненіи полезныхъ для человѣка природныхъ условій и въ устраненіи вредныхъ. Только при развитіи въ населеніи сознанія о возможности и необходимости не только пользоваться, но въ значительной степени и управлять этими условіями въ интересахъ его здоровья, борьба съ инфекціонными болѣзнями станетъ на вѣрный путь.

### Литература:

- D-r W. Kolle und D-r A. von Wassermann.—Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, zweite Auflage 1911.  
 D-r W. Kolle und D-r H. Hetsch.—Die experimentelle Bacteriologie und die Infektionskrankheiten, dritte Auflage 1911.  
 Г. Габричевскій.—Медицинская бактериологія, 4-е изд. 1909.  
 E. Macé.—Traité pratique de Bactériologie, 6 édition 1912.  
 Th. Weyl.—Handbuch der Hygiene, 1899.  
 D. Brouardel et E. Mosny.—Traité d'Hygiene, 1906.  
 Max Rubner.—Lehrbuch der Hygiene. 1912.

D-r W. Fromme.—Ueber die Beurtheilung des Colibacterienbefundes in Trinkwasser. Zeit. f. H. Bd. 66, 1911.

С. К. Дзержговскій.—Къ вопросу объ обеззараживаніи водопроводной сѣти и питьевой воды хлоромъ. Р. Вр. 1911, № 41.

Проф. Г. В. Хлопинъ.—Къ вопросу объ истребленіи крысъ. Врач. Газ. г. № 48.

М. П. Дубянская.—Фосгенъ, какъ средство для уничтоженія крысъ, насѣкомыхъ и для дезинфекціи. Вр. Газ. 1911 г. № 29.

L. Marmier.—La stérilisation des eaux potables par l'ozone ou par les rayons ultra-violets. Bul. de l'Inst. Pasteur. 1911, № 21.

## Предметный указатель.

### А.

Абринъ 112, 157  
 Автоклавъ 307, 406.  
 Авидитатъ 210  
 Агаръ 20, 320  
 Агглютинація 116, 200—222  
 " гетерологическая 203, 218  
 " гомологическая 203, 218  
 " групповая 203, 215, 219  
 Агглютинирующий предѣльный титръ 216  
 Агглютинины 116, 203  
 " нормальные 127, 215  
 Агглютиногенъ 202  
 Агглютиноиды 206  
 Агрессины 93, 259  
 Адсорбція 163  
 Azotobacter chroococcum 13, 38  
 Актинодиастазъ 104  
 Актиноконгестинъ 142  
 Actinomycetes 10  
 Алейронъ 109  
 Алексины 112, 117, 130, 189  
 Алкоголь 349  
 Аллергія 121  
 Амбоцепторъ 127, 128, 189  
 Амободиастазъ 104  
 Амебы 104  
 Амикроскопическіе микроорганизмы 371  
 Анафилаксія 121, 140—149  
 Анаэробный ростъ 20  
 Анаэробныя бактеріи 26, 328  
 Анаэробы облигатные 26  
 " факультативные 26  
 Анилиновые краски 291  
 Антагнизъмъ (антибіозъ) 35  
 Антиамбоцепторы 259  
 Антианафилаксія 146—149  
 Антиарахнолизинъ 184  
 Антигенъ 63, 122, 156, 257  
 Антикомплемента 197, 260  
 Антилипаза 186  
 Антилябъ 186  
 Антипепсинъ 186  
 Антипротеаза 186  
 Антирицинная сыворотка 162  
 Антисептика 57  
 Антитоксины 122, 160  
 Антитѣла 122

Антифагины 93, 259  
 Антиферменты 185  
 Антифибринферменты 186  
 Антиформинъ 347  
 Антизмүльсинъ 186  
 Апотоксинъ 148  
 Аппаратъ амміачный 413.  
 " Боткина 28, 330  
 " Hamm'a 291  
 " Drigalski'ago 321  
 " Clayton'a 415  
 " Kipp'a 330  
 " Koch'a (текуче-пар.) 306, 406  
 " Latapie 313  
 " Lingner'a 412.  
 " Омелянскаго 27, 330  
 " Petri 389  
 " Синева 321  
 " Ficker'a 389  
 " Flügge 412  
 " Scherning'a 413  
 " Худякова 330  
 " Straus'a 389  
 Арахнолизинъ 167, 184  
 Асептика 57  
 Aspergillus 10, 44  
 Аттракція 242  
 Aurantia 292  
 Ахроматическій конденсоръ 360  
 Аутоинфекція 67, 75  
 Аутосеротерапія 252  
 Аэробный ростъ 20  
 Аэробныя бактеріи 25  
 Аэробы облигатные 26  
 Аэротаксисъ 33  
 Аэрофилы 26

### Б. В.

Бактеріи 7, 8  
 " анаэробныя 26  
 " аэробныя 26  
 " денитрифицирующія 41  
 " гнилостныя 38  
 " "кѣсовая" 12  
 " клубеньковыя 37  
 " метатрофныя 25  
 " молочно-кислыя 3  
 " нитрозныя 40  
 " паратрофныя 25  
 " прототрофныя 25

Бактеріи психрофильныя 30  
 " термогенныя 30  
 " термофильныя 30  
 " уксусно-кислыя 18, 26  
 " фиксаторы азота 36  
 Bac. anthracis 5, 13, 14, 20 и др.  
 " anthracoides 19  
 " aceti 43  
 " botulinus 155  
 " bulgaris 44  
 " cadaveris sporogenes 39  
 " coli commune 32, 399, 400, 418  
 " denitrificans 42  
 " diphtheriae 9, 14, 21, 32  
 " dysenteriae 157  
 " fluorescens liquefaciens 42  
 " influenzae 12, 13  
 " gangraenae emphysematosae 299  
 " lactis acidi 3  
 " megatherium 32, 91  
 " mesentericus vulgaris 91  
 " oedematis maligni 26, 38  
 " orleanense 43  
 " pestis 13, 32  
 " photometricum 34  
 " prodigiosus 14, 18  
 " proteus vulgaris 16, 20, 38  
 " pseudoanthracis 19  
 " putrificus 38, 45  
 " radicola 37  
 " rhinoscleromae 13  
 " subtilis 14, 15, 16  
 " tetani 14, 26  
 " tuberculosis 21, 32 и др.  
 " typhi abdominalis 16, 17, 20, 21,  
 31, 392, 396  
 " violaceus 14  
 Бактериemia 82  
 Бактериолизины 92, 187—200, 259  
 Бактериолизъ 114, 116  
 Бактериологическое вскрытіе 339  
 Бактериопротейны 61  
 Бактериоскопія 283  
 Бактериотерапія 79  
 Бактериотропины 134  
 Бактерійная эмульсія 215, 246  
 Бактерійные гемолізины 64  
 Бациллы 8  
 Bacillenträger'ы 66  
 Beggiatoa mirabilis 12  
 " alba 48  
 Bismarkbraun 292  
 Блѣдная спирохета 73, 74, 331  
 Болѣзни контагіозно-міазматиче-  
 скія 55  
 " контагіозныя 55  
 " міазматическія 55  
 " пива и вина 42  
 Bous anticorps 213  
 Бочка Буйвида 407  
 Броженіе алѣтчатки 45  
 " масляно-кислое 45  
 " метановое 46  
 " молочно-кислое 45  
 " спиртовое 42  
 Брюшной тифъ 76, 87, 394, 395  
 Бульонъ 19, 312, 318

Буравъ Fränkel'я 395  
 Бѣшенство 76  
**B. V.**  
 Вакцина 88, 376  
 " Дженнеровская 89  
 " индивидуальная 253  
 " стрептококковая 379  
 " тифозная 377  
 " холерная 378  
 " чумная 378  
 Вакцинація 146  
 Вакцинотерапія 252, 279  
 Wassermann'a реакція 267  
 Vesuvium 292  
 Вибріоны 9  
 Vibrio cholerae asiaticae 16, 18, 20, 21,  
 32, 114, 131, 395, 397  
 Vibrio butirique 26  
 Victoriablau 292  
 Widal'я реакція 202  
 Вирулентность 65, 88, 90, 96  
 Вирулины 93  
 Virus fixe 90, 378  
 Вишняя капля 285  
 Витальная окраска 302  
 Vicia sativa 37  
 Внутривенныя прививки 337  
 Вода 70, 395—404, 418  
 " кипяченая 418.  
 " питьевая 418.  
 Водные микробы 398  
 Возвратный тифъ 76, 87  
 Воздухъ 68, 383—390, 416  
 " озонированный 417  
 Ворота инфекции 67  
 Воспаленіе 59  
 Воспалительная реакція 342  
 Вредоносность микробовъ 60  
 Выдѣленіе чистыхъ культуръ 323  
 Выпотныя жидкости 316  
 Высушиваніе 32  
 " сръзовъ 353  
 Вѣтряная оспа 87  
**G. G.**  
 Gallionella ferruginea 49  
 Гаптоформная группа 125, 135  
 Gesetz der Multipla 158  
 Гемоагглютинины 117  
 " нормальные 119  
 Гемолізины 117, 259  
 " бактерійные 65, 159  
 " нормальные 119  
 Гемолізъ 117, 263  
 Гемолитическая система 266  
 " сыворотка 266  
 Геморрагическія септицеміи 83  
 Гемотоксинъ 65  
 Гемотропины 134  
 Gentianaviolett 292  
 Герминальная наслѣдственность 72  
 Гетероинфекція 67  
 Гигротропизмъ 104  
 Гильза Voges'a 335

Gymnotricha 16  
 Гиперлейкоцитозъ 217  
 Гиполейкоцитозъ 60, 277  
 Гипотермія 60  
 Гниеніе 47  
 Гнилостныя бактеріи 38  
 Гноекровіе 82  
 Гоноррея 76, 87  
 Gram-positive'ные микробы 299  
 " negative'ные микробы 299  
 Грануляціонная ткань 343  
**D. D.**  
 Давленіе 32  
 Dahliaviolett 292  
 Dauerpräparat 287  
 Daphnia magna 105  
 Деагглютинація 209, 210  
 Дезинсекція 415  
 Дезинфекція 57, 403—421  
 Денитрификація 41  
 Дератизація 414  
 Денитрифицирующія бактеріи 41  
 Дженнеровская вакцина 89  
 Диагнозь инфекции 215  
 Дизентерія 76, 334  
 Диплобациллы 9  
 Диплококки 8  
 Diplococcus gonorrhoeae 8  
 " pneumoniae 9, 13  
 Дифтерійный токсинъ 57, 169  
 Дифтерія 76, 87, 387  
 Дополнительная окраска 297, 351  
 Дробная стерилизація 307  
 Дрожжи 10  
 Dunkelfeldbeleuchtung 364  
 Дыханіе 25  
 Дыхательный трактъ 67  
 Дыхательныя фигуры Beijerinck'a  
 34, 287  
**E.**  
 Ehrlich'a теорія боковыхъ цѣпей  
 122, 180, 206  
 Единица антитоксина 178  
 " токсина 178  
 „Endstück“ 195  
 Eosin 292  
 Erythrosin 292  
**Ж.**  
 Жгутики 15  
 Желатина 20, 321  
 Желѣзо-бактеріи 9, 49  
 Желчь 317  
 Животныя лабораторныя 333  
 Жидкія культуры 333  
 Жиры 46  
**S. S.**  
 Задержка гемоліза 263  
 Задѣлка препарата 284  
 Законъ Weigert'a 123, 182

" специфичности 56  
 Зараженіе пробирокъ 325  
 Заразительность 54  
 Sauremfuchsin 292  
 Заушица 87  
 Зерна Babès Ernst'a 302  
 Зимазы 43  
 Зиморфная группа 126  
 Зооглея 13  
 Зоонозы 54  
**M. I.**  
 Известь ѣдкая 411  
 " хлорная 412  
 Изолированіе культуръ 325  
 Изоляція 57  
 Исслѣдованіе антигеновъ 262  
 " антитѣлъ 264  
 " бактерій въ тканяхъ 346  
 " воды 401  
 " почвы 394  
 Иммерсионный конденсоръ 366  
 Иммунизация 100, 117, 136, 160  
 " перекрестная 225  
 Иммунитетъ 97—139  
 " активный 136  
 " антиагрессивный 137  
 " антиоксическій 137  
 " бактерицидный 137  
 " бактериолитическій  
 врожденный (естеств.) 99  
 " гистогенный 137  
 " гуморальный 137  
 " естественно-приобрѣтен-  
 ный 99  
 " искусственный 99  
 " мѣстный тканевой 135  
 " опсоническій 137  
 " пассивный 136—137  
 " приобретенный 99  
 " противобактерійный 136  
 " противотоксинный 136  
 " целлюлярный 137  
 Иммунитета теорія антиоксическ. 114  
 " бактериолитич. Pfeif-  
 fer'a 114  
 " бактерицидная 112  
 " биологическая 103  
 " Bordet 116, 212  
 " гуморальн. 103, 111  
 " Ehrlich'a 122, 180, 206  
 " истощенія 103  
 " Njcolle'я 135, 212  
 " прибавочной суб-  
 станціи 103  
 " фагоцитарная Меч-  
 никова 56, 162  
 " ферментныя 135  
 " целлюлярная 103  
 Иммуно-тѣло 126  
 Инволюціонныя формы 18  
 Index опсоническій 250  
 " фагоцитарный 249  
 Инкубационный періодъ 54, 63, 87  
 Инкубация 156  
 Инфекція 52—97

Инфекция восходящая 81  
 " вторичная 78  
 " капельная 69, 386  
 " мѣстная 80  
 " нисходящая 81  
 " общая 80  
 " простая 78  
 " пылевая 69, 384  
 " сложная 78  
 " смѣшанная 78  
 " токсическая 62  
 Инфекционные гранулемы 343  
 Инфильтратъ 343  
 Инфильтрация 343  
 Инфлуэнца 31, 76, 87, 387  
 Иодированіе 299

**К. С.**

Камера Braatz'a для анаэробовъ 287  
 " бочка Капустина 407  
 " дезинфекционная 407  
 " Lafar'a 326  
 " Rubner'a 408, 414  
 Капельная инфекция 69, 386  
 Капсула 12, 95, 301  
 Карболовая кислота 411  
 Кардіондъ-ультрамикроскопъ Siedentopf'a 365  
 Картофель 318  
 Кипячая вода 418  
 Кислотоустойчивыя бактеріи 355  
 Кишечная палочка 75, 399, 400  
 Klatschpräparat 288, 326  
 Клоостридии 9  
 Clostridium Pasteurianum 38  
 Клубеньковыя бактеріи 37  
 Коагуляція 242  
 Коагулины 121, 212  
 Кожа 101  
 Кожная реакція v. Pirquet 274  
 Соссасеае сем. 21  
 Кокки 7  
 Коккобактеріи 8  
 Коклюшь 76, 87  
 Коллоидальные субмикроны 370  
 Коллоидные мѣшочки 90, 331  
 Коллоидныя вещества 155, 210  
 „Коллоидъ быка“ 234  
 Колоніи 324  
 Комплементондъ 260  
 Комплементофильная группа 127  
 Комплементъ 126, 130, 189, 195, 256  
 Конглютинація 234—236  
 Конглютининъ 234  
 Конденсоръ ахроматическій 360  
 Конидіи 10  
 Контагиозно-міазматическія болѣзни 55  
 Контагиозныя болѣзни 55  
 Контагий 54  
 Контактъ 71  
 Корь 76, 87, 385, 387  
 Косч'овская триада 6, 56  
 Косч'овскій текуче-паровой аппаратъ 306, 406  
 Краска Neisser'a 295  
 " Parrenheim'a 295

Краска Roux 295  
 Краски 291  
 Краснуха 87  
 „Красныя зерна“ 13  
 Крахмаль 46  
 Crenothrix polyspora 49  
 Кріофильныя бактеріи 90  
 Krystallviolett 292  
 Кротинъ 157  
 Кровь 313  
 Культуры in situ 331

**Л. Л.**

Лабораторныя животныя 333  
 Лактобациллинъ 45  
 Лейкины 132  
 Лейколизины 121  
 Leuconostoc mesenterioides 12, 23, 46  
 Лейкотоксины 121  
 Лейкоцидинъ 65, 162  
 Лейкоцитотаксисъ 344  
 Лейкоцитарныя формулы 277  
 Лейкоцитозъ 60  
 Leptothrix ochracea 49  
 Liebig'овскій экстрактъ 319  
 Лизиногеноиды 259  
 Лизиногены 259  
 Лизиноидъ 260  
 Лизины 122, 212  
 " нормальные 127  
 Лиманы 47  
 Лимфоцитотаксисъ 344  
 Лихорадка 59  
 Ложныя капсулы 13  
 Локализация процесса 83  
 Loba minoris resistentiae 84  
 Lophotricha 16  
 Lugol'евскій растворъ 298  
 Лябондъ 186  
 Лябъ 122  
 Ляписъ 291

**М.**

Макрофаги 107  
 Макроцитаза 131, 193  
 Максимальное перекрашивание 276  
 Malachitgrün 292  
 Маллеинъ 65, 373  
 Малярія 76  
 Масляно-кислое брожение 45  
 Медицинскій періодъ микробиологій 4  
 Мерисмопедій 8  
 Метабозъ 25  
 Метановое брожение 46  
 Метастазы 81  
 Метатрофныя бактеріи 25  
 Метакрохроматиновыя тѣльца 13  
 Methylviolett 292  
 Methylgrün 292  
 Methylenblau 292  
 Міазматическія болѣзни 55  
 Микроаэрофилы 26  
 Микробная флора 76  
 Микробныя яды 58  
 Микробы токсическіе 62

Microbes empêchants 79  
 " favorisants 79  
 Микрокинематографія 358  
 Микрококки 7  
 Micrococcus tetragenus 13  
 Микро-люминары Winkel'я 360  
 Микро-планары Zeiss'a 360  
 Микроскопированіе 286  
 Микроскопическіе препараты 288  
 Микроскопъ 286  
 Микро-суммары Leitz'a 360  
 Микротомъ замораживающій 350  
 Микрофаги 107  
 Микрофотографическій аппаратъ 359  
 " стативъ 359  
 Микрофотографія 357—362  
 Микроцитаза 131, 193  
 Микроциты 193  
 Миксобактеріи 9  
 Müller'овская жидкость 348  
 Минеральное питаніе 25  
 Mittelstück 195  
 Mauvais anticorps 213  
 Молоко 316  
 Молочно-кислое брожение 44  
 Монококки 8  
 Мононуклеары 106  
 Мононуклеозъ 277  
 Monospora bicuspidata 105  
 Monotricha 16  
 Морфологическій періодъ микробиологій 3  
 Морфология микробовъ 7—22  
 Моча 317  
 Мочевина 39  
 Мусор 10  
 Мягкій шанкръ 87  
 Мясной настой 317

**Н. Н.**

Нагрѣвательный столикъ Pfeiffer'a 287  
 Наружные покровы 67  
 Наслѣдственность герминальная 72  
 " плацентарная 72  
 Насѣкомыя 415  
 Невидимыя микробы 370  
 Невротоксинъ 65  
 Негативный препаратъ 288  
 Neutralroth 292  
 Некробиотическія измѣненія клѣтокъ 342  
 Некропаразиты 94  
 Некротическія измѣненія клѣтокъ 342  
 Нефелометръ 247  
 Нефротоксинъ 65  
 Низшія водоросли 11  
 Нитрификация 39  
 Nitrobacter 40  
 Нитрозныя бактеріи 40  
 Nitrosococcus 40  
 Nitrosomonas 40  
 Noma 343  
 Номенклатура 7—9

**О.**

Обезвреживаніе воды 418  
 Обеззараживаніе воздуха 416

Обезпложиваніе 306  
 Обезцвѣчиваніе 296  
 Obligатные анаэробы 26  
 " аэробы 26  
 Оболочка 12, 23  
 Объективы-апохроматы 360  
 " -ахроматы 360  
 Озонированный воздухъ 417  
 Окраска бактерій въ срѣзахъ Gentianaviolett'омъ 353  
 " карболовымъ тиониномъ по Nicolle'ю 353  
 " метиленовой синькой Löffler'a 353  
 " фуксиномъ по Pfeiffer'у 353  
 " по Gram'у 355  
 " Kühne 354  
 " Марциновскому и Семеновичу 354  
 " Никифорову 354  
 " растворомъ Giemsa 356  
 Окраска витальная 302  
 " двойная 284  
 " простая одноцвѣтная 284  
 Окраска препаратовъ по Aujezky 298  
 " по Высоковичу 298  
 " Weidenreich-Hamen'у 302  
 " Hatano 300  
 " Gram'у 298  
 " Günther'у 299  
 " Ehrlich-Хенцинскому 294  
 " Claudius'у 300  
 " Coles'у 302  
 " Löffler'у 299, 301  
 " Любинскому 302  
 " Merieux 300  
 " Möller'у 298  
 " Much'у 300  
 " Nacanisshi 302  
 " Невядомскому 297  
 " Neisser'у 302  
 " Nicolle'ю 299  
 " Orzag'у 298  
 " Ott'у 302  
 " Pepler'у 301  
 " Ribbert'у 302  
 " Czapslewsky 297  
 " Unna-Plato 303  
 " Ficker'у 302  
 " Fränkel'ю 299  
 " Zettnow'у 301  
 " Ziehl-Gabbet'у 297  
 " Ziehl-Neelsen-Iohne' 297  
 " Ziehl-Weichselbaum'у 297

Окрашивание 293, 350  
 Опсонизация 239, 247  
 Опсонины 133, 238  
 Опсоническій указатель 250  
 Orsonizer 248  
 Optimum температурный 28  
 Опытныя животныя 333  
 Опытъ Buchner'a 31  
 Ослизненіе оболочки 23

Осмієва кислота 291, 349  
 Осмозъ 24  
 Оспа 76, 87, 385, 414  
 " вѣтряная 87  
 Отвлечение компонента 199  
 Отклоненіе 196, 260  
 Офтальморекція Calmett'a 274

**П. Р.**

Пандемія 54  
 Парабактерін 91  
 Параболоидъ-конденсоръ 287, 366, 367, 369  
 Паразитизмъ 35  
 Паразиты факультативные 19, 65  
 " обязательные 65  
 Паратифозныя палочки 211  
 Паратифъ 76, 394  
 Паратрофныя бактеріи 25  
 Парафинъ 350  
 Пассажи 90  
 Пассивный иммунитетъ 136-137  
 Пастеризаторъ д-ра Гиппіуса 307  
 Пастеризация 28, 307  
 Пастеризация молока 45  
 Pasteur'овская печь 306  
 Патогенность микробовъ 65  
 Патогенные микробы 5  
 Печрина 56  
 Penicillium 10  
 Пептонная вода 313  
 Передаточная среда 383  
 Передатчики заразы 68  
 Пигментъ 14  
 Пиоцианаза 79  
 Пиэмія 82  
 Piktinsäure 292  
 Питание 25  
 Питательныя среды 310  
 Пищеварительный каналъ 67  
 Пищеварительные ферменты 155  
 Пищевые продукты 70  
 Pyoktanin 292  
 Pyogonin 292  
 Плазмоллизъ 24  
 Плазмолизъ 24  
 Plasmodium mullerianum 104  
 Плаканы 132  
 Плацентарная наследственность 72  
 Пленка 20  
 Plectridium 14  
 Плотныя питательныя среды 319, 324  
 Плѣсени 9  
 Pneumobacillus Friedländeri 13, 23  
 Пневмония 76  
 Полинекдуары 106  
 Полихромная метиленовая синька 354  
 Полицепторы 127  
 Полень 275  
 Половые органы 68  
 Полупаразиты 94  
 Помутни́ніе бульона 20  
 Pool-serum 250  
 Посѣвы 322  
 Почва 69, 390, 416  
 Предметы обстановки 70

Предрасположеніе 98  
 Преципитатъ 121, 223  
 Преципитация 223—233  
 " групповая 224  
 Преципитиногены 121, 223  
 Преципитиноиды 227  
 Преципитины 121, 223  
 Приборъ Roux для добыванія воды 401  
 Прививка животнымъ 332—340  
 Пробирка Fränkel'я 28  
 " Roux 27, 318  
 Пробой 318  
 Проказа 76, 387  
 Промежуточный реактивъ 298  
 " хозяинъ 68  
 Протеины бактери́йные 159  
 Противотѣла 116, 258  
 Протравы 295  
 Протѣйшія 12  
 Protozoa 12  
 Прототрофныя бактеріи 25  
 Псевдо-агглютинація 215  
 Псевдобактеріи 91  
 Психрофильныя бактеріи 30  
 Пылевая инфекция 69, 384

**Р. Р.**

Радій 32  
 Разводки 284, 288  
 Разводки in vivo 331  
 Разжиженіе желатины 20  
 Разложеніе мочевины 39  
 Размноженіе бактерій 17  
 Распространеніе микробовъ въ организмѣ 80  
 Растворъ Lugol'я 298  
 Реактивныя свойства бактерій 35  
 Реакція агглютинаціи 201—223  
 " Wassermann'a 267  
 " Widal'я 202  
 " Calmett'a-Wolff Eisner'a 274  
 " кожная v. Pirquet 274  
 " конглютинаціи 234—236  
 " малленовая 274  
 " мейостагминовая 280  
 " Pfaundler'a 202, 221  
 " повышенной чувствительности или анафилаксии 272-276  
 " преципитации 223—233  
 " связыванія компонента 257—271  
 " съ ядомъ кобры 280  
 " туберкулиновыя 273-274  
 " фагоцитоза 237-256  
 Resistenzphänomen 100  
 Рентгеновскіе лучи 32  
 Receptorenschwund 183  
 Рецепторы 123, 165  
 " свободные 258  
 " фиксированные 258  
 Ризинъ 112, 157, 162  
 Рожа 87  
 Ростъ бактерій 19  
 " анаэробный 20  
 " аэробный 20  
 Rubin 292  
 Рѣснички 300

**C. S.**

Самопрививки 251  
 Сапрофиты 19, 65, 94  
 Сапъ 76  
 Сарцины 8, 79  
 Safranin 292  
 Saccharomycetes 10, 42  
 Свертыватель кровяной сыворотки 315  
 Свѣтъ, вліяніе на бактерій 30, 406  
 Связываніе компонента 257—272  
 Связывающій титръ антигеновъ 264  
 " сыворотки 264  
 Сенсibiliзиръ 148  
 Септикoпeмiя 83  
 Септицемія 81, 82  
 " геморрагическія 83  
 " вторичныя 83  
 " криптогенныя 83  
 " первичныя 83  
 " послѣдовательныя 83  
 " травматическія 83  
 Серотерапія 57, 114, 160  
 Сибирская язва 76, 87, 387  
 Симбиозъ 35  
 Синька Löffler'a 303  
 Систематика 19  
 Скарлатина 76, 77, 385, 387, 414  
 Слизистыя оболочки 75, 101, 334  
 Спермотоксины 121  
 Спириллы 9  
 Spirillum colossum 12  
 " desulfuricans 47  
 Спирохеты 9  
 " Obermeyer's 237  
 " Schaudinn'a 73, 74, 331  
 Спиртовое броженіе 42  
 Спиртъ 291  
 Спонтанный фагоцитозъ 134  
 Споро-агглютинація 216  
 Споры 14  
 Способъ Burri 287  
 Среды естественныя 311  
 " искусственныя 312  
 " синтетическія 311  
 " цвѣтныя 21  
 Sterigmatocystis 10, 44  
 Standardserum 176, 375  
 Stäubcheninfection 69, 383  
 Staphylococcus pyogenes aureus 20  
 Стерилизаторъ Chamberland'a 307  
 " текуче-паровой Koch'a 306, 406  
 Стерилизация 305  
 Стерильность 305  
 Stichreaktion 273  
 Столбнякъ 76, 87  
 Стрептобациллъ 9  
 Стрептококки 8, 75, 133, 237  
 Streptococcus Güntheri 44  
 " pyogenes 20  
 Субмикроны 363  
 " коллоидальные 370  
 Сулема 291, 349, 410  
 Schizosaccharomycetes 10  
 Сѣро-бактеріи 9, 48  
 Сѣнная лихорадка 275

Substance sentibilisatrice 117, 128, 129, 189  
 Счетчикъ Wolfhügel'я 402  
 " Lafar'a 402  
 Сыворотка 136, 193, 373  
 " антидифтерійная 175, 197, 374  
 " антирицинная 162  
 " антитоксическая 373  
 " бактерицидная 373  
 " Calmett'a 178  
 " противодизентерійная 178, 198  
 " противострептококковая 178  
 " противостолбнячная 177, 197  
 " смѣшанная 374  
 Сывороточная болѣзнь 142, 376  
 Сыпной тифъ 87  
 Сѣрнистый газъ 415

**T.**

Табакерка Гейденрейха 324  
 Твердыя разводки 284  
 Текуче-паров. аппаратъ Koch'a 306, 406  
 Текущая дезинфекція 414  
 Температура 28, 406  
 Теорія боковыхъ цѣпей Ehrlich'a 122, 180, 206  
 Термобіозъ 30  
 Термогенныя бактеріи 30  
 Термостатъ 327  
 " Nuttal'я 287  
 " Roux 328  
 " Sartorius'a 328  
 Термотропизмъ 104  
 Термофильныя бактеріи 30  
 Тетанолизинъ 65  
 Тетаноспазминъ 65  
 Тетракоккъ 8  
 Thionin 292  
 Thiothrix 48  
 Тиндаллизация 307  
 Титръ агглютинирующій 216  
 " b. coli 400, 403  
 Typhus-diagnosticum Ficker'a 217  
 Тканевой сокъ 347  
 Токсины 61, 153  
 Токсическія инфекции 62  
 Токсическіе микробы 62  
 Токсоиды 125, 170  
 Токсоны 173  
 Токсоформная группа 125, 169  
 Toluidinblau 292  
 Torula 79  
 Триада Koch'a 6, 56  
 Trichobacteria 16  
 Трихотоксины 121  
 Тропины 122, 134, 240  
 Tröpfcheninfection 69, 386  
 Трубка Buchner'a 27  
 " Vignal'я 330  
 " Gruber'a 26  
 " Омелянскаго 27  
 " Roux 27  
 Туберкулезъ 73, 76, 385  
 Туберкулиновыя реакціи 273—274  
 Туберкулинъ 64  
 Тушь китайская 287

**У.**

Ультрамикроскопия 363—373  
Ультрамикроскопические микробы 363  
Ультрамикроскопъ 363  
Ультра-фиолетовые лучи 417  
Уплотнѣніе 348  
Указатель опсоническій 250  
" фагоцитарный 249

**Ф. Ф.**

Фаголизъ 115  
Фагоцитарная теорія иммунитета 56, 102  
Фагоцитарный указатель 249  
Фагоцитозъ 56, 102  
Фагоциты неподвижные 106  
" подвижные 106  
Фаза отрицательная 253, 379  
" положительная 253  
Факультативные анаэробы 8  
Феноль 411  
Феномень Pfaundler'a 202, 221  
" Pfeiffer'a 114, 118  
Ферменты пищеварительные 155  
Физиологическій періодъ микробиологіи 3  
Физиология микробовъ 23—50  
Фиксаторъ 130, 189  
Фиксация препаратовъ 290, 348  
Фиксирующія жидкости 291  
Филлоксера 99  
Фильтрація 305  
Фильтръ Berkefeld'a 309  
" Heim'a 309  
" Pukall'a 309  
" Reichel'a 309  
" Chamberland'a 309  
Flagellata 12  
Флора микробная человѣка 75  
Формалинь 291, 349  
Формальдегидъ 291, 410, 411  
Форсированные методы окраски 295  
Фосгенъ 415  
Фотобактеріи 32  
Фототропизмъ 104  
Fuchsin 292

**Х. Сн.**

Химіотаксисъ 33, 344  
" отрицательный 33, 104  
" положительный 33, 104  
Химіотерапія 57

Химическія обеззараживающія 309  
Химическіе раздражители 33  
Хлорная известь 411  
Хлороокись углерода 415  
Холръ 420  
Холера 76, 87, 394, 395, 414  
Chrysoidin 292

**Ц. С.**

Цѣтныя среды 21  
Целлоидинъ 350  
Центральное тѣло 13  
Церебро-спинальный менингитъ 31  
76, 387  
Цилиндрическія бактеріи 8  
Циморфная группа 185  
Цитаза 130, 189  
Цитодиагностика 277—280  
Цитоллизины 187, 200, 259  
Цитотоксины 120  
Цитофильная группа 127, 192  
Citromyces 44

**Ч.**

Чашка Габричевскаго 330  
" Petri 28, 324  
Чистыя разводки 323  
Чума 76, 87, 387, 414

**Ш.**

Штативъ Malassez'a 336  
" Praussnitz'a 327

**Э.**

Экзотоксины 64  
Эктоэнзимы 34  
Электричество 406  
Электротропизмъ 104  
Эндемія 54  
Эндолизины 132  
Эндотоксины 64, 159  
Эндотриптазы 186  
Эндоэнзимы 34  
Энзимология 34  
Энзимы 34  
Эпидемія 54

**Я.**

Яды микробные 13, 58  
Яйца 311, 315

Необходимыя поправки.

Стран.	Строка.	Напечатано.	Слѣдуетъ.
4	10 св.	Walisneri	Walisneri
59	18 св.	инфекціонный, процессъ	инфекціонный процессъ,
62	22 св.	производящихъ	производящимъ
87	13 св.	10—21—50	10—50(75)—21
112	2 св.	пробирки	чашечки
121	16 св.	преципитата	преципитата
122	25 св.	самодѣятельность	самостоятельность
159	23 св.	на нейтрализуетъ эндотоксины.	не нейтрализуетъ эндотоксиновъ.
186	19 св.	антилипаза	антилипаза
188	29 св.	исчезаетъ	исчезаетъ
192	41 св.	. при	. При
199	24 св.	100.000 краткой	100.000 кратной
210	24 св.	предѣляетъ	опредѣляетъ
219	22 св.	Castellani	Castellani
229	25 св.	амулы	ампулы
230	27 св.	+ 1,0 куб.	+ 0,1 куб.
234	15 и 16 св.	Parker, Bordet и Gay	Parker Gay и Bordet
235	28 св.	свинки	быка
240	5 св.	свойствахъ	свойствахъ норм. сыворотокъ
243	7 св.	коллоидныхъ	коллоидныхъ
246	22 св.	декантируютъ	декантируютъ
259	4 св.	рис. 77 лизино-	рис. 77—подъ предыдущимъ элементомъ—лизино-
265	17 св.	даже по 1 или	даже по 0,1 св., т. е.
267	16 св.	см. схему № 4	см. примѣрную схему положительной реакціи Wassermann'a № 4
268	24 св.	и поступления ихъ въ кровь—откуда	. поступления ихъ въ кровь и отъ послѣдательной нейтрализаціи продуктами распада антигѣль—откуда
274	15 св.	еще получено	еще не получено



## Содержаніе II тома.

(Часть специальная).

Патогенныя protozoa — *Е. И. Марциновскій*; Бацилла сибирской язвы — *прив.-доц. Д. Ф. Коновъ*; Стафилококки — *проф. В. А. Юревичъ*; Стрептококки — *проф. А. М. Безрьдка*; Синегнойная палочка — *проф. В. А. Юревичъ*; Диплококкъ пневмоніи — *проф. Н. Я. Чистовичъ*; Группа капсульныхъ микробовъ (пневмобацилла *Friedländeri*, палочка риносклеромы, палочка озены) — *проф. Н. Я. Чистовичъ*; Гонококкъ — *С. М. Щастный*; Стрептобацилла мягкаго шанкра — *прив.-доц. В. В. Ивановъ*; Палочка инфлюэнцы — *прив.-доц. В. Н. Клименко*; Палочка коклюша — *прив.-доц. В. Н. Клименко*; Катарральный микрококкъ — *прив.-доц. В. Н. Клименко*; Кислотоупорные микробы. Туберкулезная палочка — *проф. Ф. Я. Чистовичъ*; Палочка проказы — *прив.-доц. В. В. Ивановъ*; Палочка сапа — *А. А. Владиміровъ*; Палочка столбняка — *прив.-доц. А. А. Мелкицъ*; Палочка злокачественнаго отека — *пр.-доц. А. А. Мелкицъ*; Палочка ботулизма — *проф. Н. Н. Мари*; Кишечная палочка — *Л. В. Падлевскій*; Тифозный и паратифозные бациллы — *Л. В. Падлевскій*; Палочка дизентеріи — *прив.-доц. Л. С. Розенталь*; Холерный вибрионъ. Холероподобные вибрионы — *прив.-доц. В. И. Недришайловъ*; Чумная палочка — *проф. Д. К. Заболотный*; Возбудители геморрагическихъ септицемій — *в. в. П. Н. Андреевъ*; Болѣзнетворныя спирохеты; Spirocheta возвратнаго тифа; Блѣдная спирохета — *проф. Д. К. Заболотный*; Химіотерапія — *проф. С. В. Коршунъ*; Палочка дифтеріи — *П. Н. Дятловъ*; Ангина Vincent'a — *Л. А. Тарасевичъ*; Мальтійская лихорадка — *Е. И. Марциновскій*; Менингококкъ — *Л. А. Тарасевичъ*; Патогенные грибы и дрожжи — *прив.-доц. С. Л. Богровъ* и *Е. И. Марциновскій*; Актиномикозъ — *в. в. П. И. Шухевичъ*; Фильтрующіеся (невидимые) микробы — *О. О. Гартохъ* и *Л. А. Тарасевичъ*; Оспа — *Л. В. Падлевскій*; Бѣшенство — *проф. Н. Н. Мари*; Болѣзни съ неизвѣтными возбудителями — *прив.-доц. В. Н. Клименко*; Злокачественныя опухоли — *прив.-доц. А. В. Чижкинъ*; Молочнокислыя бактеріи и бактеріотерапія — *прив.-доц. Г. Д. Бьлоновскій*; Краткій очеркъ нѣкоторыхъ болѣзнетворныхъ микробовъ второстепеннаго значенія и нѣкоторыхъ сапрофитовъ — *Л. А. Тарасевичъ*.

### Подробные каталоги изданій „СОТРУДНИКА“

(по медицинѣ, естествознанію, математикѣ и гуманитарнымъ наукамъ) высылаются по требованію *gratis* (Адресовать: Кіевъ. Издательству „Сотрудникъ“).

Книги издательства „Сотрудникъ“ продаются во всѣхъ большихъ книжныхъ магазинахъ.

Выписывающіе книги изъ главнаго склада за пересылку не платятъ.

Національн. бібліотек. універ.  
Одеського університету  
Із. І. І. Меленкова

НБ ОНУ



878661

07/04/23

Изданія „СОТРУДНИКА“ по медицинѣ:

Э. ЛЕЙДЕНЪ и Г. КЛЕМПЕРЕРЪ.

Руководство  
ПО ДІАТЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНІЮ.

Въ двухъ томахъ. Цѣна за оба тома 3 р.

Проф. О. ШМИДЕБЕРГЪ.

ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГІИ.

Перев. съ 5-го нѣм. изд. подъ редакц. проф. Ю. П. Лауденбаха.  
2-е исправл. и дополн. изданіе.—Цѣна 2 р.

Проф. Г. КЛЕМПЕРЕРЪ.

Внутренняя медицина.

Часть 1-я. Болѣзни пищеварительнаго тракта.  
Съ предисловіемъ проф. Ф. Яновскаго. Ц. 2 руб. 50 коп.  
Часть 2-я. Болѣзни мочевыхъ путей. Ц. 1 р. 50 к.

Прив.-доц. Л. ТАРАСЕВИЧЪ.

ОБЩАЯ ПАТОЛОГІЯ.

Введеніе въ изученіе физиологій больного организма. 2-е доп. изд.  
Съ 191 рис. въ текстѣ.—Цѣна 3 р.

Проф. ЭРНСТЪ БУММЪ.

Руководство къ изученію

АКУШЕРСТВА.

Съ 596—частью раскрашен.—рисунками. Перев. съ 6-го нѣм. изд.  
подъ редакц. проф. П. Садовскаго.—Цѣна 3 р.

Проф. В. ЧИЖЪ.

КУРСЪ ПСИХІАТРІИ.

Цѣна 2 р. 75 к.

Печатается: Проф. Е. Абдергальденъ—ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХИМІЯ (въ 2-хъ частяхъ).

Портативная медицинская бібліотека „СОТРУДНИКА“.

Проф. ГЕОРГЪ МАЙЕРЪ.—Первая помощь при внезапн. заболѣваніяхъ и въ несчастныхъ случаяхъ. 3-е изд.—ц. 1 руб. 50 к. (въ переплетѣ).

Проф. ШМИДТЪ и ФРИДГЕЙМЪ.—Vademecum по діагностикѣ и терапіи. Съ предисл. проф. В. П. Образцова. 3-е дополн. изд. ц. 1 р. 50 к. (въ переплетѣ).

Проф. Г. КЛЕМПЕРЕРЪ.—Клиническая діагностика. Перев. съ 15 нѣмецкаго изданія. 2-е изд.—ц. 1 р. 50 к. (въ переплетѣ).

Проф. Е. КРОМАЙЕРЪ.—Кожныя и венерическія болѣзни. Перев. съ 2-го нѣмецк. изданія д-ра И. Комаровскаго. 2-е изд.—ц. 1 р. 50 к. (въ перепл.).

Д-ръ М. ФРЕНКЕЛЬ.—Фармакологія съ рецептурой и токсикологіей. Перев. съ нѣмец. д-ра В. П. Лазарева.—ц. 1 р. 50 к. (въ перепл.).

Д-ръ М. ШНИРЕРЪ.—Терапевтическій справочникъ.—Цѣна 1 руб. (въ перепл.).

Д-ръ Э. КАНТОРОВИЧЪ.—Praescriptiones. Сборникъ рецептовъ для клиники и практики. 3-е изд.—ц. 1 р. (въ перепл.).

Проф. Э. ДЭДЕРЛЕЙНЪ.—Оперативное акушерство. Съ рисунками въ текстѣ.—ц. 1 р. 50 к. (въ переплетѣ).

Д-ръ Р. КАЙЗЕРЪ.—Болѣзни горла, носа и уха. Съ рисунками въ текстѣ—ц. 1 р. 50 к. (въ перепл.).

Проф. РЕЙТЕРЪ и КИРХГОФЪ.—Общая хирургія. Перев. съ 4-го нѣмецкаго изданія—цѣна 1 р. 50 к. (въ перепл.).

Проф. РЕЙТЕРЪ и КИРХГОФЪ.—Частная хирургія. Съ предисл. проф. Н. Волковича. Съ 157 рис. въ текстѣ—ц. 1 р. 50 к. (въ переплетѣ).

РУДОЛЬФЪ АБЕЛЬ.—Бактеріологія. Переводъ подъ редакціей прив.-доц. Л. А. Тарасевича. 3-е дополн. изданіе—ц. 1 руб. (въ переплетѣ).

Е. ГОФУНГЪ.—Практическое зубоврачеваніе. Съ рис.—ц. 1 р. 50 к. (въ переплетѣ).

Проф. Б. САЛЬГЕ.—Дѣтская практика. 2-е дополн. изд.—ц. 1 р. (въ переплетѣ).

Изданія „СОТРУДНИКА“ по естествознанію.

- Проф. Э. ВАРБУРГЪ.—**Курсъ физики.** Перев. съ 10-го нѣм. изд. Л. Николаева. 2-е доп. изд.—ц. 2 р. 50 к.
- Проф. А. ГОЛЛЕМАНЪ.—**Неорганическая химія.** Перев. съ пред. проф. Л. Писаржевскаго. 2-е изд.—ц. 2 р. 25 к.
- Проф. А. ГОЛЛЕМАНЪ.—**Органическая химія.** Переводъ подъ ред. проф. М. Тихвинскаго. Съ 85 рис. въ текстѣ—ц. 2 р. 25 к.
- Проф. А. ГОЛЛЕМАНЪ.—**Краткое руководство для практическ. занятій по органической химіи.** Переводъ подъ редакціей проф. М. Тихвинскаго—ц. 50 к.
- Проф. В. Плотниковъ.—**Физическая химія.** Съ рисунками въ текстѣ—ц. 1 р. 50 к.
- С. ВОЙНИЧЪ-СЯНОЖЕНЦКІЙ.—**Введеніе въ изученіе химіи.** (Главнѣйшія понятія и гипотезы)—ц. 80 к.
- Проф. Л. ГАТТЕРМАНЪ.—**Практика химика-органика**—ц. 1 р. 80 к.
- Прив.-доц. В. КАРПОВЪ.—**Начальная гистологія.** 3-е дополн. изд.—ц. 1 р. 50 к.
- Проф. А. ГУРВИЧЪ.—**Анатомія человѣка** (въ связи съ гистологіей и эмбриологіей). 2-е дополн. изд.—ц. 2 р. 75 к.
- Проф. В. ЗАВЪЯЛОВЪ.—**Физиологія человѣка.** 3-е дополн. изд. Съ 204 рисунк.—ц. 1 р. 50 к.
- Проф. В. ЗАВЪЯЛОВЪ.—**Физиологическіе опыты.** Краткое руководство къ практическимъ занятіямъ по физиологіи животныхъ. Съ 68 рис.—ц. 80 к.
- Проф. Е. ГЕДОНЪ.—**Руководство по физиологіи человѣка.** Перев. проф. В. Завьялова. 3-е допол. изд.—ц. 3 р. 20 к.
- Проф. ЦУНТЦЪ и ЛЕВИ.—**Руководство по физиологіи человѣка.**—Въ 2-хъ томахъ по 2 р. 50 к.
- Проф. Л. МИХАЭЛИСЪ.—**Эмбриологія человѣка.**—ц. 1 р.
- Проф. А. НЕЧАЕВЪ.—**Кристаллографія.** Геометрическая, физическая и физико-химическая. 2-е доп. изд.—ц. 1 р. 80 к.
- Проф. А. НЕЧАЕВЪ.—**Минералогія.** Съ 430 рисунк. въ текстѣ. 2-е доп. изд.—ц. 2 р. 25 к.
- Проф. В. ЛУЧИЦКІЙ.—**Курсъ петрографіи.** Съ 155 рисунками въ текстѣ.—ц. 1 р. 80 к.

нес. 6. 11. 22

нес

НБ ОНУ имени И. Мечникова

Библиотека имени П. Мечникова