

Из Казанского научно-исследовательского института теоретической и клинической медицины (директор проф. В. К. Трутнев), кафедры туберкулеза (заведующий проф. М. И. Мاستбаум).

Феномен Шварцмана и туберкулез.

Доц. Б. Л. Мазур. (Казань).

I.

Если профильтрованную бульонную культуру *B. coli* ввести *внутрикожно* кролику в количестве 0,5 к. с., то через 24 часа на этом участке— или не бывает никакой реакции, или отмечается небольшая краснота. Если вслед за тем тому же кролику ввести 0,3—0,5 того же фильтрата *внутривенно*, то на участке кожи, где накануне была сделана инъекция, появляются синеватые геморрагические пятна, которые постепенно усиливаются в интенсивности, становятся почти черными с темнокрасной зоной по окружности. Достигнув известного максимума (через 5—6—8 часов после внутривенного введения фильтрата), реакция на опытном участке начинает подвергаться обратному развитию, причем заживление идет довольно медленно, с образованием струна и восстановлением целости тканей лишь через 8—10 и более дней. Это явление носит название феномена Шварцмана, по имени американского исследователя, описавшего его в ряде сообщений на протяжении трех лет. В чем сущность идеи, которая привела Шварцмана к постановке такого рода опытов? Мысль эта сводится к следующему. У большинства патогенных микроорганизмов (за исключением дифтерийной палочки, пал. столбняка, ботулизма, дизентерии, скарлатинозных и рожистых стрептококков), как общепринято, не может быть доказано наличие фильтруемого токсина, который мог бы быть нейтрализован соответствующей сывороткой (по примеру дифтерийного токсина). Правда, внутривенным введением опытным животным фильтратов таких культур, как *B. coli*, брюшнотифозной палочки, пневмококка, можно вызвать смерть животного, но в этой смерти нет ничего специфического для фильтрата данного микроба: общая слабость, понос, чейн-стоксовское дыхание, судороги и параличи одинаково предшествуют смерти после введения фильтрата *coli* или пневмококка. Более того, часто доза в 1 к. с., например, вызывает гибель животного, а доза в 10 раз большая проходит безнаказанно для животного того же вида, возраста, веса. Можем ли мы на этом основании отрицать наличие у названных микробов специфических токсинов? Шварцман и считал, что все дело в методике: применяемые до сих пор способы недостаточно чувствительны для обнаружения специфических токсинов, ибо малое содержание последних проходит вообще незаметно, а большие дозы не обнаруживаются, так как животные до этого гибнут от неспецифической интоксикации и, следовательно, специфические изменения в органах не успевают развиваться. Отсюда—искание новых методов и, наконец, обнаружение того механизма, который дает возможность так вагльно опре-

делать наличие растворимого токсина. Из этого видно, что вещество, которое вызывает этот феномен, Шварцман считает *токсином микробного происхождения*, утверждая, что только микробам, а не животным или растениям присуща способность их продуцировать. Так как в дальнейшем при помощи этого феномена удалось доказать, что не все штаммы одного и того же названия (например, *coli* или пневмококка) способны вырабатывать эти токсические вещества и так как далее оказалось, что при помощи этих токсинов можно получить апитоксическую сыворотку, которая вполне нейтрализует действие этих токсинов в опыте, — то ясна практическая ценность этого феномена в деле изготовления и титрования лечебных сывороток. Выяснилось, что токсические вещества, вызывающие феномен Шварцмана, не обязательно вырабатываются самыми вирулентными, медленно или быстро растущими, давно или недавно выделенными штаммами. Их могут вырабатывать и штаммы давно акклиматизировавшиеся в лаборатории. А ведь для изготовления лечебных сывороток обычно применяются только штаммы с перечисленными признаками (вирулентные, свежевыделенные и т. д.). А феномен Шварцмана дает возможность отбирать не только вирулентные штаммы, но одновременно и токсогенные, т. е. как раз те штаммы, которые нужны для иммунизации, — а ведь с этой точки зрения это проблема мирового значения.

Но кроме этого основного элемента, мы в феномене Шварцмана находим явления и другого характера тоже исключительного интереса. Дело в том, что токсические вещества, способные вызывать феномен Шварцмана, были обнаружены у целого ряда микроорганизмов (*B. coli*, *dysenteriae*, *Rheinosoccus* и т. д.), и вот оказалось, что для того, чтобы вызвать феномен, вовсе нет необходимости вводить внутривенно и внутривенно один и тот же фильтрат. Можно, например, внутривенно вводить фильтрат *coli*, внутривенно — стрептококка или внутривенно фильтрат холерных вибрионов, а внутривенно фильтрат менингококка. Но нельзя вводить внутривенно, скажем, фильтрат *coli*, а внутривенно стафилококковый фильтрат, ибо стафилококк не принадлежит к тем микробам, которые вырабатывают вещества, обуславливающие появление феномена. Следовательно, допустима любая комбинация фильтратов при внутривенном и внутривенном введениях, но при одном условии, чтобы каждый из применяемых фильтратов был сам по себе активен. Вот в этой-то *неспецифичности* и кроются чрезвычайно важные элементы понимания и трактовки патогенеза целого ряда патологических состояний, для которых до сих пор нет удовлетворительного объяснения. Ведь на самом деле, многие так называемые *осложнения*, наблюдаемые после целого ряда инфекционных заболеваний (часто сами по себе более грозные, чем основное заболевание), могли бы быть трактованы как феномен Шварцмана в том или ином органе. Например, у больного имеется латентная инфекция в аппендиксе; медленно и вяло идет пропитывание стенки отростка продуктами жизнедеятельности *coli* или стрептококка, и у этого же больного развивается острый приступ аппендицита после ангины. Есть ли необходимость для объяснения приступа искать причину в гематогенном заносе инфекции из миндалин? С точки зрения Шварцмана, острое воспаление в отростке может быть рассматриваемо, как геморагическая реакция на подготовленном участке [стенка аппендикса

вследствие проникновения в круг кровообращения „разрешающей дозы“ микробного токсина из миндалина (ангина) или носоглотки (грипп). С этой точки зрения были бы понятны неожиданные вспышки туберкулеза — обострения старых очагов после перенесенного гриппа, ангины, бронхита и т. д. Вовсе нет необходимости считать, что туберкулез начался под маской гриппа, ибо грипп здесь действительно мог быть, только играя роль разрешающего внутривенного фактора, он мог вызвать геморрагическую реакцию вокруг старых туберкулезных очагов (подготовленных участков), обуславливая этим так назыв. вторичные инфальтрирования. Если стать на эту точку зрения, то понятно, что целый ряд воспалительных заболеваний может не иметь тенденции к заживлению только потому, что где-то есть незаметный очажок в организме, откуда непрерывно поступают в кровеносное русло токсические вещества, которые и поддерживают где-нибудь во внутреннем органе феномен Шварцмана, т. е. воспалительный очаг, геморрагии или некроз. При такой концепции ясно и то, что при очаговой инфекции (в этих случаях) не столько важно, что поступает из очага, а важен самый факт поступления инфекционного начала в кровь; качественный эффект обусловлен количественным фактором, ибо, как мы видели, для получения феномена безразлично, будет ли введен внутривенно фильтрат стрептококка, пневмококка, *coli* и т. д. Далее, в подобной трактовке патогенеза уже кроются и элементы *терапии*. Мы видели, что при феномене Шварцмана дело, начинаясь с геморрагии, проходит через стадию некроза и заканчивается заживлением — рубцом. Следовательно, если мы имеем где-нибудь на ограниченном участке вяло протекающий воспалительный очаг, можно думать, что однократным внутривенным введением микробного токсина мы вызовем в данном участке феномен Шварцмана с последующим рубцеванием, т. е. заживлением очага.

Из этих соображений и понятий тот большой интерес, который вызвал к себе феномен Шварцмана после его опубликования, и тот угол зрения, под которым этот феномен стал изучаться.

II.

Все мыслимые рассуждения относительно роли феномена Шварцмана в патогенезе туберкулезных поражений и реактивации старых очагов теоретически были бы обоснованы при одном условии, если бы из туберкулезных палочек удалось добыть активный токсин (в смысле Шварцмана), ибо, как мы видели, хотя феномен и может быть получен при различных комбинациях микробных токсинов, но при условии, что каждый из них активен сам по себе. В литературе имеется одно лишь указание на сообщение Виллинга на Гейдельбергском съезде о том, что ему удалось обнаружить в глицериновом бульоне туберкулезной культуры токсические субстанции Шварцмана. Это сообщение, в связи с рассуждениями, о которых говорилось раньше, дало нам повод поставить целый ряд опытов. Так как при постановке опытов обнаруживается, что значительный процент кроликов (в руках всех исследователей) оказывается резистентным и не реагирует на введение заведомо

токсических факторов, то ясно, что отсутствие реакции у кролика после внутрикожной и внутривенной инъекции туберкулезных фильтратов не говорило бы еще об отсутствии токсических факторов в данном фильтрате, а могло бы говорить о рефракторности данного кролика, поэтому мы ставили опыты таким образом, что в качестве разрешающего и подготавливающего впрыскивания на одной стороне кролика мы применяли активный фильтрат *coli*; доза в 0,3—0,5 внутривенно оказалась достаточной, чтобы вызвать ясный феномен на подготовленном (фильтратом *coli*) участке,—через 2—3 часа.

Опыты с фильтратами культур ВК типа *humanus*.

Опыт I. Кролик серый, весом 1870 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульонной культуры ВК *hum.* № 120, недавно выделенной из мокроты (фильтрат готовился таким образом, что глиц-бульонная культура 6-недельного возраста фильтровалась через бумагу, затем через свечу Шамберлава, стерильно разливалась по пробиркам при комнатной темп. для дозревания). Слева—тому же кролику внутрикожно 0,5 активного фильтрата *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата *coli*. Спустя 6 часов: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт II. Кролик серый, весом 1900 гр. Справа—внутрикожно 0,5 фильтрата бульонной культуры ВК *hum.* № 121, недавно выделенной из мокроты. Слева—фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа отрицательный.

Опыт III. Кролик серебристый, весом 1650 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульонной культуры ВК *hum.* № 122 недавно выделенной. Слева—фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт IV. Кролик черный, весом 1864 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульонной культуры *лабораторного* штамма ВК *hum.*—Москва. Слева—фильтрат *coli*. 24 часа спустя—0,5 фильтрата *coli*—внутривенно. Через 6 часов: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт V. Кролик серый, весом 1920 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульонной культуры ВК *hum.* К₆—Москва. Слева фильтрат *coli*. Через 24 часа 0,5 фильтрата *coli*—внутривенно. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Из этих опытов видно, что у пяти штаммов ВК, типа *humanus* (3 штамма недавно выделены из мокроты, 1 штамм маловирулентный—лабораторный, 1 штамм вирулентный—Московский) не удалось обнаружить токсических субстанций Шварцмана.

Опыты с фильтратами культур ВК типа *bovinus*.

Опыт VI. Кролик серый, весом 1800 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульон. культуры L, Москва. Слева фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный справа (опыт)—отрицательный.

Опыт VII. Кролик серый, весом 1750 гр. Справа—внутрикожно фильтрат бульонной культуры Vallée, слева фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт VIII. Кролик темный, весом 1910 гр. Справа внутрикожно фильтрат бульонной культуры ВСГ, слева фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Таким образом, опыты с фильтратами трех туберкулезных культур типа *bovinus* (1 штамм—Московский, 2 штамма из Парижского Пасте-

ровекого института)—дали отрицательный результат в смысле наличия в них активных субстанций Ш в а р ц м а н а.

Опыты с фильтрами культур ВК типа gallinaceus.

Опыт IX. Кролик серый, весом 2100 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры ТВС avium A₁, слева фильтрат coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт X. Кролик серый, весом 1780 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры ТВС avium A₂, слева фильтрат B. coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Следовательно и опыты с фильтрами бульонных культур типа gallinaceus тоже дали отрицательный результат в смысле обнаружения у них токсических субстанций Ш в а р ц м а н а.

В связи с положительными результатами наших исследований над изменчивостью биохимических свойств туберкулезной палочки при ее диссоциации (Б. Л. Мазур и П. А. Баев) представляло интерес испытать, не удастся ли нам обнаружить токсические субстанции Ш в а р ц м а н а у вариантов туберкулезной палочки, полученных в процессе ее диссоциации.

Опыты с гомогенными штаммами ВК типа Arloing'a.

Опыт XI. Кролик серый, весом 1500 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры гомогенного штамма ТВС типа humanus, слева—фильтрат coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli. 6 часов спустя—слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XII. Кролик серый, весом 2100 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры гомогенного штамма ТВС humanus „B“, слева—фильтрат coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli. 6 часов спустя—слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XIII. Кролик серебристый, весом 2000 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры гомогенного штамма ТВС humanus „80“, слева—фильтрат B. c. li. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli. 6 часов спустя—слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XIV. Кролик серый, весом 2100 гр. Справа внутривенно фильтрат гомогенного штамма ТВС gallinaceus A₁, слева—фильтрат coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата coli. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Как видно, и опыты с фильтрами 4-х штаммов гомогенных культур ТВС палочек типа Arloing'a (3 штамма humanus и 1 типа gallinaceus) дали отрицательный результат в смысле обнаружения у них токсических субстанций Ш в а р ц м а н а.

Опыты с нексисоустойчивой разновидностью туберкулезных палочек („синие палочки“).

Опыт XV. Кролик серый, весом 1900 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры „синих палочек“ H₁, слева—фильтрат B. coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата того же coli. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XVI. Кролик белый, весом 1900 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры „синих палочек“ штамма 106, слева—фильтрат B. coli. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата того же coli. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XVII. Кролик, весом 1800 гр. Справа внутривенно фильтрат бульонной культуры „синих палочек“ штамма „80“, слева фильтрат *coli*. 24 часа спустя—внутривенно 0,5 того же фильтрата *coli*. Через 6 часов: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XVIII. Кролик темно-серый, весом 1900 гр. Справа внутривенно-фильтрат бульонной культуры штамма „синих палочек“, выделенных непосредственно из мокроты туберкулезного больного К., слева фильтрат *coli*. Через 24 часа внутривенно 0,5 того же фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Таким образом, опыты с фильтрами 4-х штаммов „синих палочек“ (3 штамма получены из туберкулеза, культур и 1 штамм непосредственно из мокроты) дали тоже отрицательный результат.

При сплошь отрицательных результатах пришлось исключить еще один момент, а именно—влияние глицерина. Дело в том, что бульонные фильтраты все содержали глицерин (в исходном бульоне 5%), и важно было выяснить, не вредит ли он так же угнетающе на продукцию токсических субстанций Шварцмана, как глюкоза (о роли последней в литературе имеются указания, о глицерине же нет).

Опыт XIX. 100 к. с. бульона разливается в 2 колбочки по 50 к. с. В 1 колбочку добавляется 2,5 гр. глицерина (колба „А“), вторая „В“ остается в виде контроля. Обе засеваются одним и тем же штаммом *B. coli*. Через 6 дней обе фильтруются через свечи Шамберлана и затем отстаиваются для „дозревания“ еще на 2 недели при комнатной температуре.

Кролику, весом 1800 гр., вводится внутривенно справа 0,5 фильтрата из колбочки „А“, слева 0,5 фильтрата—из „В“. Через 24 ч. внутривенно 0,5 фильтрата из колбы „В“. 6 часов спустя: справа (опыт)—феномен слабо-положительный, слева (контроль) резко положительный.

Таким образом, глицерин несомненно влияет отрицательно на продуцирование токсических субстанций Шварцмана, но опыты с другими культурами туб. палочек, поставленные позже при других условиях показали, что отрицательные результаты, полученные в опытах I—XVIII, не были обусловлены только действием глицерина.

После того, как эти данные были получены, естественно встал вопрос более принципиального характера, а именно: насколько данные Шварцмана вообще обоснованы и насколько правильно их трактуют.

III.

Для получения феномена Шварцмана необходим целый ряд условий, а именно: 1) активный фильтрат, 2) чувствительное животное 3) порывчатая внутривенная инъекция (подготовительная), 4) вторичная внутривенная инъекция (разрешающая), 5) известный промежуток времени между обеими инъекциями.

1-е условие: активный фильтрат.

По утверждению Шварцмана активными веществами могут быть только продукты некоторого числа микробов (фильтраты коли-тифозной группы, паратифозно-дизентерийной,—менингококковой, пневмококковой, некоторых культур стрептококков, главным образом скарлатинозных, бадал коклюша, янфлюэнцы, холерного вибриона). Немикробные вещества, как лошадиная сыворотка, яичный белок, молоко—дают отрицательный результат. Приготовить фильтрат можно двойным образом: 1. 6-дневная бульонная культура фильтруется через свечу Шамбер-

лана и затем оставляется „дозреть“ еще на 2 недели при комнатной т°. 2) Агаровая культура смывается физиологическим раствором + 0,4% фенола. Эмульсия центрифугируется 1—2 часа и затем фильтруется через свечу Беркефельда. В виду того, что Шварцману удавалось при последнем способе получать наиболее сильные фильтраты, т. е. методом, где имеется очень мало шансов для клеточного распада, он склонен считать, что активные субстанции фильтратов принадлежат к *экзотоксинам*. Вигнет же, на основании своих опытов установил, что для *V. coli* фильтраты более старых культур дают лучшие результаты. Отсюда он делает вывод, что дело идет об *эндотоксинах*. Для решения этого вопроса мы поставили следующие опыты:

Опыт XL. В 2 пробочки по 100 к. с. булочки были посеяны *V. coli*. Через 6 дней содержимое одной пробочки профильтровано через свечу Шварцмана и оставлено для „дозревания“ на 2 недели при комнатной т° (фильтрат А.). Вторая пробочка профильтрована через 20 дней (фильтрат В.). Следующим образом, культура в 1-й пробочке мог продолжаться 6 дней, а во второй—20 дней.

Кролику, весом 2200 гр., введено внутривенно справа 0,5 фильтрата „А“, слева 0,5 фильтрата „В“. Через 24 часа внутривенно 0,5 активного фильтрата справа, 6 часов спустя: слева феномен значительно резче, чем справа.

Отсюда можно было бы сделать вывод о значении аутолиза микробных тел для активности фильтрата, т. е. вывод в пользу *внутримикробного* происхождения токсических субстанций. Если это так, то естественно напрашивался вопрос—можно ли подготовить кожу не фильтратом, а *самими микробными телами*.

Опыт XLV. Кролик серый, весом 1800 гр. Суточная культура *V. coli* на агаре смита 5 к. с. физиологического раствора и по 0,5 этой взвеси введено внутривенно в 2-х участках. Через 24 часа внутривенно 0,5 активного фильтрата *coli*. 6 часов спустя: на подготовленных участках резко положительный феномен

Этот опыт настоятельно диктовал постановку и другого, так как сам по себе напрашивался вопрос исключительной важности: *можно ли для внутривенного введения тоже пользоваться не фильтратом, а взвесью микробов*. Важность этого вопроса вытекает из следующих соображений: мы видели, что по Шварцману для получения активного фильтрата необходимо последний выдержать для „дозревания“ 2 недели при комнатной температуре. Бывает ли также условия при инфекционных болезнях в организме больного? Теоретически трудно себе это представить. Между тем, *бациллемия* наблюдается при острых инфекциях часто. Поэтому нас и интересовал вопрос: может ли искусственная бациллемия вызвать на подготовленном участке положительный феномен Шварцмана.

Опыт XLVI. Кролик черный, весом 1900 гр. Взвесь микробов *coli* готовилась как и в предыдущем опыте. Внутривенно 0,5 этой взвеси. Через 24 часа 0,5 свежей микробной взвеси внутривенно. 6 часов спустя: на подготовленном участке кожи—феномен положительный. Максимум интенсивности через 24 часа.

Конечно, при трактовке этих опытов можно было бы допустить, что действующим началом являлся растворимый в физиологическом растворе экзотоксин кишечных палочек. Но следующий опыт показал, что это не так.

Опыт XLVII. 5 суточных агаровых культур смты 5 к. с. физиологического раствора каждая. Содержимое всех пробирок слито в общий стаканчик. 5 к. с. этой взвеси, слиты отдельно в пробирку (стандарт № 1). 10 к. с. в 3 стаканчики слиты в центрифугальную пробирку и отцентрифугированы (25 мин.).

Жидкость сверху слита, а из осадка сделана взвесь, одинаковая по густоте со стандартом № 1 (стандарт № 2). Оставшиеся в стаканчике 10 к. с. перелиты в центрифугальную пробирку и отцентрифугированы (25 мин.). Жидкость сверху слита и заменена свежим физиологическим раствором, смешана с осадком, вновь отцентрифугирована (25 мин.). Жидкость снова слита и из осадка приготовлена взвесь, по густоте равная стандартам № 1 и 2 (стандарт № 3). Следовательно, мы имеем дело со взвесью В. coli одинаковой густоты, но I взвесь не промывалась, II промывалась I раз, III—2 раза, т. е. мы искусственно удаляли промыванием предполагаемый экзотоксин.

Кролик серый, весом 1900 гр. Внутривенно на трех участках по 0,5 из каждого стандарта (в первый участок 0,5—1 стандарта, во 2-й 0,5 из II стандарта— в т. д.) Через 24 часа внутривенно 0,5 активного филтратата coli. 6 часов спустя: резко положительная реакция *одинаковой* степени на всех 3-х участках.

На основании этих опытов можно утверждать, что токсические субстанции Шварцмана принадлежат к *эндотоксинам*.

Какова устойчивость токсических субстанций по отношению к нагреванию?

Опыт XXIV. Кролик серый, весом 1800 гр. Эмульсия суточной агаровой культуры в 6 к. с. физиологич. раствора разделена на 3 части; I часть нагревалась при 120°—15 минут, II при 100°—15 мин., а III оставлена в виде контроля. Внутривенно введено: в I участок 0,5 первой взвеси, во 2 участок 0,5 второй взвеси, в 3 участок 0,5 третьей взвеси. Через 24 часа внутривенно 0,5 активного филтратата—coli 6 часов спустя: на I участке феномен слабо положительный (третий при 120°), на 2—положительный (100°), на 3—резко положительный (контроль). В дальнейшем отмечено: на участках 2 и 3 образование язвы и заживление рубцом, на 1 же участке—исчезновение геморрагической реакции через 48 часов без нарушения целостности тканей.

Таким образом наши исследования вполне согласуются с данными других авторов о термостабильности токсических субстанций, причем безразлично пользоваться ли филтрататами или телами микробов.

Активность филтратов при хранении в темноте ослабевает (иногда постепенно, иногда сразу) и затем совершенно исчезает. Мы в этом имели возможность убеждаться неоднократно. В наших случаях активность сохранялась неизменной в течение 3-х месяцев. *Минеральные* среды дают мало-активные филтраты. В качестве питательной среды можно пользоваться обычно мясо-пептонным бульоном, а не обязательно трипсыным, как предлагает Шварцман.

Можно ли заменять микробные филтраты другими веществами немикробного происхождения? Шварцман на это отвечает отрицательно: при подготовке кожи кролика яичным белком, нормальной лошадиной сывороткой, стерильным бульоном, трагакантом, пикроглицеринном, тушкой, мышьяковистым натром (то-есть, веществами, вызывающими и не вызывающими местных воспалительных явлений) ему не удавалось последующим внутривенным введением активного филтратата вызвать на этих участках положительный феномен. Грация и Линд сообщили, что им удалось подготовить кожу и получить на этом участке положительный феномен, применяя растительный токсин—рицин. Последующими проверочными испытаниями других авторов эти данные не были подтверждены. В новейшее время на возможность подготовки кожи веществами и немикробного происхождения указывает Bordet. Мы повторили этот опыт в его описании.

Опыт XXV. Кролик белый, весом 1900 гр. Внутривенно кроличья сыворотка (или сыворотка свинки). Через 24 часа в то же место введено 0,5—1,0—2% пептона. Слущая 5 часов—внутривенно 1 к. с. активного филтратата coli. По Bordet—

результат должен получиться положительный. Мы получили—отрицательный. Данные Bordet не подтвердились.

Исключительный интерес представляет сообщение Грациа о том, что ему удалось получить положительный феномен в саркоматозных участках у искусственно привитых свинок, после одной только разрешающей внутривенной инъекции, т. е. без предварительной подготовки. Исходя из тех соображений, что ему удалось получить феномен Шварцмана на участке кожи, подготовленном ультравирусом (вирус-вакцина), он рассуждал, что если допустить, что саркома вызывается ультравирусом, то и здесь должен получиться положительный феномен без предварительной подготовки, ибо саркоматозный участок теоретически уже является участком, подготовленным ультравирусом. Предположения его оправдались. С точки зрения терапии (о чем говорилось в I гл.) интересно здесь отметить следующее. Из 5 свинок, на которых был поставлен этот эксперимент, удалось лишь у одной проследить дальнейшую судьбу опухоли. На секции (свинка погибла на 8-й день) оказалось: в одной половине опухоли геморагии, в другой—некроз.

Если не принять во внимание сообщения Debonera, Tzozakis и Falchetti, якобы получивших положительный феномен Шварцмана у целого ряда свинок, подготовленных стерильным жидким парафином с последующим внутривенным введением фильтрата соли (данные до сих пор никем не подтвержденные),—то нет еще доказательства возможности получения феномена небактериальными субстанциями.

II условие: чувствительное животное.

Наиболее подходящим для этих опытов является кролик, менее удобной—свинка. Крысы и мыши невосприимчивы. При работе с кроликами все авторы, начиная с Шварцмана, отмечают различную восприимчивость: полную резистентность в пределах 21%—30%, гиперчувствительность в пред. 10%—20%, нормочувствительность—60%—70%. Полно играет никакой роли. Разницы нет также между домашними и дикими кроликами. Мы при наших исследованиях получили приблизительно те же результаты. В дальнейшем, когда мы вместо фильтратов соли начали применять для подготовки кожи микробные тела (coli), процент резистентных кроликов снизился почти до 0.

III условие: первичная внутрикожная инъекция (подготовит.).

В опытах Шварцмана местом подготовительной инъекции обычно являлась кожа. Какой участок для этого выбирать—безразлично. Мы испытывали разные участки и особых преимуществ в коже ушей перед другими (на что указывает Грациа)—мы не смогли отметить. Можно ли феномен Шварцмана получить в других органах? И можно ли получить генерализованный феномен? По первому вопросу имеются указания у Шварцмана, что ему удавалось получить феномен в легких и почках после соответствующей подготовки этих органов, вторым вопросом занимался Грациа. Он отмечает, что, если первую подготовительную инъекцию тоже сделать внутривенно, то после второй инъекции

получается положительный феномен в легких, почках, кишечнике, брюшной полости, зубной железе, костном мозгу и т. д. (не получается в печени, центральной нервной системе и надпочечниках). Получить же феномен при помощи одной лишь внутривенной инъекции, хотя бы 10-кратной дозы, фильтрата ему не удавалось. Эти данные Градия мы могли целиком воспроизвести и кроме того отметить следующий важный факт:

Опыт XXVI. Кролик серый, весом 2400 гр. Внутривенно 0,5 густой взвеси *гомогенной культуры туберкулезных палочек*—то есть, *инфицированный*. Через 24 часа внутривенно 0,5 фильтрата *sol*. Через 48 часов кролик погиб. На аутопсии: кровавистая жидкость в полости брюшины, геморрагия по ходу кишечника, большие участки кровоизлияния в легких, петехиальные кровоизлияния в почках и т. д.

Следовательно, штамм туб. палочек, неактивный при обычном методе испытания (внутрикожном), оказался активным при внутривенном введении.

IV условие: вторичная внутривенная инъекция (разрешающая).

Последняя должна быть сделана внутривенно. В крайнем случае она может быть заменена у свинок внутрибрюшинным введением (у кролика этот метод дает слабый эффект). Но беспечно сделать разрешающую инъекцию внутримышечно или подкожно,—феномен не получится. Более того, если II инъекцию сделать непосредственно в подготовленный участок кожи, то не только не получается феномен, но эта инъекция десенсибилизирует подготовленный участок настолько, что становится уже невозможным вызвать здесь феномен, даже после внутривенной инъекции разрешающей дозы активного фильтрата. Какое количество фильтрата должно быть введено внутривенно для получения феномена? По Шварцману—0,2 к. с. на килограмм. В действительности это не так. В зависимости от токсичности фильтрата доза может быть 0,1 и даже 0,001 Градия).

V условие: известный промежуток времени между двумя инъекциями.

По Шварцману наилучшие результаты получаются тогда, когда II инъекция сделана через 24 часа после первой. Шести часов недостаточно, срок же в 48 часов слишком велик. Так как при всех дальнейших наших опытах мы подготовку кожи делали не фильтратом *sol*, а *бациллярной эмульсией*, то было важно выяснить, насколько данные Шварцмана являются закономерными и при этих условиях.

Опыт XXVII. Кролик серый, весом 2100 гр. Внутрикожно справа взвесь *V. sol*—слева фильтрат *sol* (0,3). Через 48 часов внутривенно 0,3 активного фильтрата *sol*. 6 часов спустя: феномен резко положительный—справа (опыт), слева—отрицательный (контроль).

Опыт XXVIII. Кролик черный, весом 1800 гр. Справа внутрикожно взвесь *V. sol*, слева фильтрат *sol*. Через 72 часа внутривенно 0,3 активного фильтрата *sol*. 6 часов спустя: феномен резко положительный справа (опыт), слева—отрицательный (контроль).

Продолжать опыты далее в этом направлении было затруднительно потому, что через 4 суток на участке, подготовленном микробными телами *sol*, часто наблюдаются самостоятельные геморагии и участки некроза и, следовательно, трудно проследить за проявлением феномена. Таким

образом, если пользоваться вместо фильтра́та бактериальной эмульсией, то феномен может получиться через 48, 72 и более часов, в зависимости от того, насколько долго сохраняется вирус в коже.

После этого представлялось интересным выяснить следующий вопрос: не объясняется ли отрицательный результат в туберкулезными палочками тем обстоятельством, что последние, благодаря наличию жировоска, плохо растворяются и, следовательно, сроки, указанные Шварцманом для фильтратов, являются для туб. палочки слишком малыми?

Опыт XXIX. Кролик серый, весом 1800 гр. Взвесь туберкулезных палочек внутрикожно справа, взвесь *coli* внутрикожно слева. Через 72 часа—внутрикожно 0,3 активного фильтра́та *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль) феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Опыт XXX. Кролик серебристый. Вес 1800 гр. Справа внутрикожно взвесь туб. палочек. Через 3 дня слева внутрикожно взвесь *B. coli*. Еще через 3 дня (следовательно, через 6 дней после введения туб. палочек)—0,3 активного фильтра́та внутрикожно. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—отрицательный.

Эти опыты дают отрицательный ответ на поставленный вопрос (конечно, в пределах приведенных сроков).

Далее было важно выяснить, можно ли вызвать феномен Шварцмана с туб. палочками, если их вводить в смеси с другими микробами, которые сами по себе тоже являются неактивными.

Опыт XXXI. Кролик темный, весом 1750 гр. Справа сверху внутрикожно смесь туберкулезных палочек + стафилококковая культура (участок I), снизу (справа же) смесь туб. палочек + дрожжи (уч. II). Слева—взвесь *B. coli* (участ. III). Через 24 часа внутрикожно 0,3 активного фильтра́та *coli*. 6 часов спустя: на участках I и II (опыт)—феномен отрицательный, на участке III (контроль)—положительный.

Опыт XXXII. Кролик серый, весом 1800 гр. Справа сверху (участ. I) смесь туберкулезных палочек + сарцина, снизу (уч. II) туб. палочки + *B. prodigiosus*, слева (уч. III) взвесь *B. coli*. Через 24 часа внутрикожно фильтра́т *coli*. 6 часов спустя: на участках I—II (опыт)—феномен отрицательный, на уч. III (контроль)—феномен положительный.

Опыт XXXIII. Кролик темный, весом 1800 гр. Справа сверху (уч. I) смесь туберк. палочек + „слизие палочки“—H₂, снизу (уч. II) „слизие палочки“ + сарцина. Слева (уч. III)—взвесь *coli*. Через 24 часа внутрикожно 0,3 активного фильтра́та *coli*. 6 часов спустя на участках I и II (опыт)—феномен отрицательный, на участке III (контроль)—феномен положительный.

Эти опыты показывают, что комбинация различных микроорганизмов, из которых каждый является неактивным по Шварцману, не влияет на конечный результат опыта в смысле получения положительного феномена.

Каков будет феномен Шварцмана, если для подготовки кожи комбинировать туберкулезную палочку (микробактерия неактивный) с *B. coli* (микроб активный)? Эти опыты дали исключительно важные данные в смысле патогенеза местных туберкулезных поражений.

Опыт XXXIV. Кролик серый, вес 1640 гр. Справа внутрикожно смесь туб. палочек (*t. humanus*) + *B. coli*, слева такой же густоты одна взвесь *B. coli*. Через 24 часа внутрикожно 0,3 активного фильтра́та *coli*. 6 часов спустя—слева феномен положительный (контроль), справа (опыт)—резко положительный (уже намечается трещина кожи).

Опыт XXXV. Кролик серый, вес 1800 гр. Справа внутрикожно смесь туб. палочек (*t. gallinaceus*) + *B. coli*, слева—такой же густоты взвесь одной *B. coli*. Через 24 часа внутрикожно 0,3 активного фильтра́та *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—резко положительный.

Опыт XXXVI. Кролик черный, весом 1650 гр. Справа взвесь туб. палочек (*t. bovinus*) + *B. coli*, слева внутрикожно такой же густоты взвесь одних *B. coli*. Через 24 часа внутривенно 0,3 активного фильтрата *coli*. 6 часов спустя: слева (контроль)—феномен положительный, справа (опыт)—резко положительный.

Таким образом, опыты с 3 штаммами туб. палочек (*t. humanus*, *gallicus* и *bovinus*) обнаружили, что прибавление их к *B. coli* обусловило резкое усиление феномена. Но не только в этом интерес опытов. Оказалось, что через 2 недели, когда феномен Шварцмана уже отзвучал, у некоторых подопытных кроликов (опыты типа XXXIV, XXXV и XXXVI) на соответствующих участках инъекций развился типичный кожный туберкулез (типа волчанки). Если иметь в виду, что экспериментальные попытки вызвать кожный туберкулез типа волчанки обычно кончались неудачно, то станет понятным, насколько эти опыты демонстративно показывают роль местной неспецифической аллергии для возникновения тех или иных локальных туберкулезных поражений, патогенез которых был неизвестен. Полученный кожный туберкулез с течением времени угасает, и мыслится, что, если бы местная аллергия, его обусловившая, существовала долго,—возможно, существовал бы долго и кожный ТВС. Следовательно, роль неспецифической общей аллергии организма в деле поддержания неугасающих кожных (или других местных) туберкулезных поражений—более чем вероятно (по мере накопления опытного материала этот вопрос будет освещен более подробно).

Еще один вопрос представлялось необходимым выяснить, это вопрос о взаимоотношении между феноменом бактериофагии и феноменом Шварцмана.

Опыт XXXVII. К 8-часовой бульонной культуре *B. coli* (уже достаточно мутной) добавлялся вирулентный бактериофаг. Через 6 часов—полный лизис и просветление среды. Лизированная культура в количестве 0,3 к. с. введена кролику внутрикожно. Через 24 часа—0,3 к. с. активного фильтрата *coli* внутривенно. 6 часов спустя—положительный феномен Шварцмана. Сколько отметим, что на этом участке несравненно долее не появлялась в дальнейшем растительность. В остальном феномен протекал вполне нормально.

Опыт XXXVIII. Слабо мутная бульонная культура стафилококка лизирована активным стафилококковым бактериофагом. 0,5 лизированной прозрачной культуры введено кролику внутрикожно. Через 24 часа внутривенно 0,3 к. с. активного фильтрата *coli*. 6 часов спустя—феномен отрицательный.

Таким образом, если микроорганизм является сам по себе активным в смысле Шварцмана, то и его лизат тоже активен (*coli*); если исходная культура неактивна, то и лизат (стафилококк) неактивен.

Дальнейший опыт выявил следующий факт:

Опыт XXXIX. К 10 к. с. молодой бульонной культуры стафилококка добавлен активный бактериофаг. После полного лизиса, культура (просветленная) профильтрована через свечу Шамберлана, и фильтрат розлит в 3 пробирки. Все 3 пробирки оставлены в термостате при 37°. Через 4 суток в двух из них появилась легкая муть, которая усилилась к следующему дню. Возникла, следовательно, вторичная культура. 0,5 этой вторичной культуры введено внутрикожно кролику. Через 24 часа внутривенно 0,5 к. с. активного фильтрата *coli*. 6 часов спустя—феномен положительный.

Этот опыт показывает, что в процессе диссоциации микробов под влиянием бактериофагии могут возникнуть варианты даже у микроорганизмов, считавшихся до сих пор неактивными (стафилококк), которые дают в опытах классический феномен Шварцмана. Принимая во

внимание исключительное распространение феномена бактериофагии и его значение в изменчивости микроорганизмов, которая происходит в природе, можно считать, что резкое деление микроорганизмов на продуцирующих и непродуцирующих токсические субстанции—едва ли оправдывается.

Не затрагивая в этой статье вопросов нейтрализации феномена Шварцмана и гомоло- и гетерологической сыворотками и сущности самого феномена (наши наблюдения для этого недостаточны), мы позволим себе сделать только те выводы, которые являются отчасти дополнительными к ним пор установленным:

1. Феномен Шварцмана может быть получен при помощи бактериальных тел.

2. В этом случае интервалы между двумя инъекциями, считающиеся до сих пор лимитированными, значительно увеличиваются.

3. При применении бактериальных тел для подготовительных инъекций вместо соответствующих фильтратов, процент реагирующих кроликов резко повышается (на наших опытных животных почти до 0).

4. Активные субстанции Шварцмана вероятнее всего принадлежат к эндотоксинам (оговоримся, что мы не являемся сторонниками резкого противопоставления экзо-эндотоксинам).

5. Получить феномен Шварцмана с фильтратами туберкулезных культур различных типов и разновидностей (кислото- и некислоустойчивых) на коже не удается.

6. Если сделать подготовительную инъекцию внутривенно, то туберкулезные палочки обнаруживают активность и обуславливают положительный феномен при последующей разрешающей внутривенной инъекции активного фильтрата.

7. Комбинированное сочетание микробов, не вырабатывающих токсических субстанций, не обуславливает получения положительного феномена.

8. При сочетании туберкулезной палочки с активным микроорганизмом (*B. coli*) получается резкое усиление феномена Шварцмана; в дальнейшем, после угасания феномена, в некоторых случаях на соответствующем участке развивается кожный туберкулез типа волчанки.

9. Вторичные культуры, возникающие после лизиса исходной неактивной культуры (стафилококк), соответствующим бактериофагом, оказываются активными, т. е. способными обусловить положительный феномен.

10. Глицерин в жидких средах влияет неблагоприятно на продукцию токсических субстанций Шварцмана.

11. Феномен Шварцмана дает новую трактовку патогенеза целого ряда клинических синдромов и с этой точки зрения заслуживает всестороннего изучения.