

Из Бактериологического Института Казанского Университета.
(Директор—проф. В. М. Аристовский).

К вопросу о протеиновой терапии.

Д-ра М. Р. Борока.

(С 9 кривыми).

За последние годы в медицинском мире живой интерес вызывает вопрос о так наз. протеиновой или неспецифической терапии. „Этот вопрос за 5 лет“, говорит J. L. Miller, „охватил мышление не только клиницистов и практиков, но и исследователей по иммунитету“.

Понятие „протеиновая терапия“, под которым понимают неспецифическое действие на организм белковых тел и продуктов их распада, введенных парентерально,—впервые предложено пражским клиницистом R. Schmidt'ом, который стал применять в 1916 г. вспыскивания молока для терапевтических целей. Немного позже и независимо от него Saxl, в Вене, опубликовал благоприятные результаты, полученные от вспыскивания молока при брюшном тифе.

Правда, еще раньше, в 1910 и 1912 гг., Weichardt и Schittenhelm уже говорили о лечении белковыми телами, но лишь Schmidt'у принадлежит заслуга практического применения этого способа лечения и установления его неспецифичности. Главный же интерес выдвинутой Schmidt'ом проблемы заключается в том, что различные виды лечения, каковы гетеровакцинолерипия, изовакцинолерипия, лечение сыворотками и др., Schmidt отчасти или всецело объединил под общим понятием лечения протеиновыми телами, считая, что в основе всех этих видов лечения лежит один общий всем им фактор—действие на организм содержащихся во вспыскиваемых веществах белковых тел.

Соответственно этому протеиновая терапия находит применение почти во всех тех случаях, где раньше применялись специфические методы лечения вплоть до того, что некоторыми авторами было взято под сомнение специфическое действие противодифтерийной сыворотки при дифтерии (Bingel).

Если, однако, протеиновая терапия как будто захватывает одну область практической терапии за другой, то в основном вопросе о действии на организм самих протеиновых тел нет еще общепризнанного мнения, еще по сие время по этому вопросу в литературе ве-

дится живой спор, борется несколько теорий. Из большого числа таких теорий наибольшим признанием пользуются те, которые стремятся подойти к вопросу о действии белковых тел с общей точки зрения,—такой точки, которая могла бы охватить все явления во всей их совокупности. Из таких теорий наиболее распространенной, имеющей наибольшее число сторонников, является, как известно, теория, выдвинутая Weichardt'ом и известная под названием теории активирования протоплазмы. Под этим термином понимают повышение функции различных органов в различных направлениях, наступающее под влиянием парентерального введения белковых тел и высоко-молекулярных продуктов их распада. Это повышение функции дает усиление жизнедеятельности всего организма. Weichardt подчеркивает, что повышение функции распространяется на все органы и клетки (omnicellulär), никогда не ограничиваясь каким-либо одним органом, причем функция органа качественно не меняется, усиливается лишь его обычная нормальная работа. Происходит, как выражается Heilner, процесс революционизирования и всеобщей мобилизации организма. Свои положения Weichardt доказал на целом ряде опытов.

В противоположность Weichardt'y, Schmidt главное значение в терапевтическом действии парентерально введенных белковых тел придает очаговым реакциям. Известно, напр., что после вспыскивания молока при ревматизме в пораженных суставах сначала усиливается боль, увеличиваются краснота и опухоль (отрицательная фаза реакции), затем то и другое постепенно уменьшается (положительная фаза реакции). То же самое бывает при воспалении нервов: через 3—4 часа после инъекции усиливаются боль и чувствительность нервов (отрицательная фаза), а через 8—12 часов явления стихают (положительная фаза). Эту же своеобразную двухфазность реакции мы находим и при наблюдениях за температурой тела: после инъекций за быстрым, с ознобом, подъемом температуры следует обычно быстрое падение ее, так что, по мнению Schmidt'a, можно говорить в широком смысле слова о двухфазности очаговой реакции в терморегулирующем центре. То же самое обнаруживается и в самочувствии больных: после краткого ухудшения общего состояния—своеобразная euphoria.

Подобно Schmidt'y v. der Velden видит главное действие парентерально введенных белков в том, что вещества эти при наличии патологических очагов направляют свое действие именно в сторону этих патологически измененных тканей. В последних, благодаря этому, наступает сильная местная реакция, ведущая к разжижению и отторжению болезненно измененных частей.

По Müller'y главное значение в терапевтическом действии белковых тел также следует приписать вызываемому ими усилению гиперемии и трансудации в очаге воспаления.

Указанные взгляды на образ действия протеиновой терапии подходят уже близко к точке зрения, развиваемой и защищаемой Bier'ом и Zimmer'ом. Основные явления в терапевтическом действии протеиновой терапии сводятся, по мнению Bier'a, к усилению так называемого Heilentzündung. По Bier'y одной из особенностей воспаленной ткани является повышенная способность к образованию антител, новообразованию тканей и вообще усилению функций, связанных с делом борьбы организма с вредными началами. Это резкое усиление функций защитительного характера имеет место в воспаленной ткани, несмотря на то, что обычные проявления жизнедеятельности клеток в ней резко понижены (functio laesa). Если мы примем воспаление за великую лечебную силу природы, то действие протеиновой терапии и вообще неспецифического раздражения сведется к усилению этого Heilentzündung, и от силы этого раздражения будет зависеть эффект действия. Не играет при этом роли выбор средств раздражения, каковыми могут быть как протеиновые, так и непротеиновые тела. Optimum реакции клетки, вызванной раздражением, зависит исключительно от правильного определения того порога раздражения, при котором получается maximum деятельности клетки, наивысшая ее дееспособность. И Zimmer' говорит уже не о протеиновой терапии, каковое название не подчеркивает, по его мнению, основного момента и является слишком узким, а предлагает термин „раздражающая терапия“.

Но не только сила раздражения, состояние самой клетки,— и это не менее важный фактор,—определяет результат раздражения. Само собой понятно, что способность к реакции у больной клетки совсем иная, чем у здоровой: раздражение, которое на здоровый орган не оказывает никакого влияния, для больного органа может оказаться весьма сильным.

Точку зрения, близкую к Bier'y, разделяет Seifert, который лечебное действие протеиновых тел ставит в зависимость от непосредственного воздействия их на больную клетку, придавая при этом большое значение тем изменениям в коллоидной структуре клетки, которые наступают под влиянием белковых тел. Точка зрения, что изменение коллоидного состояния клетки должно играть роль в терапевтическом действии протеинов, находит в настоящее время целый ряд сторонников. „Протеиновая терапия“, говорит Vidal, „есть одна из глав коллоидной терапии“.

Из приведенного весьма краткого обзора чрезвычайно обширной и интересной области теоретического обоснования протеиновой терапии

все же видно, что, несмотря на многочисленные попытки, проблема протеиновой терапии еще до сих пор остается нерешенной, еще до сих пор нет общепризнанного взгляда, который-бы с истерпывающей полнотой объяснил весь комплекс явлений, наступающих при ее применении. Прав Schittenhelm, когда говорит, что наши знания о физиологическом и фармакологическом действии белковых тел и их бесчисленных различных продуктов распада страдают еще большими пробелами. Особенно невыясненным остается вопрос, в каком отношении стоит действие протеиновых тел и других, примыкающих к ним по своему действию, веществ со специфическими явлениями иммунитета при инфекционных процессах. И само собой понятно, что здесь прежде всего встал вопрос о влиянии протеинов на процесс образования специфических противотел, роль которых в борьбе организма с инфекцией является общепризнанной.

Уже Weichardt отметил, что животные инфицированные иначе реагируют на парентеральное введение белковых тел, чем животные нормальные. Этот странный, по мнению Weichardt'a, на первый взгляд факт зависит от особенной тренировки органов инфицированных животных, приспособленных преимущественно для одной цели—борьбы с инфекцией. Поэтому при активировании их помощью продуктов распада белков наиболее резко выступает на сцену именно эта сторона их деятельности, сторона специфических защитительных реакций. Этим, по мнению Weichardt'a, не опровергается точка зрения об активировании всего организма; это активирование имеет место и в данном случае, но лишь более резко выражено усиление привычной в данном случае стороны деятельности, стороны „специфической“. И действительно, это усиление „специфической“ деятельности организма под влиянием неспецифических тел было подтверждено Weichardt'ом с его сотрудниками и многими другими авторами рядом опытов.

Так, Weichardt и Schröder отмечают повышение титра агглютининов под влиянием введения дейтероальбумозы, Na nucleinici, аолана, молока и казеина у кроликов, иммунизированных к палочке брюшного тифа. Также Conradi и Billing получили у кроликов, иммунизированных против брюшного тифа, повышение титра агглютининов после вспыскивания культур различных бактерий: *B. coli*, дизентерийной, дифтерийной палочек и др. Funck'y удалось значительно повысить образование агглютининов у активно иммунизированных животных даже втиранием в кожу мази с казеином или пептоном. Интересны наблюдения Fleckseder'a, опубликованные им еще в 1916 г. Fleckseder установил, что приобретенные каким-либо путем агглютинины могут быть сохранены

в крови животных инъекциями убитых культур самых различных микроорганизмов (стрептококков, бацилл инфлюэнцы, дизентерийной и туберкулезной палочек, паразитов малярии). То же самое получается при применении дейтероальбумозы и пуклеиновой кислоты.

Такие же наблюдения сделали Kirstein, Weil и Felix. Dieudonné вспрскивал иммунизированным кроликам в периоде падения титра агглютининов раствор (10%) гетолы и получил очень высокий подъем этого титра. Obermeier и Pick получили повышение титра преципитинов у животных спустя $\frac{1}{4}$ года после окончания их иммунизации, вспрскивая им раствор пептона. Löhr вводил внутривенно молоко, казеин, сыворотку, coli-вакцину больным брюшным тифом, находившимся в стадии высокой температуры, реконвалесцентам после брюшного тифа и бациллоносителям. У всех 3 групп в первые 2—3 часа получался сильный подъем титра агглютининов, который у высоколихорадящих держался лишь несколько часов, а у остальных дольше.

Borchard доказал значительное повышение титра агглютининов под влиянием супраенина и гипофизина,—правда, только на короткое время. Rosenthal нашел то же самое при применении адреналина. Интересно, что Tromsdorf нашел повышение образования антител после умеренных физических напряжений, после же усиленных, наоборот, титр антител падал. Наконец, Mürh и его сотрудники указывают на повышение антител под влиянием солнечного света. Seifert подтверждает возможность усиления процесса образования противотел путем введения (внутривенного) протеинов, но для этого, по его мнению, необходимы известные условия: во-первых, налицо должно быть первичное специфическое раздражение, возбуждающее специфические функции клетки, так что действие протеиновых тел сводится только к повышению состояния возбуждения клетки; во-вторых, для того, чтобы протеиновые тела могли оказать свое действие, специфическое возбуждение клетки не должно быть максимальным. Кроме того Seifert указывает, что чем хуже клетка реагирует на специфическое раздражение, тем менее она доступна неспецифическому усилению этого раздражения. В этом отношении интересны опыты Seifert'a на морских свинках с дифтерийным токсином: он вспрскивал морским свинкам небольшие дозы дифтерийного токсина и одновременно аолан, лошадиную сыворотку, казеин, иатрен и др., причем на большом количестве испытанных им свинок (80) получил один и тот же результат,—образование антитоксинов при этом не увеличивалось. Seifert говорит, что этим вовсе не опровергается возможность повышения, путем неспецифического раздражения, специфических противотел,

так как известно, что способность морских свинок вырабатывать анти-токсин против дифтерийного ядра очень плохо выражена.

Нужно впрочем указать, что наряду с авторами, доказывающими возможность повышения образования специфических антител под влиянием неспецифического раздражения, имеется целый ряд наблюдателей, не подтверждающих этого положения. Так, L ü d k e, вспыскивая дейтероальбумозу, не нашел увеличения образования антител, — кривая агглютининов в его случаях не поднималась. H o f f m a n n не получил после вспыскивания белковых тел повышения титра амбоцепторов у кроликов, которые были предварительно обработаны красными кровяными шариками барана. K. v. A n g e r e r находит, что ни титр агглютининов, ни количество комплемента не изменяется под влиянием ин'екций протеиновых тел. H o f f m a n n на основании своих опытов с кроликами приходит к заключению, что о какой-либо закономерности в повышении стабильного титра агглютининов после ин'екций препаратов молока не может быть и речи.

Таким образом из всех этих разноречивых данных следует заключить, что вопрос о влиянии парэнтерально введенных белков на образование специфических антител не может еще считаться решенным. Вот почему, по предложению проф. В. М. Аристовского, я и решил проверить эти данные, поставив ряд опытов.

При постановке последних мы руководились прежде всего следующими соображениями: сам Weichardt, стоя на точке зрения действия белковых тел на весь организм, на все его разносторонние функции, призывает, однако, что легче всего и резче всего усиливаются именно те функции, которые являются для организма наиболее привычными, к которым клетки его больше всего приспособились; принимая это во внимание, мы при решении вопроса о том, какие тела взять в качестве об'екта изучения в предстоящих опытах, остановились прежде всего на естественных гэмолизинах. Мы полагали, что выработка этих естественных противотел, представляющих собой продукт нормальной, привычной деятельности клетки, является для организма более легкой задачей, чем задача образования противотел путем искусственной иммунизации. Соответственно этому мы вправе были ожидать, что на процессе выработки естественных гэмолизинов быстро и резко должны отражаться те изменения в функциональном состоянии клетки, которые наступают при раздражении ее введенным молоком.

В качестве опытных животных нам служили кролики, у которых предварительным исследованием мы установили наличие естественных гэмолизинов по отношению к красным кровяным шарикам

лошади и барана. Таким кроликам мы повторно вводили парентерально (в ушную вену, брюшную полость) свежее-полученное и кипяченное в течении 10 мин. козье молоко, после чего наблюдали за колебанием содержания соответствующих гемолизин в их сыворотке, устанавливая предельную дозу, вызывающую полный гемолиз при содержании пробирок в термостате в течении 2 часов. Сыворотка опытных животных инактивировалась обычным путем; в качестве компонента служила свежая сыворотка морской свинки.

Приводимые нами кривые № 1 и № 2 рисуют результат этих опытов.

Как видно из кривой № 1, молоко (0,15), впрыснутое кролику № 4 в ушную вену, подняло титр его естественных гемолизин по отношению к красным кровяным шарикам барана в течении 4 дней с 1:5 до 1:20; через 4 дня титр этот начал падать, но вторичное введение молока (0,4) снова повело к его подъему (1:50); затем 4 дня титр оставался в этом положении, когда новое вспыскивание молока опять подняло его,—правда, не сразу, а лишь через 5 дней,—до 1:80—100.

Параллельно с поднятием кривой гемолизин к шарикам барана мы наблюдали повышение содержания естественных гемолизин и по отношению к красным кровяным шарикам лошади. Но их повышение не достигало приведенных только что цифр и являлось менее стойким: максимальный титр этих гемолизин в конце опыта был равен 1:40. Кроме того из кривой видно, как титр этих гемолизин, поднявшись на некоторую высоту после инъекций молока, уже через несколько дней начал падать в то время, как соответственная кривая гемолизин к шарикам барана не изменилась.

Те же результаты видим мы из кривой № 2,—четыре инъекции молока подняли титр естественных гемолизин по отношению к красным кровяным шарикам лошади с 1:2 до 1:32.

Таким образом эти опыты с несомненностью указывают, что под влиянием парентерального введения молока выработка естественных гемолизин у наших кроликов значительно увеличилась.

Установив этот факт, мы поставили себе дальнейшей задачей изучить влияние инъекций молока на содержание в сыворотке животных искусственно выработанных противотел и, прежде всего, гемолизин. Для этого мы иммунизировали кроликов красными кровяными шариками барана или лошади (инъекции 0,5—1,0—2,0 взвеси тщательно отмытых шариков в брюшную полость, производимые через 5 дней). Когда кривая содержания гемолизин прочно установилась на определенной высоте, мы приступили к инъекциям молока.

Результаты одного из таких опытов указывает нам кривая № 3. Кролик иммунизирован по отношению к красным кровяным шарикам лошади. Уже после первой инъекции молока титр гемолизин поднялся с 1:600 до 1:800, а 2 последующих инъекции довели его до 1:400.

Мы сделали перерыв, дали титру падать, и когда, в период падения, мы сделали снова ин'екцию молока, то титр повысился (с 1:800 до 1:1600).

Другой пример представляет кролик № 6 (кривая № 4). Животное это было иммунизировано красными кровяными шариками барана и эмульсией убитой нагреванием суточной агаровой культуры брюшнотифозной палочки. Первая ин'екция молока дала небольшое повышение титра гемолизина, второе же впрыскивание, сделанное уже во время падения титра, дало новое и очень резкое повышение с 1:200 до 1:1200, которое держалось, однако, один только день; тот же эффект дала и третья ин'екция, 4-е же впрыскивание уже не повело к повышению титра,—последний держался, с незначительным колебанием, на одной высоте в течение 6 дней. После перерыва на несколько дней, в течение которых титр падал, следовала новая ин'екция, и в результате имело место новое повышение титра, но недолго длившееся.

Аналогичные данные были нами получены в ряде опытов, которых мы здесь не приводим. Из них мы легко убеждаемся, что содержание искусственно вызванных гемолизина подвержено тем же колебаниям под влиянием ин'екций молока, какие мы видели в опытах с естественными гемолизинами: титр искусственных гемолизина также легко повышается, подчас даже довольно значительно, но повышение это не всегда достаточно устойчиво. Во всяком случае какой-либо существенной разницы между колебаниями в содержании естественных и искусственных гемолизина под влиянием ин'екций молока подметить не удастся. Этот факт становится понятным, если принять во внимание следующие соображения.

Выработка естественных гемолизина по отношению, по крайней мере, к тем сортам красных кровяных шариков, с которыми мы экспериментировали, не является для организма кролика процессом совершенно новым, чуждым его естественному состоянию, за что говорит частое наличие в сыворотке нормальных кроликов гемолизина по отношению к красным кровяным шарикам лошади и барана. И возможно сделать допущение, что процесс образования искусственных гемолизина связан с той же функцией клетки, с которой связана выработка и естественных гемолизина. Раз эта функция клетки повышается под влиянием ин'екций молока, то, разумеется, это должно повести к накоплению содержания гемолизина в сыворотке животного—безразлично, был-ли кролик предварительно иммунизирован, или нет. Разница может быть только количественная, определяемая степенью развития этой функции, которая под влиянием процесса специфической иммунизации у иммунных кроликов становится более совершенной и более развитой, чем у нормальных кроликов.

A priori нам казалось возможным ожидать, что дело будет значительно сложнее, если обратиться к изучению влияния ин'екций

молока на образование таких иммунных противотел, которые, как правило, вырабатываются у животного только в процессе искусственной иммунизации. Поэтому в дальнейших наших опытах мы взяли объектом изучения влияния инъекций молока—содержание в сыворотке иммунных животных агглютининов по отношению к палочке брюшного тифа и холеры.

Опыты по отношению к агглютинам мы вели в двух направлениях: с одной стороны мы наблюдали изменения в содержании агглютининов в сыворотке опытных животных, производя им инъекции молока в то время, когда кривая нарастания агглютининов под влиянием специфической иммунизации прочно установилась на определенной высоте, а, с другой стороны, мы стремились выяснить, насколько вспрыскивания молока влияют на выработку агглютининов, если производить эти вспрыскивания во время нарастания кривой.

Приеодимые кривые указывают на результаты некоторых из этих опытов.

Так, кривая № 4 демонстрирует опыт на кролике № 6, о котором уже упоминалось выше, и который, помимо иммунизации к красным кровяным шарикам барана был одновременно иммунизирован и по отношению к палочке брюшного тифа. После того, как кривая агглютининов приняла горизонтальное направление, кролику стали производить инъекции молока. Титр агглютининов после 1-й инъекции повысился, но в гораздо меньшей степени, чем в то же время повысилось содержание гемолизина. Поднять агглютинины удалось только с 1:300 до 1:500. Достигши после инъекции (1,0 в брюшную полость) этой высоты, титр агглютининов уже не поднялся ни после 2-го, ни после 3-го вспрыскивания; 3-е вспрыскивание не могло даже остановить начавшегося падения его. Только после 4-й инъекции (3,0 в брюшную полость) титр агглютининов снова поднялся до прежней высоты (1:500). Таким же образом реагировали и другие 2 кролика, № 7 и № 8 (кривая № 5), иммунизированные к палочке брюшного тифа и холерному вибриону одновременно. Инъекции молока производились здесь в тот же период процесса выработки иммунных тел, как в предыдущем опыте. Первая инъекция молока (2,0 в брюшную полость) не подняла титра агглютининов ни к палочке брюшного тифа, ни к вибриону холеры. После 2-го вспрыскивания молока (2,0 в брюшную полость) агглютинины по отношению к холерному вибриону через 3 дня слегка поднялись—у кролика № 7 с 1:120 до 1:140, а у кролика № 8 после небольшого падения титр поднялся с 1:140 до 1:180; титр же агглютининов по отношению к палочке брюшного тифа у кролика № 8 оставался, несмотря на инъекции, еще 4 дня на том же уровне и потом стал падать, а у кролика № 7 на следующий день после инъекции титр поднялся с 1:160 до 1:190 и, спустившись на 5-й день после инъекции до 1:160, снова повысился лишь до 1:180, в каком положении оставался дальше в течение нескольких дней.

Таким образом в этих опытах, если и можно говорить о повышении титра агглютининов, то это мы делаем с большими оговорками, так как заряду с только что приведенными опытами мы часто наблюдали отсутствие такого эффекта; демонстративным примером служит кролик № 14 (кривая № 6), у которого трехкратное вспрыскивание молока не привело ни к каким результатам: титр агглютининов продолжал резко падать.

Определеннее действовали ин'екции молока в тех случаях, когда исходный титр до введения молока стоял на более высоких цифрах. Напр., кривая № 7 касается кролика, у которого повторной иммунизацией к холерному вибриону титр агглютининов был доведен до 1:180,—у него удалось поднять титр, упавший сначала, после 1-й ин'екции молока, до 1:600, до 1:2400; однако 3-е введение молока не дало уже дальнейшего повышения титра.

Целый ряд различных опытов убедил нас, что добиться здесь определенных и постоянных результатов очень трудно, и, во всяком случае, мы не могли здесь получить тех наглядных примеров, какие имели возможность наблюдать в опытах с гэмолизинами. Отсюда мы вывели заключение, что у клетки функция образования агглютининов в палочке брюшного тифа и холерному вибриону является менее подвижной, чем функция образования гэмолизинов, и для того, чтобы побудить клетку к более интенсивной работы в смысле выработки агглютининов, раздражения неспецифического характера, каким является ин'екция молока, бывает сплошь и рядом недостаточно.

Повседневный опыт дает также некоторое основание допускать указанный характер разницы в функциях выработки клеткой агглютининов и гэмолизинов: известно, что путем специфической иммунизации чрезвычайно легко получить от кроликов гэмолитическую сыворотку высокого титра тогда, как получение сильных агглютинирующих сывороток сплошь и рядом является делом гораздо более трудным и более продолжительным.

Если, таким образом, путем неспецифического раздражения очень трудно побудить организм кролика к более интенсивной выработке агглютининов в период, когда кривая нарастания их уже не поднимается, то можно ожидать, что в тот период, когда идет еще энергичная выработка агглютининов, результат будет другой, так как в это время клетка под влиянием специфического раздражения выведена из своего инертного состояния и потому легче должна поддаваться разного рода воздействиям. Соответственно этому дальнейшие наши опыты имели целью изучить влияние вспры-

скиваний молока на процесс выработки агглютининов во время нарастания кривой.

Двум кроликам № 11 и № 12 (кривая № 8) 2/V вводится в брюшную полость эмульсия суточной агаровой культуры убитых нагреванием палочек брюшного тифа. Одновременно с этим одному из этих кроликов (№ 12) делается инъекция молока. Титр агглютининов определяется у обоих кроликов 5/V, 7/V и 9/V, причем отмечается, что кролик № 12 идет в отношении образования агглютининов немного вперед, чем кролик № 11. 13/V обоим кроликам в брюшную полость вводится еще раз эмульсия суточной культуры убитых нагреванием (30' при 60°) брюшнотифозной палочки, и через 3 дня, т. е. еще во время нарастания титра агглютининов, кролику № 12 делается вторая инъекция молока (1,0 в брюшную полость); агглютинины определяются у обоих кроликов 19/V, 20/V и 22/V, и на этот раз титр их у кролика № 12 стоит уже значительно выше, чем у кролика № 11. Можно было-бы отнести лучшее образование агглютининов у кролика № 12, чем у № 11, не к влиянию впрыснутого молока, а к индивидуальным особенностям кролика. Поэтому мы изменили опыт следующим образом: 26/V опять обоим кроликам вводим эмульсию брюшнотифозной палочки (1,5) и через 3 дня начинаем делать инъекции молока № 11. Делаем ему 3 инъекции, и на этот раз отношение между кроликами в смысле образования агглютининов меняется: у кролика № 11 титр агглютининов непрерывно идет вверх и далеко перегоняет титр кролика № 12.

Еще один пример аналогичного влияния инъекций молока на образование агглютининов.

Трем кроликам, № 1, № 2 и № 3 второй серии (кривая № 9), мы ввели под кожу 2,0 эмульсии суточной агаровой культуры убитых нагреванием (30' при 60°) брюшнотифозных палочек. Через 2 дня кроликам № 1 и № 3 делаем инъекции молока—№ 1 по 3,0, а № 3—по 0,2 под кожу, кролик № 2 молока не получает. В результате после 2 инъекций кролики в смысле образования агглютининов находятся в следующем положении: лучше всех агглютинины вырабатываются у кролика № 1, за ним следует кролик № 2, и хуже всех идет образование агглютининов у кролика № 3.

Как и в предыдущем опыте, мы и на этот раз тоже изменили постановку опыта: 6/IX. всем 3 кроликам снова вводится под кожу 2,0 эмульсии суточной агаровой культуры брюшнотифозной палочки (убитой нагреванием при 60° в течение 30'), и через 3 дня начинают делаться впрыскивания молока, но вместо кролика № 1 мы делаем впрыскивания кролику № 2 (2 раза по 3,0 под кожу), кролику же № 3 повышаем дозу, — вместо 0,2 впрыскиваем ему 3,0. Теперь уже образование агглютининов идет лучше всего у кролика № 2, а титр агглютининов у кролика № 3 почти догоняет титр у кролика № 1.

Таким образом из этих опытов видно, что инъекции молока усиливают выработку агглютининов, так как кролики, получившие

вспрыскивания молока, всегда перегоняли контрольных в смысле образования агглютининов.

Рассматривая, затем, кривые нарастания антител, мы убеждаемся, что они носят весьма разнообразный характер: в одних случаях, напр., под'ем кривой начинается уже на следующий после инъекции день (см. кривую № 4), в других—он обнаруживается лишь спустя несколько дней после вспыскивания (кривые № 2 и № 5). Далее, иногда титр прежде, чем подняться, сначала понижается,—отрицательная фаза (кролик № 8, кривая № 5; кролик № 6, кривая № 4),—причем это понижение может быть выражено иногда очень резко (кролик № 9, кривая № 7; кролик № 6, табл. № 5).

Само повышение титра в одних случаях завершается в течение уже одних суток, в других же этот под'ем идет постепенно в течение нескольких дней; так было, напр., с кроликом № 5 (кривая № 3): после вспыскивания молока повышение титра у него продолжалось 2 суток; тоже самое имело место у кролика № 6 (табл. № 4): ему была сделана инъекции 24|XII, а титр поднимался в течение 25|XII и 26|XII.

Различна бывает и продолжительность, в течение которой титр антител, раз поднявшись, держится на этой высоте. Иногда он падает уже на следующий день после под'ема. Так, напр., у кролика № 6 (кривая № 4) титр г'емолизин^{ов}, поднявшись 23|XII, сразу резко спускается 24|XII, затем, поднявшись 26|XII, начинает спускаться 27|XII. В других случаях титр, поднявшись, держится 2—4 дня, а иногда дней 7 (кролик № 7, кривая № 5; кролик № 5, кривая № 9).

Резюмируя полученные нами данные, мы должны прийти к заключению, что не во всех случаях результаты инъекций молока в наших опытах были одинаковы: в одних случаях нам удавалось очень легко этим путем добиться повышения содержания специфических антител в сыворотке опытных животных, в других, наоборот, инъекции молока не давали никакого эффекта. Особенно резко выступает активирующее действие молока на способность клеток к выработке г'емолизин^{ов}. Менее убедительнее результаты получили мы по отношению к агглютини^{нам}, — на них вводимое молоко не оказывало такого постоянного и такого ясного эффекта, как на г'емолизин^ы.

Как уже об этом было сказано выше, разницу в результатах этих опытов мы склонны объяснять различно выраженной способностью организма кролика вырабатывать те или иные антитела даже под влиянием специфического раздражения. И это объяснение согла-

суется с положением, выставленным Seifert'ом, что, чем хуже клетка реагирует на специфическое раздражение, тем менее она доступна неспецифическому усилению этого раздражения.

Но, помимо этого, чрезвычайно важное значение имеет, для получения того или иного эффекта, то состояние клетки, в котором она находится ко времени введения молока. Так, в наших опытах с агглютинидами положительные результаты в смысле повышения титра агглютининов выступали резче и более постоянно в том случае, если мы производили инъекции молока в период подъема кривой, т. е. в момент наибольшего возбуждения клетки; наоборот, в тот период, когда дальнейшего нарастания титра уже не наблюдается, инъекции молока, оказывается, не дают столь постоянных и ясных результатов.

Нужно отметить вообще, что состояние раздражения клетки, отчего-бы оно ни зависело, необходимо строго учитывать при решении целого ряда вопросов, возникающих как при экспериментальном изучении действия неспецифического раздражения, так и при применении протеиновой терапии на людях. К таким вопросам относятся: вопрос о дозировке вводимого белка, вопрос об интервалах между отдельными инъекциями и др. То взаимодействие, которое существует между состоянием клетки и раздражением, когда, с одной стороны, раздражение влияет на состояние клетки, а с другой, само состояние клетки влияет на результат раздражения (Königer), — вполне объясняет все значение и правильной дозы вводимого белка, и правильных интервалов между отдельными всprysкиваниями.

На значение правильного выбора интервалов для успешного действия введенного белкового тела указывает целый ряд авторов (Kleeblatt, Glaser и Busehmann и др.), но с особенным вниманием почти все авторы подчеркивают важность правильной дозировки. Bier считает, что вопрос о дозировке является здесь вопросом исключительной важности. „В зависимости от дозы, — говорит Schmidt, — могут быть достигнуты положительные и отрицательные результаты“. И в наших опытах, в целом ряде случаев, мы склонны видеть влияние то недостаточной, то слишком высокой дозы на полученные результаты.

Слишком высокой дозой, быть может, следует объяснить то резкое падение титра агглютининов, которое мы наблюдали у кролика после введения ему 8,0 молока (см. кривую № 9, кролик № 5). С другой стороны отсутствие в некоторых опытах какого-бы то ни было эффекта от инъекции молока, быть может, следует отнести насчет недостаточности дозы. Кроме того, в наших опытах мы могли не раз констатировать, что определенная доза введенного молока с

ГЕМОЛИЗИНЫ ЕСТЕСТВЕННЫЕ К КР. КР. ШАРИКАМ

К СТАТЬЕ М.Р. БОРОК.

ТАБЛ. II.

ТАБЛ. I.

БАРАНА

ЛОШАДИ

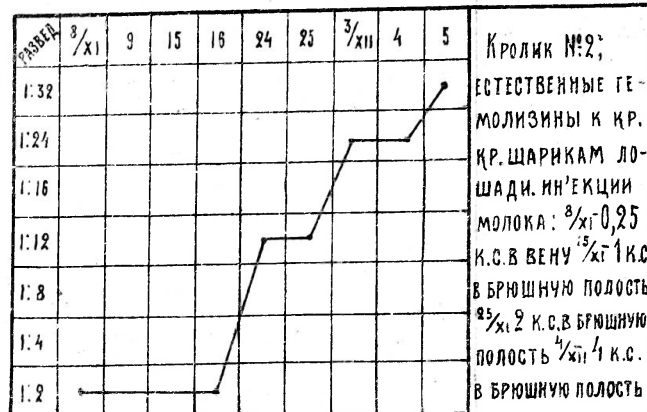
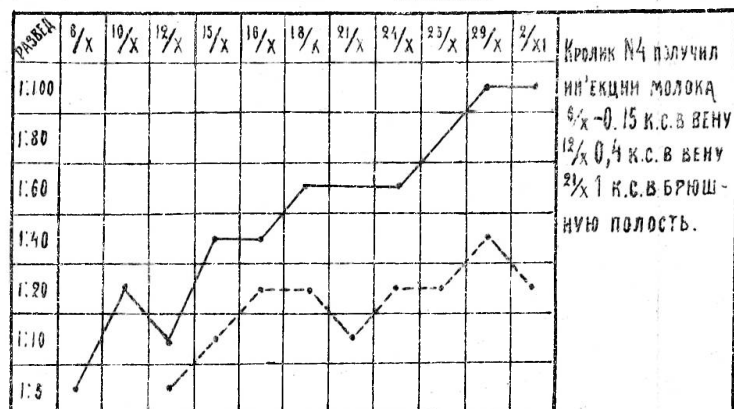


ТАБЛ. III.

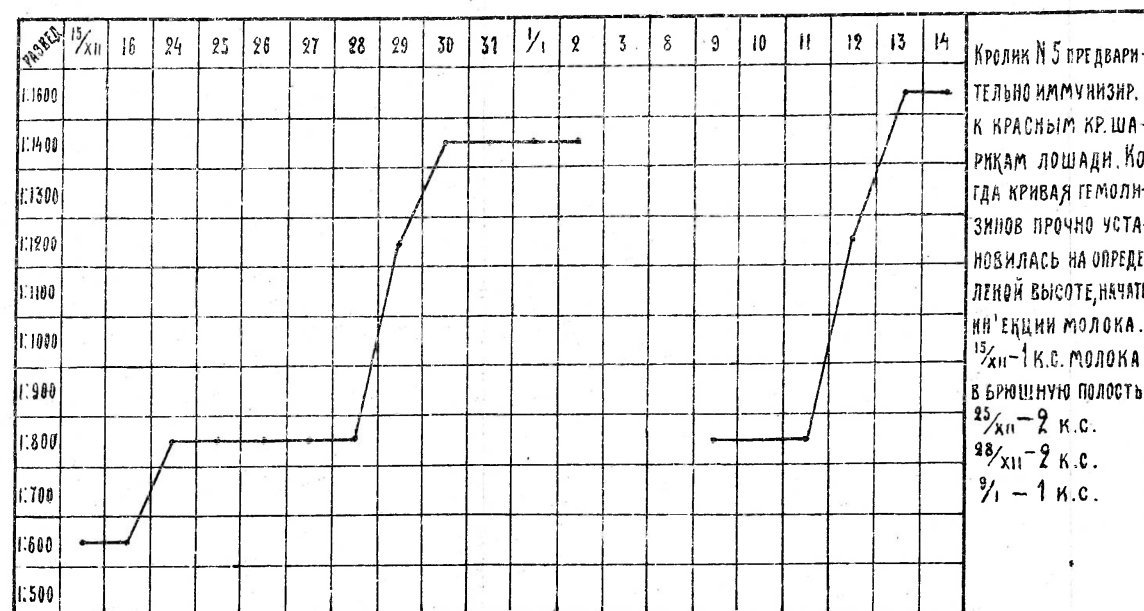


ТАБЛ. IV.

ГЕМОЛИЗИНЫ

АГГЛЮТИНИНЫ

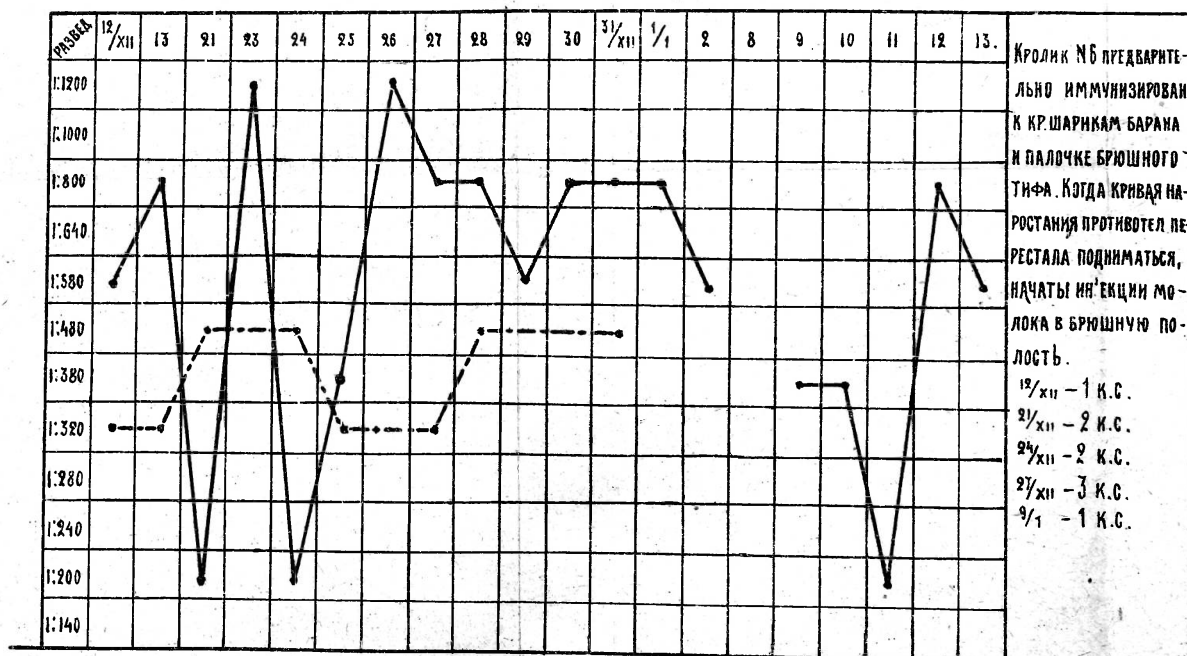


Табл. V.

кролик №7.

кролик №8.

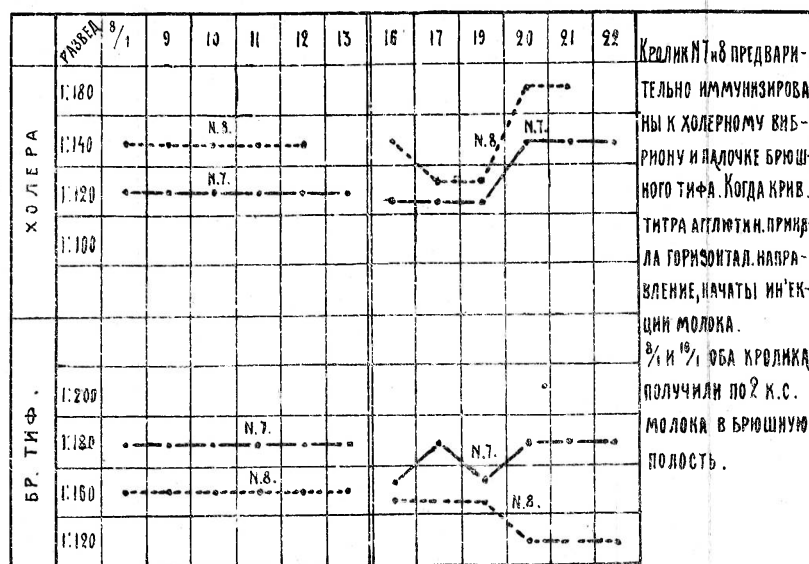


Табл. VI.

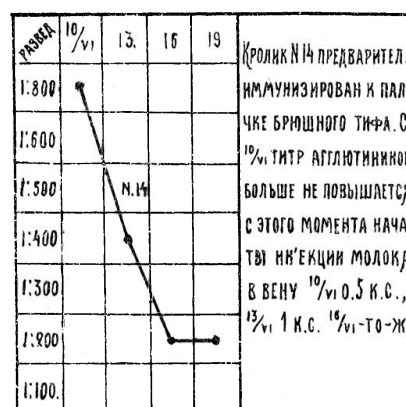


Табл. VII.

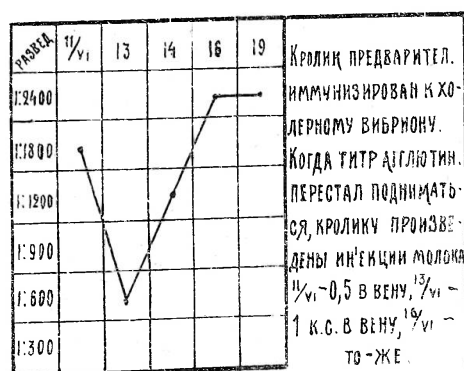


Табл. VIII.

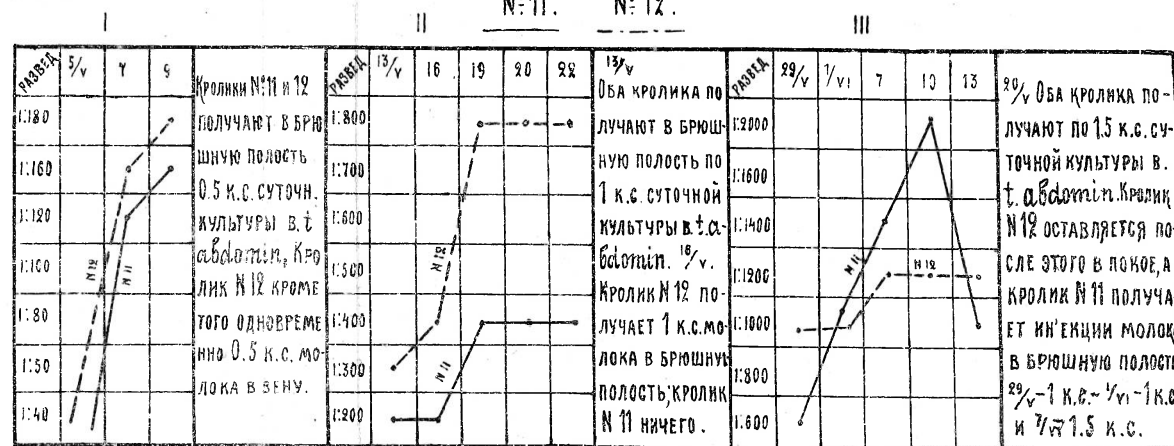
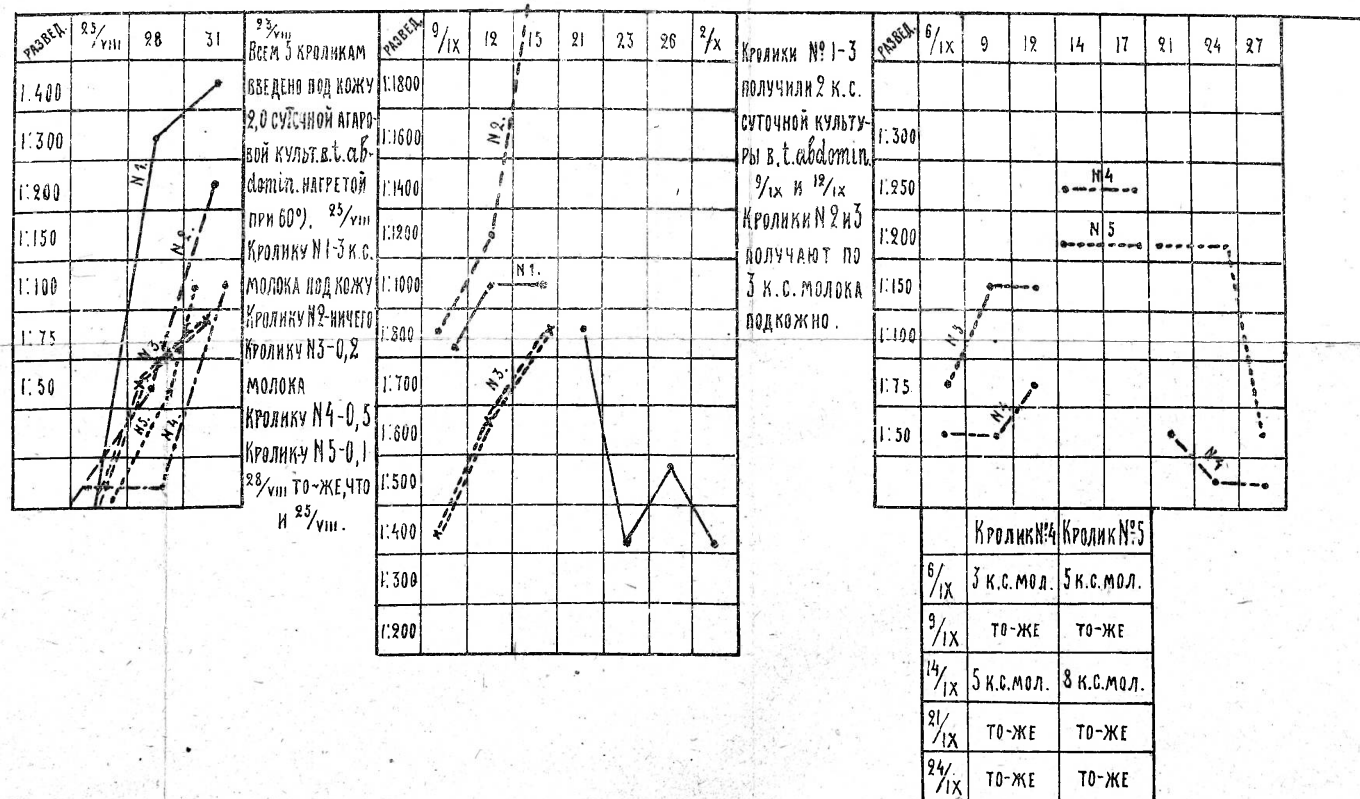


Табл. IX.



первого раза не давала эффекта, но эффект получался при повторном применении той же дозы. Иногда таким образом приходилось воздействовать на клетку 2—3 раза одной и той же дозой, чтобы вывести ее из состояния равновесия и выдвинуть на более активную деятельность (кривая № 3, кролик № 5). Чаше, однако, для получения эффекта повторную дозу приходилось увеличивать, и только увеличенная доза давала повышение титра (кривая № 2).

Однако при оценке результатов, получаемых при повторных ин'екциях, необходимо учитывать еще и момент привыкания клетки к действию одного и того же раздражения, вследствие чего чувствительность клетки к раздражителю притупляется. Мы не раз наблюдали, что у кроликов, реагировавших на первые ин'екции молока ясным повышением титра противотел, дальнейшие ин'екции не оказывали никакого эффекта, несмотря на повышение дозы (кривая № 4).

Вопрос о правильной дозировке осложняется еще тем обстоятельством, что здесь мы встречаемся с большими индивидуальными различиями как у экспериментальных животных, так и у людей.

Если, таким образом, факт влияния неспецифических раздражений на выработку специфических антител не подлежит сомнению, то этим вовсе не исчерпывается еще вопрос о сущности лечебного действия протеиновой терапии при инфекционных заболеваниях, ибо нет сомнения, что в борьбе организма с инфекцией должны играть роль, — и, быть может, немалую, — и другие моменты, в частности явления так называемого неспецифического иммунитета. Но, с другой стороны, то увлечение неспецифической терапией, которое привело некоторых исследователей к полному отрицанию значения специфических методов лечения, вряд-ли имеет достаточно научных оснований. Прав Sachs, когда говорит, что неспецифическое лечение должно оставить нетронутыми методы специфического лечения. В этом отношении сходятся целый ряд авторов: Haefler и Herzfeld, Ohlen и др. Сам Weichardt советует при лечении инфекционных заболеваний не отходить от средств специфических, а сказанное Ohlen'ом по отношению к туберкулезу, что до сих пор самым действительным и самым коротким путем к болезненному очагу остается все-таки путь специфического лечения, должно оставаться в силе и по отношению к другим инфекционным заболеваниям