

Феномен d'Herelle'я, его природа и значение с точки зрения биологов и клиницистов.

Проф. М. П. Тушнова.

Из отдельных фактов путем их обобщения создаются научные гипотезы и теории, которые в свою очередь являются опорой для новых завоеваний науки. Поэтому нет ничего удивительного в том, что часто неожиданно открытый факт производит целый переворот в наших взглядах. Нередко такой факт, в начале совершенно не укладывающийся в наших представлениях, впоследствии сам служит исходной точкой для создания новой теории. Так в свое время было с открытиями явлений фагоцитоза, гемолиза, бактериолиза, Кгаус-овских осадков, агглютинации, анафилаксии и пр. Повидимому, такое же место в настоящее время занимает так называемый „феномен d'Herelle'я“.

Первое свое сообщение д-р F. d'Herelle сделал в Париже, в Академии Наук, в 1917 г. Позднее, в 1921 г., он выпустил отдельную монографию, озаглавленную: „Бактериофаг и его роль в иммунитете“. В своей работе автор выдвигает совершенно новый принцип борьбы организма с поразившей его инфекцией. Взгляды d'Herelle'я здесь несколько совпадают с воззрениями Мечникова. Как известно, последний придавал большое значение полезному симбиозу бактерий в кишечнике человека: он видел в таких бактериях своего рода союзников для фагоцитов и врагов для других вредных микробов организма. D' H. в этом вопросе идет гораздо дальше. Если Мечников в явлениях иммунитета центр тяжести переносит на деятельность фагоцитов, то d' H. полагает, что в защите организма от инфекции господствующую роль играет особое явление, названное им „бактериофагией“. К таким исключительным выводам побудили автора неожиданные и интересные наблюдения и факты частью случайного характера, а частью — экспериментального.

Первые работы d' H. касались почти исключительно дизентерии. Изучая жизнь и свойства патогенных микробов в кишечнике выздоравливающих от этой болезни людей, d' H. заметил, что бактерии постепенно исчезают из кишечника, подвергаясь растворению. Этот бактериолиз он и положил в основу своих опытов. Он брал фекальные массы дизентериков в разгаре заболевания, или, с еще большим успехом, в начальном периоде выздоровления, и смешивал их с питательным бульоном в отношении 1 часть faeces на 20 ч. бульона. Приготовленную эмульсию он оставлял в термостате, при 37°C, на 24 часа, после чего подвергал ее фильтрованию через свечи Chamberland'a или Berkefeld'a. Полученный фильтрат представлял

собой совершенно прозрачную жидкость, лишенную бактерийных зародышей, и обладал новым удивительным свойством: прибавленный к свежей бульонной культуре дизентерийной палочки Shiga, даже в самом ничтожном количестве (напр., 0,001 кб. см. на 10 кб. см.), он через 5—12 часов при температуре 37°C совершенно просветлял мутную культуру, растворяя взвешенных здесь бактерий.

Если теперь взять эту растворенную культуру, или, как говорят, бактериолизат, и снова профильтровать через свечу, то капля полученного фильтрата обладает тем же свойством, т. е. способна растворять свежую культуру дизентерийных палочек. Капля нового бактериолизата, перенесенная в свежую культуру бактерий Shiga, просветляет последнюю и т. д.—повидимому, до бесконечного ряда поколений. При этом никакого ослабления литической способности не наблюдается; наоборот, через 12 пассажей бактериолизат уже наступает через 3—4 часа, и количество бактериолизата, необходимое для растворения 10 кб. культуры, может доходить, по d' Н., до 0,000000001 кб. см. Действие такого минимального количества вещества наблюдается только в каталитических или ферментных процессах. Но, по мнению d' Н., действующее начало здесь не может быть ни каталитическим, ни ферментным, так как при подобного рода разведении оно имело бы тенденцию не к усилению, а к прекращению своего действия. А потому он высказал полную уверенность в том, что здесь мы имеем дело с живым организмом, проходящим через фильтр, способным к размножению и к развитию.

В этом автора убеждали и некоторые другие соображения. Наблюдение показало, что активное начало удается поддержать в силе только при наличии ряда условий: во-первых, требуется обязательное присутствие палочек Shiga; чистый бульон сам по себе не годится для поддержания активности бактериолизата; во-вторых, культура дизентерийных палочек должна быть живой,—на убитую культуру бактериолизат не действует; в-третьих, культура должна быть обязательно взвешена в бульоне, а не в физиологическом растворе NaCl. Наилучшей средой d' Herelle считает Martin'овский бульон слабо-щелочной реакции. К этому следует добавить, что, если литический агент не может развиваться без культуры Shiga, то, с другой стороны, и культура Shiga не может расти на бульоне, к которому прибавлена хотя-бы незначительная доля бактериолизата.

Кроме того, при микроскопическом исследовании подвергшихся бактериолизу Shig'овских культур d' Н. удалось обнаружить среди распадающихся микробных масс сферические тела, иногда парные, чрезвычайно мелкие, не более 1—2 μ в диаметре, интенсивно воспринимающие окраску. При исследовании же препаратов в затемненном поле d' Н. находил внутри Shig'овских палочек особые яркие, сильно преломляющие свет точки. По мере растворения палочек, для чего требовалось 12'—15', точки эти освобождались и уже являлись самостоятельными. Далее, по наблюдениям d' Н., в старых бактериолизатах действующее начало выпадает на дно пробирки, причем это осаждение можно вызвать искусственно путем центрифугирования,—повидимому, активное вещество является самостоятельным, изолированным, с большим удельным весом, чем окружающая его жидкость.

По Maisin'у растворяющий агент не поддается диализу, но может быть количественно осажден при насыщении сернистым аммонием.

D' Н. находит значительную разницу в резистентности старых и свежих бактериолизатов, напр., первые выдерживают нагревание до 68°C в продолжении часа, тогда как свежие бактериолизаты при этих условиях безусловно погибают. Это явление он объясняет тем, что в старых бактериолизатах образуются покоящиеся формы на подобие бактериальных спор. Это тем более вероятно, по его мнению, что активность бактериолизатов может сохраняться несколько лет. Интересно, что самое литическое действие, по опытам d' Н., подтвержденным наблюдениями Balbet, Eliava и Rozersk'ого, прекращается под влиянием глицерина, хлороформа, фтористого натрия и 1% раствора солянокислого хицина. Впрочем, эти наблюдения, как мы увидим в дальнейшем, подтверждаются не всеми.

На основании всех указанных данных d' Н. решился построить гипотезу такого рода: в кишечнике существует особый ультрамикроб, проходящий сквозь самые тонкие фильтры, который по отношению к другим микробам, в частности к Shig'овской палочке, является паразитом; внедряясь в организм этих микробов, он размножается здесь и выделяет фермент, растворяющий эти палочки. Микробу этому d' Н. дал название bacteriophageum intestinale. Самое же явление гибели микробных культур в указанных условиях и развитие деятельности бактериофагов получило название бактериофагии.

Впоследствии, как мы увидим, учению о бактериофагии d' Н. придал исключительное значение, полагая, что исход инфекционного заболевания в конечном результате есть исход борьбы между бактериофагами и патогенными микробами.

Работы d' Н., хотя и были произведены совершенно самостоятельно и независимо от других исследователей, не являются совершенно оригинальными. В настоящее время выяснилось, что открытие d' Н. имело своих предшественников, о которых, к сожалению, вспомнили только теперь, в свое же время их работы прошли не только не оцененными, но и совершенно не замеченными.

Конкуренция неболезнетворных сапрофитов с патогенными микробами давно уже обращала на себя внимание ученых: известный немецкий бактериолог Esmersch показал, напр., что при внесении в 1 куб. см. воды из Мюнхенского водопровода посева 10.543.000 тифозных палочек, через 24 часа их остается всего 1.800.000, а через 48 часов не удастся обнаружить совершенно ни одной палочки; такие же результаты он получил и от других проб с речной водой; сама же по себе культура могла жить в кипяченой воде целыми неделями. Miquel также знал, что некоторые продукты выделения микробов, благодаря своей ядовитости, останавливают развитие других микробов. Очень загрязненные воды инфицируются труднее других вследствие того, что они содержат продукты микробной деятельности. Интересно, что, если сконцентрировать при низкой температуре такую загрязненную воду, профильтровать через свечи и затем прибавить к чистой воде или к бульону, то подобная среда делается ядовитой для микробов. Кипячение разрушает эти ядовитые вещества, почему их относили к ферментам. По Conradі и Kurrjuweit'у в фе-

кальных массах людей и животных также содержится вещество, **задерживающее** размножение бактерий в кишечнике; вещество это они отнесли к **энзимам**, а ядовитое действие его приравнивали по силе к **фенолу**. Этим **энзимам** дали название „аутотоксинов“. Аутотоксин, **останавливающий** рост известного вида **микробов**, может действовать и на другие виды.

Еще в 1896 г. H a n k i n обратил, далее, внимание на то, что воды Ганга и др. рек Индии способны убивать и растворять **вибрионов** холеры. Этот поразительный факт, повидимому находящийся в тесной связи с феноменом d'Н., не получил, однако, должного раз'яснения и до сих пор, хотя сделался настолько общеизвестным, что даже попал на страницы некоторых руководств по **бактериологии**. До последнего времени явление это ставили в зависимость от **химического** состава воды, что, однако, навряд-ли отвечает действительности.

В особенности обращает на себя внимание работа английского ученого T w o r t 'a (Lancet, 1915), который, засевая обыкновенную **глицеринированную** оспенную вакцину на **агар-агар**, получил загрязнение культуры **микрококка**. Колонии этого **микрококка** при дальнейшем своем росте из белых постепенно делались светлыми, прозрачными и, наконец, совершенно растворялись, причем под **микроскопом** можно было наблюдать весь процесс распада **микробов**. Из такого распада T w o r t делал новые посевы на **агар**, и на поверхности последнего вырастали белые колонии, из которых одни оставались без изменения (нормального типа), а другие постепенно растворялись. Последние колонии вели себя, как совершенно самостоятельные **культуры**; они могли заражать нормальные колонии, и те также начинали растворяться и таять.

Дальнейшие наблюдения T w o r t 'a совершенно напоминали феномен d'Н. Если сделать из распада колоний эмульсию и профильтровать ее через **каолиновые** свечи, то полученный фильтрат растворяет нормальную культуру **микрококка**. Капля такого **бактериолизата** может вызвать растворение другой свежей культуры **микрококка**, а капля этого **бактериолизата** в свою очередь может также действовать на новую культуру и т. д. до бесконечности. Активное начало подобного **бактериолизата** выдерживает нагревание до $t^{\circ} 55^{\circ}\text{C}$. Будучи внесено на свежий **агар**, оно делает последний непригодным для роста **микрококков**. Самое **бактериолитическое** действие этого агента распространялось только на живых **микробов**, убитые же колонии нормального **микрококка** не подвергались ни заражению, ни **растворению**.

T w o r t не остановился на простом перечислении открытых им загадочных процессов **микробной** жизни и высказал предположение, что подобные явления должны иметь широкое распространение при многих **кишечных** инфекциях и в особенности среди **микробов** **дизентерии**. Поразительное сходство между его опытами и работами d'Н. невольно бросается в глаза, и отсюда естественно возникает вопрос о приоритете открытия. Большинство ученых считает, что приоритет этот по справедливости должен принадлежать T w o r t 'y, но d'Н. оспаривает это мнение, считая наблюдения T w o r t 'a случайными, а самое явление **бактериофагии** в его опытах — **недоказанным**.

Может быть, д'Н. и прав, и отнять приоритет от него было-бы тоже несправедливым. Хотя Twort по времени, несомненно, первый наблюдал этот своеобразный бактериолиз и воспроизвел его экспериментально, но д'Н. не только самостоятельно наблюдал это же явление, но и подверг его глубокому анализу, обобщил все собранные им факты, создал самое понятие о бактериофагии и настолько развернул горизонты этого процесса, что привлек к нему внимание всего ученого мира, возбудил горячие споры о природе данного процесса и, наконец, дал могучий толчок к новым исканиям, к новым работам!

Гипотеза д'Н. о фильтрующемся *virus'e* имела громадное влияние на успех его дальнейших работ. Он стал оперировать с активным началом бактериолизатов, как с обычной бактериальной культурой. Прежде всего при этом ему требовалось получить чистую культуру и установить ее свойства. В качестве питательной среды автор взял взвесь свежей Shig'овской культуры в бульоне, причем, так как необходимо было установить количественную единицу меры, то густота бактериальной эмульсии приготавливалась всякий раз одинаковой,—приблизительно 250—300 миллионов микробов в 1 кб. см. Balbet впоследствии назвал такую бульонную суспензию „нормальной“. Для приготовления ее он предлагает смывать обыкновенную агаровую разводку пятью кб. см. бульона, а затем на каждые 10 кб. см. свежего бульона прибавлять 10 капель этой смывы взвеси. Такая эмульсия растворяется бактериофагом полностью, тогда как эмульсия, концентрация которой превышает 500 миллионов в 1 кб. см., уже частью остается нерастворенною. Обратно, по такому установленному титру питательной среды можно измерять вирулентность бактериофагов, которая, как оказалось, дает значительные колебания в зависимости от полученного материала. В среднем у различных дизентериков она колеблется от 0,1 до 0,000001 кб. см.

Так как бактериофаг, по д'Н., принадлежит к фильтрующимся *virus'am*, то судить об его росте и жизни нельзя по непосредственным наблюдениям, это можно сделать только косвенным путем. Для этого д'Н. брал нормальную взвесь хорошо развившейся Shig'овской культуры и прибавлял к ней исследуемый фильтрат или бактериолизат в различной дозе, в зависимости от вирулентности материала. Затем эта бульонная смесь помещалась в термостат при 37°C, и через каждые $1\frac{1}{2}$ часа или 1—2 часа из нее бралась одна капля и исследовалась,—делались пластинчатые посевы на косом агаре, который также помещался в термостат при 37°C. В первых пробырках при этом вырастали нормальные культуры дизентерийных палочек, каковые культуры по наружному виду представляли собою обычную сплошную пленку. Можно было догадаться, что под влиянием размножения бактерий концентрация эмульсии увеличилась. В пробырках, засеянных через $2\frac{1}{2}$ часа, среди такой пленки получались 1—2 незаросших участка диаметром в 1—2 мм, а в посевах, произведенных через $3\frac{1}{2}$ часа, можно было таких пятнышек наблюдать уже более сотни. Увеличение количества этих пятнышек в новых посевах шло так прогрессивно, что в короткое время пленка культуры представлялась вся пронизанной ими и казалась сетчатой.

В последующих посевах колонии Shig'овских палочек постепенно уменьшаются в числе и, наконец, совершенно исчезают. По мнению d'Н. такая агаровая культура, которая на первый взгляд кажется совершенно стерильной, на самом деле представляет собою сплошную культуру зародышей бактериофагов. d'Н. полагает, что каждая посевная капля вместе с палочками Shiga содержит и некоторое количество зародышей бактериофагов. В термостате происходит размножение бактерий, а в тех местах, где имеется бактериофаг, одновременно развивается и последний. Его размножение совершается за счет разрушения культуры Shiga, почему незаросший, пустой участок в сущности есть ничто иное, как колония бактериофага. По этим „отрицательным“ или „негативным“ колониям мы можем, таким образом, судить о быстроте и силе размножения бактериофага.

Чтобы доказать, что эти незаросшие местечки действительно представляют собою разводки бактериофага, d'Н. пользуется методом „отрицательных пластинок“ проф. Виноградского и делает из них соответствующие отливки. Опыт показывает, что, если коснуться платиновой петлей середины любой негативной колонии и затем перенести ее в свежую культуру Shiga, то последняя в короткое время растворяется, давая типичные бактериолизаты.

Размножение бактериофагов идет чрезвычайно быстро. При помощи „отрицательных колоний“ можно вычислить, что к концу литического процесса в 1 кв. см. предполагаемой культуры содержится от 2 до 6 миллиардов бактериофагов. И несмотря на такое количество зародышей, жидкость кажется совершенно прозрачной. Уже это, конечно, дает право думать, что размеры микроба должны быть ничтожные, ультрамикроскопические. Такое предположение подтверждается и тем, что бактериофаг проходит через все самые плотные фильтры. Wallmann делал такой опыт: он наполнял коллодийный мешечек бульонной взвесью культуры Shiga и погружал его в пробирку с бульоном, к которому прибавлялось капель 10 бактериолизата. Через несколько часов при 37°C. культура Shiga совершенно растворялась в коллодийном мешечке, а в окружающем бульоне можно было обнаружить присутствие бактериофага. Wallmann думает, что это возможно объяснить только предположением, что бактериофаги проходят через коллодийные перепонки.

Идя далее этим путем, d. Н. установил и свойства культур бактериофага. Надо заметить, что как самим d. Pégelle'ем, так и другими исследователями были получены и изолированы бактериофаги для целого ряда бактерий: дизентерии, тифа, паратифов, чумы людей, холеры кур, геморрагической септицемии рогатого скота, пчелиной моли, „фляшерии“ шелковичных червей. Безрезультатными оказались попытки получить бактериофагов против гонококков, палочек сибирской язвы, вибрионов холеры, вибрионов Мечникова (Bail).

Что касается вопроса о специфичности, то вначале d' Н. предполагал, что бактериофаги действуют только против определенной культуры бактерий, т. е. явление бактериофагии отличается строгой специфичностью. Однако это в дальнейшем не подтвердилось, и скоро

выяснилось, что один и тот же литический агент может действовать как на *b. Shiga*, так и на *b. coli*, и на тифозных и паратифозных бактерий. Культуры *Shiga* и *Hiss's* могут растворяться под влиянием *coli*-бактериофага иногда даже лучше, чем сама кишечная палочка. Микроб *Flexner's* также оказался мало резистентным к *coli*-бактериофагу, а микроб *Strang's*, наоборот, обнаружил значительную устойчивость. Палочка сибирской язвы, вибрионы и гонококки вовсе не растворялись *coli*-бактериофагом. Д' Н. сам наблюдал, что при слабых и средних переболеваниях брюшным тифом и паратифами действие бактериофага распространяется на бактерий всей группы *coli-typhus*. Наблюдения эти были подтверждены работами *Debré* и *Haeghebaert*, которые выделяли *Shiga*-бактериофагов при недизентерийных инфекциях кишечника и даже больше того—нашли бактериофагов, растворяющих одновременно культуру *Shiga* и микробов всей группы *coli-typhus* у больных, вовсе не болевших кишечной инфекцией. Далее, *Bail* показал, что *faeces*-фильтраты реконвалесцентов-дизентериков иногда обнаруживают явную гетероспецифичность, оставляя без изменения культуру *Shiga* и действуя литически на кишечную палочку, палочки тифа и паратифов.

Как мы увидим, к бактериофагу посчастливилось получить антибактериофагическую, нейтрализующую сыворотку; однако и при помощи этой специфической сыворотки не удастся подтвердить строгой специфичности бактериофагов, так как ею нейтрализуется не только свой антиген, применявшийся для иммунизации, но и все другие бактериолизаты (*Maisin*, *Otto* и *Münter*). Таким образом специфичность бактериофагов—далеко не строгая, а колеблется в довольно широких границах. Правда, здесь оказывают значительное влияние и самые условия жизни бактериофагов. Так, *Maisin* показал, что литическую способность бактериофага действовать на определенный вид микроба можно повысить путем продолжительного воздействия на этот вид бактерий, причем вместе с усилением своего прямого действия на опытного микроба бактериофаг обычно теряет литическую способность по отношению к другим микробам, которых прежде легко растворял.

По работам д' Н. в исключительно тяжелых случаях заболеваний специфичность действия бактериофагов постепенно возрастает и, наконец, достигает такой строгости, что полученные бактериофаги растворяют только те штаммы возбудителя болезни, которые выделены от самого больного (аутокультуры), на тех же бактерий, которые получены от других больных, или на коллекционные культуры не оказывает действия. Повидимому, под влиянием жизни в больном организме, или при проведении через свежие культуры, бактериофаги могут сильно менять свои свойства как в смысле ядовитости, так и в смысле специфичности.

Бактерицидная способность бактериофагов по отношению к культурам очень велика: она во много раз превосходит ядовитость самых сильных *antiseptica*. Так, напр., одна миллиардная часть кб. см. бактериолизата, прибавленная к 100 кубикам бактериальной эмульсии „нормальной концентрации“, через несколько часов убивает всех бактерий. Прибавленная для этой же цели сулема, чтобы вызвать тот

же эффект, должна быть применена по меньшей мере в 10.000 раз большем количестве.

Относительно единства *virus'a*, т. е. имеем-ли мы во всех случаях один и тот же бактериофаг с разносторонним действием, или существует несколько различных бактериофагов, d' Н. высказывается в том смысле, что это—все один и тот же *bacteriophagum intestinale*, и в доказательство своего взгляда приводит следующее соображение: бактериофаг заведомо дизентерийного происхождения при продолжительной пассажировке через культуры *Shiga*, к которым одновременно прибавляются палочки тифа и паратифа, приобретает энергичное литическое действие на тифозные и паратифозные культуры. D' Н. полагает также, что бактериофаги в некоторых случаях могут вступать в симбиоз с други бактериями.

Целым рядом исследователей было установлено, что, если про-зрачный бактериолизат оставить в термостате, то через 1—2 суток он может снова помутнеть вследствие размножения в нем микробов. Отдельные экземпляры культуры оказываются резистентными к действию бактериофагов и дают новую культуру. Такая культура получила название „вторичной культуры“ или „резистентной расы“. Эта культура от нормальной отличается рядом признаков как морфологического, так и физического характера: 1) она резистентна к действию бактериофагов, 2) не поддается действию специфических агглютининов, 3) имеет своеобразный рост только на дне пробирки, 4) под микроскопом представляется в уродливых формах различной величины (от 0,5 до 10 μ) и вида (сферические, вытянутые, раздутые), 5) фильтраты вторичной культуры сами действуют литически на нормальную культуру, 6) вторичные культуры, как показал *Elia va* и *Razerski* на культурах *Shiga*, проявляют тенденцию к возвращению к норме, как в смысле внешних форм, так и в смысле физиологических свойств.

Надо заметить, что „вторичные культуры“ являются большой редкостью: так, из 100 пробирок, зараженных при одинаковых условиях, они развиваются только в 1—2*).

Помимо этих вторичных культур наблюдаются некоторые разновидности бактерий с явными литическими свойствами по отношению к своим нормальным культурам. По d' Н. все эти разновидности и вторичные культуры поражены *bacteriophag'm intestinale*, который в данном случае вошел с ними в симбиоз.

Необходимо оговориться, что взгляд d' Н. как на единство *virus'a*, так и на симбиоз с бактериальными культурами разделяется далеко не всеми исследователями.

*) D' Н. делает такой расчет: если из 100 пробирок, из которых в каждой с умыслом помещены 2,5 миллиарда палочек, разовьется культура только в 1—2, то, следовательно, в 98 пробирках не было ни одной резистентной особи. Приходится предположить, что в остальных двух пробирках могло быть только 1—5 экземпляров стойких бактерий.—иначе пришлось-бы сделать невероятное предположение, что все устойчивые бактерии сосредоточились именно в этих двух пробирках. А если это так, то на 250 миллиардов нормальных бактерий приходится не более 5 экземпляров резистентных.

Virus бактериофага, как уже упоминалось, отличается громадной жизнеспособностью. Он может культивироваться *in vitro* за счет соответствующих микробных культур безгранично-долгое время. Тем не менее по отношению к внешним воздействиям химического и физического характера он как будто не проявляет большой резистентности.

Существование virus-бактериофага не ограничивается дизентерийными больными, но, несомненно, встречается и при других кишечных заболеваниях, и не так редко. О частоте таких находжений бактериофагов в фекальных массах человека можно судить по данным Debré и Haguenau, которые из 81 пробы (от 63 чел.) получили лизогенные фильтраты в 10 случаях. Сам d'H., заражая крыс *per os* культурой *b. typhi murium*, мог обнаружить соответственного бактериофага между 4-м и 6-м днями в крови животных. Otto и Münter также находили в крови бактериофагов после подкожной инъекции faeces-фильтратов. Далее, d'H. установил, что бактериофаги встречаются не только при кишечных заболеваниях людей и животных, но и при чисто-геморрагических заболеваниях, напр., при геморрагической септицемии рогастого скота, а равно при заболеваниях с локализацией в лимфатических железах, как это имеет место при бубонной чуме. Dumas выделил бактериофагов из кишечника здоровых людей и морских свинок. Кроме того, ему удалось обнаружить Shiga- и coli- бактериофагов в земле, в водопроводной воде, в воде реки Сены и т. д. Вообще, распространение бактериофагов в природе является, повидимому, повсеместным и очень широким.

Бактериофаг представляет собою антиген, который от обычных бактериальных антигенов отличается только количественно. От кроликов без особых затруднений удастся получить специфическую антибактериофаговую сыворотку (по другим авторам — антилитическую). Интересно, что бактерии, зараженные бактериофагом, дают подобного же рода сыворотку.

Изучая вопрос о действии virus-бактериофага на животных и на людях, d'H. установил, что в начале выздоровления почти у всех больных можно изолировать активного бактериофага против возбудителя болезни, но этого никогда не удастся сделать у тех больных, которые погибли от данной инфекции. Наоборот, инфекционное заболевание прекращается, если все восприимчивые к заболеванию индивиды инфицируются активным бактериофагом. Эти наблюдения дают ему основание предполагать что отсутствие или гибель бактериофагов обуславливает собою торжество инфекции и смерть организма. Бактериофагия, таким образом, играет громадную роль в эпидемиях и эпизоотиях. Бактериофаги Debré и Haguenau, выделенные в самый разгар брюшного тифа, не растворяли культуры Eberth'a, хотя хорошо растворяли других микробов тифозно-кишечной группы. У грудных детей, вскармливаемых как естественным, так и искусственным путем, не удалось найти бактериофагов. С другой стороны d'H. выделил специфического бактериофага у оставшихся в живых буйволов во время эпизоотии геморрагической септицемии рогастого скота в Кохинхине,

тогда как в здоровой местности получить соответствующего бактериофага почти не удавалось. В местности, где был маленький очаг *pestis orientalis*, d'Н. из faeces крыс выделил бактериофага человеческой чумы.

D'Н. применял различные бактериолизаты с терапевтической целью и нашел, что они обладают и лечебными, и предохранительными свойствами. Так как на литический агент он смотрит, как на живой *virus*, то с его точки зрения получаемый иммунитет есть лишь перевес бактериофага в борьбе его с инфекцией. Такому иммунитету он дал особое название—„заразного“. Таким образом он применил прививки 1) против куриной холеры. В 25 птичьих хозяйствах Франции свирепствовала *cholera gallinarum*. В течение 2 недель пало до 25% птиц. 600 птиц получили по 1 кб. см. бактериолизата, а 1500—по 0,5 кб. см. той же культуры. Эпизоотия после прививок тотчас же прекратилась, тогда как в непривитых хозяйствах продолжала развиваться. Прививкой бактериолизата из 100 птиц, пораженных *cholera gallinarum*, удавалось спасти 90, если болезнь не достигала еще наивысшего развития. Далее, этот метод был применен им 2) против геморрагической септицемии рогатого скота. Опыты были произведены в Кохинхине на 100 молодых быках и буйволах. Ин'екция 0,25 кб. см. культуры бактериофагов переносилась без всяких осложнений и давала устойчивость против тысячекратной летальной дозы *b. bovisепticі*. Однократная прививка 0,04 кб. см. уже предохраняет животное на 5-е сутки от пятикратной летальной дозы, а на 60-е—от 50 кратной. После иммунизации кровь животного оказалась содержащею антитела, и 500 кб. см. этой крови, взятой от иммунизированного быка и введенной свежему животному, сообщали последнему сильный пассивный иммунитет. Затем 3) d'Н. советует пользоваться специфическим бактериолизатом для борьбы с человеческой чумой. Наконец, 4) применение бактериолизатов против Shig'овской культуры у животных и у людей дало блестящие результаты: 0,25 кб. см. бактериолизата даже в тяжелых случаях дизентерии через 36 часов приносили облегчение, причем в фекальных массах не удавалось обнаружить палочек *Shiga*. Ин'екции культуры бактериофагов не вызывали при этом никакой реакции со стороны организма—ни местной, ни общей, как у человека, так и у животных.

Обобщая все приведенные факты, d'Н. построил довольно стройную систему учения о бактериофагии, которая в коротких словах может быть выражена так: нормально в кишечнике позвоночных и даже беспозвоночных обитает особый ультрамикроскопический, проходящий чрез все фильтры, облигатный паразит,—*bacteriophageum intestinale d'Herelle'a*; живет он исключительно на счет живых бактерий, внедряясь в организмы которых, вызывает их разрушение и гибель, а сам, размножаясь и освобождаясь, вновь инфицирует свежих бактерий. Бактериофаг играет роль естественного защитника организма от кишечной инфекции. Этого, однако, мало,—выделяемые им литические энзимы оказывают чрезвычайное влияние на бактериальную субстанцию, растворяя ее и изменяя физико-химически. Организм всасывает эти бактериолизаты, в результате

чего получается раздражение клеток тканей и образование антител (антитоксинов). Вирулентность бактериофага по отношению к бактериям не остается постоянной: она может то повышаться, то понижаться. В свою очередь и резистентность микробов к действию бактериофагов может усиливаться и ослабевать.

Борьба между бактериофагами и патогенными микробами лежит в основе происхождения и развития инфекционных процессов, причем результат этой борьбы является моментом, определяющим исход инфекционной болезни. Бактериофагия, таким образом, имеет преимущественное и господствующее значение между всеми другими факторами иммунитета. Течение эпидемий это подтверждает: начало их характеризуется обычно прогрессирующим увеличением вирулентности возбудителя болезни; в разгаре болезни начинает превалировать вирулентность бактериофага. Вместе с фекальными массами выздоравливающих получается выделение и широкое распространение его. Эпидемия прекращается, как только все восприимчивые индивиды будут инфицированы активным бактериофагом.

d'Н. заключает отсюда, что можно вести очень успешную борьбу со многими инфекционными заболеваниями путем общей иммунизации населения втечении критического периода вирулентными бактериофагами. Сделать это тем более легко, что самый способ прививок не встречает никаких неудобств: культуры бактериофагов могут приниматься *per os* в каком угодно количестве и без всякого риска (Otto и Münter применяли бактериолизаты *per rectum*). Основываясь на приведенных выше экспериментальных опытах, d'Н. отмечает лечебное и профилактическое значение инъекций, поглощения или всасывания культур бактериофагов. Явления иммунитета одновременно идут при этом в 2 направлениях: с одной стороны создается антимикробный (гетерологический) иммунитет вследствие инфекции бактериофагом, с другой — органический (гомологический) иммунитет, как результат образования специфических автител, существование которых может быть обнаружено в сыворотке иммунизированных животных. С биологической точки зрения на феномен d'Н., по мнению его автора, можно смотреть, как на „патологию бактерий“, где бактериофаги несут роль микропаразитов.

Как ни стройна и ни проста теория d'Н., все же она далеко не всех удовлетворяет. Вокруг работ d'Н. идут горячие споры. Явились защитники и противники его идей. Одни из них без оговорок приняли взгляды автора, другие согласились с ним по существу, но в деталях разошлись и представляют себе морфологию бактериофага совершенно иной, третьи даже по существу не согласны с d'Н. и отрицают живую природу бактериофага.

Так, Salimbeni и Wallmann полагают, что литическое действие в феномене d'Н. вызывается, по всей вероятности, особым видом миксомицетов в стадии спорообразования. Salimbeni указывает, что в науке известны некоторые грибки, развивающиеся только в присутствии бактерий. Примером является *dictyoctellium microides* Pinod, который может жить лишь в присутствии *b. fluorescens*. К таким грибкам автор относит и бактериофага. По мнению Salimbeni последний, имея сложный цикл развития, в известный

период жизни образует чрезвычайно мелкие споры, проходящие через фильтр. Эти споры могут проростать лишь в присутствии бактерий Shiga, которые служат для них питательным материалом. Проростая, споры образуют протоплазматические массы, которые фагоцитируют культуру Shiga. В дальнейшем развитии наступает вакуолизация, дегенеративные процессы и споруляция. Salimbeni говорит, что на агаре иногда удается получить даже довольно крупные слизистые колонии (3—4 mm), почему он и дает бактериофагу свое название: *myxomycetes shysophagus*. Другим авторам, однако, не удалось подтвердить наблюдения Salimbeni, и потому гипотеза его не пользуется распространением.

Согласно воззрениям Bail'a и Gildmeister'a в феномене d'H. играют роль не специальные ультрамикроскопические микробы, а особые разновидности уже известных нам бактерий, образующиеся под влиянием защитительных сил организма. По мнению Bail'a из бактерий, путем особого расщепления, вызванного действием защитительных свойств клеточных элементов, происходят жизнеспособные и способные к питанию и размножению бактериальные частицы, или, как он их называет,—осколки (Splitter). Эти Splitter, благодаря своим ультрамикроскопическим размерам, могут проходить через фильтры Berkefeld'a. Будучи прибавлены к свежей культуре, они разрушают ее, но разрушают особым образом: „осколки“ в состоянии отнимать от нормальных бактерий все то, что им необходимо для того, чтобы самим вернуться к норме и стать цельными бактериями; благодаря этому, они свежие и цельные бактерии стремятся обратить в себеподобные Splitter. Обратное превращение „осколков“ в нормальные бактерии, по мнению автора, возможно, но только для этого требуются особые, еще неизвестные нам, условия. Приведенный взгляд Bail'a касается вообще происхождения невидимых фильтрующихся virus'ов. Такую же роль, напр., этот автор приписывает *b. suispestifer* при свиной чуме.

Rimrau добавляет к теории Bail'a свои наблюдения, по которым продукты распада бактерий неспецифичны, и фильтраты выносят высушивание в эксикаторе, не теряя своих разрушительных свойств. Теория Bail'a многие факты объясняет очень удачно, но страдает отвлеченным характером и бездоказательностью.

Описанный d'H. под именем бактериофага литический агент, по Gildmeister'u, может быть обнаружен в особых видоизмененных бактериальных колониях, изученных автором и названных им „дефективными колониями“—*Flatterformen*. В 1916—1917 гг. Gildmeister, при посевах штрихами на пластинчатых культурах *faeces* тифозных и дизентерийных реконвалесцентов, а также старых культур *b. coli*, получил различные формы колоний, которые представляли отклонения от нормы вследствие непостоянства в образовании внешних форм и их изменчивости при дальнейшем культивировании. Среди этих „дефективных“ колоний Gildmeister различает 3 типа отступлений: главные формы, второстепенные и промежуточные. Первые характеризуются тем, что при посевах *faeces* образуют слизистые колонии неправильной формы по краю; в одном или нескольких местах, с ущербом различной величины; при куль-

тивировании главных форм получают колонии нормальные, второстепенные и промежуточные. Второстепенные формы характеризуются мельчайшими, нежными колониями, слегка приподнятыми, различной формы, нередко сливающимися, с матовым блеском, плотно прикрепленными к поверхности среды. Наконец, промежуточные формы носят признаки главных и второстепенных форм, причем второстепенные формы здесь прилегают к главной на подобие „шпоры“ или отростка. При микроскопическом исследовании бактерии отличаются от нормальных лишь несколько большей длиной и наклоном к образованию нитей.

Такие же *Flatterformen* Gildmeister обнаружил и в культурах, полученных из бактериолизатов d'H. При отщеплении из дефективных форм нормальных колоний, последние оказались резистентными к растворению. В дефективных формах колоний удалось открыть литический агент, действие которого, по наблюдениям Gildmeister'a, — неспецифическое, и лизис происходит не всегда. При слабом действии вместо растворения наблюдается лишь задержка роста и образование инволюционных форм.

В дополнение к работам Baiß'a и Gildmeister'a можно еще привести немецкие работы, указывающие на чрезвычайно быстрое изменение биологических свойств бактерий в организме животных. Morgenroth показал, что мышь, инфицированная слабо-вирулентной культурой стрептококка, уже через несколько часов после инъекции делается иммунной к во много раз более, чем смертельной, дозе вирулентной разводки стрептококков. Но вирулентные стрептококки не погибают здесь, а превращаются в авирулентные, которые от вирулентных отличаются своим ростом на искусственных средах, и которые уже более не в состоянии инфицировать мышь.

Особенного внимания заслуживают, в данной области, крайне интересные и оригинальные работы Bordet и его школы. Bordet и Cinca экспериментально получили литический агент со свойствами бактериофага при таких условиях, когда не могло быть и речи о присутствии особого микроба в виде бактериофага. Методика этих авторов в двух словах была такова: нормальным морским свинкам вводится в полость живота через каждые 4—5 дней по $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{1}$ петле культуры *b. coli*. Через 1—2 дня после последней инъекции собирается экссудат из брюшной полости. Экссудат этот смешивают с 3—4 объемами бульона и оставляют до следующего дня, когда нагревают $\frac{1}{2}$ часа при 58°C, затем смешивают эту смесь еще с 2—3 объемами бульона, прибавляют 1 каплю свежей культуры *b. coli* и ставят в термостат при 37°C. Сначала культура начинает расти, но через несколько часов просветляется и растворяется. Она оставляется на несколько дней при комнатной температуре, после чего еще раз нагревается при 58°C в течение $\frac{1}{2}$ часа. Полученный бактериолизат обладает всеми свойствами бактериофага d'Hérelle'я и действует литически как против *b. coli*, так и против всей группы *coli-typhus*. Его можно фильтровать через свечи Chamberland'a, после чего фильтрат не теряет литических свойств. Нагревание до 60°—65°C не разрушает литического агента,

который сохраняется, пока остается в соприкосновении с живыми микробами, но в стерильном бульоне теряет способность растворять бактерий. Прибавление его к питательной среде делает последнюю непригодной более для культуры. Бактериолизат можно перевивать любое число раз.

Bordet показал, что культура *b. coli*, взвешенная в нагретой сыворотке, погибает так же, как и в бульоне. Опыт удается и *in vivo*. Смесь некоторого количества бактериолизата и смертельной дозы культуры *b. coli*, введенная в брюшную полость, не вызывает гибели морской свинки. С другой стороны и культура *b. coli* ведет себя, как культура *Shiga*. Она не вся погибает под влиянием *coli*-фильтрата, а частью остается в живых и дает вторичную культуру, которая отличается двумя особенностями: она обладает резистентностью к литическому агенту и сама имеет резко выраженные лизогенные свойства.

Bordet и Cinca из старой лизогенной культуры, которая 8 дней была в термостате и 22 дня—при комнатной температуре, получили ряд разновидностей *b. coli* (*Colivariante*), которые представляют собою переходные расы от типичной лизогенной культуры к нормальной. Здесь можно было наблюдать расы: 1) резистентную, но нелизогенную, 2) лизогенную, но не вполне резистентную и 3) нерезистентную и нелизогенную. Особенно тщательные работы в этом направлении произвел Gratia, который наряду с резистентными расами получил другую расу, крайне чувствительную к литическому агенту.

Таким образом школа Bordet еще расширила фактический материал в учении о феномене d'H. Иммунизируя свинок и кроликов, Bordet и Cinca добыли от них сыворотку, обладавшую литическими свойствами. 12 капель такой сыворотки (нагретой при 58°C), прибавленной к пробирке с бульоном, куда была посеяна свежая культура *b. coli*, останавливали развитие культуры. Если продолжать иммунизацию кроликов в течение нескольких месяцев, то можно получить антилитическую (анти-бактериофаговую) сыворотку. Bordet и Cinca получили сыворотку, которая была в состоянии нейтрализовать 10-кратное количество антигена. В качестве прививного материала для приготовления сыворотки можно пользоваться как бактериолизатом, так и лизогенными расами *b. coli*.

Сыворотки, полученные после подготовки кроликов нормальными культурами, бактериолизатами или лизогенной расой *b. coli*, обладали различными свойствами: одна давала преципитат с литическими фильтраатами и агглютинацию с *b. coli*, другая—давала преципитат с литическими фильтраатами, агглютинировала *b. coli* и нейтрализовала литическое начало, третья—давала преципитат с литическими фильтраатами и нейтрализовала литическое начало. Под влиянием антилитической сыворотки варианты возвращаются к нормальному типу *b. coli*.

Основываясь на своих опытах, Bordet и Cinca высказали взгляд, что нет никакой нужды предполагать существование ультрамикробов-бактериофагов. Они считают этот процесс за явление вариации бактерий, происходящее под влиянием лейкоцитов орга-

низма. По учению Bordet, в каждой клетке, в том числе и бактериальной, имеется стремление как к созидательной функции и пластической работе, так и к разрушительной функции, к аутолизу. При нормальных условиях между этими противоположными действиями существует известное подвижное равновесие, обеспечивающее гармонию. Под влиянием некоторого активного начала происходит нарушение этого равновесия, и нормальная культура *b. coli* превращается в легко аутолизирующуюся разновидность. Судя по тому, что для растворения нормальной культуры довольно ничтожного количества бактериолизата, самопроизвольно потери равновесия обычно не происходит, — иначе мы постоянно наблюдали-бы спонтанное растворение нормальной культуры *b. coli*. Такое нарушение равновесия происходит лишь при соприкосновении микробов с лейкоцитами. Под влиянием лейкоцитов кишечные палочки погибают, причем из них образуются ядовитые для них же самих продукты распада. Если эти продукты прибавить к свежей культуре *b. coli*, то она в свою очередь погибает с образованием таких же ядовитых продуктов и т. д. Т. о. в животном организме под влиянием лейкоцитов из бактерий, при их распаде, образуется то активное начало, которое сообщает следующим культурам наследственное стремление к распаду с образованием ядовитых продуктов. Образуются новые расы бактерий (разновидности) с наследственной способностью к саморазрушению, к аутолизу. В faeces дизентериков всегда имеются лейкоциты, которые оказывают специфическое влияние на культуры Shiga, и этим объясняется феномен d'Hérelle'я. Повидимому, толчком к образованию разновидностей могут служить не только лейкоцитарные влияния, но и другие раздражители еще неизвестной природы.

Учение Bordet и Cincsa сильно подрывает взгляд d'Н. В качестве аргументов против существования автономного микроорганизма они приводят ряд соображений: 1) экспериментальное получение литического агента, 2) обнаружение литических начал в вариантах, 3) опыты с иммунной антилитической сывороткой, посредством которой, по расчету этих авторов, микроб не мог-бы быть уничтожен без остатка.

Все приведенные доводы d'Н., однако, не считает для себя убедительными и возражает, что только живым *virus*'ом можно объяснить некоторые явления, напр., тот факт, что число негативных колоний не зависит от густоты бактериальной взвеси, а исключительно от количества прибавленного бактериофага. Повторив, затем, в сотрудничестве с Eliava, опыты Bordet с иммунной антилитической сывороткой, d'Н. нашел, что последняя вовсе не уничтожает литического начала, как думали Bordet и Cincsa, а только временно парализует его действие. Если сделать смесь из бактерий, бактериолизата и антилитической сыворотки и оставить при температуре 37°C, то через 2 суток наступает растворение бактерий. Кроме того d'Н. и Eliava показали, что антибактериофаговая сыворотка повышает чувствительность организма как к токсинам, так и к самим микробам. Авторы считают совершенно бесполезным лечение дизентериков антилитической сывороткой, как это предлагали некоторые исследователи (Kabeschima).

В защиту взглядов Bordet необходимо указать, что основное его положение об искусственном получении литического агента в условиях отсутствия бактериофага (в гнойном экссудате, в старых культурах) d'H. не опровергнуто и не объяснено.

Не только Bordet и Cinca, но и другие исследователи сравнивают живую природу бактериофага. Kabeschima объясняет явление бактериофагии действием особого фермента-катализатора, который появляется в организме людей и животных, как продукт распада лейкоцитов или, может быть, как секрет особых желез кишечника при поражении инфекцией. Фермент этот он называет „ферментом микробного иммунитета“. В физико-химическом отношении он играет роль активатора проэнзима, который всегда имеется в бактериальной клетке, и который, при активировании, переходит в аутолитический фермент. Указанный процесс, раз начавшись, продолжается затем спонтанно, почему бактериолизат одной культуры является катализатором для другой.

В своих выводах Kabeschima опирается на свои опыты, результаты которых, кстати, во многом расходятся с опытами d'H. В качестве главных аргументов в пользу своей гипотезы этим автором выдвигаются: 1) литическое действие бактериолизатов в минимальных количествах; 2) физические свойства фильтратов действующего начала, — устойчивость к t^0 до 70°C , неспособность выпадать в осадок при центрифугировании, активность и при комнатной температуре, продолжительность действия (4 года и более); 3) безвредность для литического агента хлороформа, толуола, алкоголя, фенола и др. химических веществ, которые обычно разрушают живые клетки; 4) неспособность размножаться ни на одной из искусственных сред и возможность действия в присутствии бактерий (субстрата); 5) отсутствие количественной разницы в силе действия в свежем бактериолизате и простоявшем несколько часов, когда, по расчету, количество бактериофагов должно было-бы заметно увеличиться; наконец, 6) искусственное получение из бактериолизатов активного начала путем осаждения его ацетоном или последовательным извлечением эфиром и алкоголем. В пользу ферментной теории говорят и опыты Otto и Munteg'a, которым удалось получить литический агент без содействия живого организма, а именно, они добыли из старых бактериальных культур более 17 высоко-активных литических фильтратов.

D'Hérelle не оставил без возражения доводов Kabeschima. Между прочем он указал, что выпадение активного начала при обработке его ацетоном или алкоголем не служит еще препятствием для принятия идеи о живой натуре бактериофага: многие культуры (напр. *b. subtilis*) могут быть также осаждены без потери их жизнедеятельности. С влиянием химических веществ d'H. несогласен, так как, по опытам его школы, вещества, не влияющие на растворимые ферменты, как хлороформ, глицерин, 1% солянокислый хинин и др., парализуют действие бактериофага. Самыми серьезными возражениями против теории d'H. обычно считают 1) то, что безграничная перевиваемость бактериофага не согласуется с теорией катализаторов: последние должны были-бы истощиться при постоянных перевивках и разбавлениях; 2) растворенный фермент равномерно распределился

бы по поверхности питательной среды, а не давал-бы отдельных „отрицательных“ колоний.

Вот в каком, еще не определившемся, состоянии находится в настоящее время вопрос о натуре бактериофага. Из столкновения взглядов, говорят, рождаются истины. Может быть, дальнейшие споры и опыты и осветят действительно эти загадочные явления. Пока же всякий человек, причастный к науке, невольно стремится принять участие в этих спорных вопросах. Вполне понятно поэтому, что и каждый из нас принимает ту или иную точку зрения не в силу своего прямого убеждения или знания, а просто в силу своей склонности к известному мирозерцанию.

Автор настоящего обзора полагает, что в настоящее время накопилось достаточное количество материала, чтобы решить основной вопрос, представляет-ли собой бактериофаг живое существо (*virus*), или является ферментом. Все остальные предположения отпадают, так как и новые бактериальные разновидности в духе *Bordet* или *Gildmeister's* могут трактоваться, как изменения рас под влиянием активного начала, которое парализует антагонистов в ферментной системе (антитоксинэв) или активизирует проферменты. Ведь самый процесс растворения бактерий мы не можем себе представить иначе, как в виде сложной коллоидной реакции с увеличением дисперсности частиц до истинных растворов. Всякий белок, как мы знаем, может распадаться только под влиянием сильных химических реагентов (кислот, щелочей), высокой температуры и пр., в организме же он распадается под действием каталитических (ферментных) процессов протеолиза, аутолиза. Организованный белок в этом отношении ведет себя еще сложнее.

Признание новых, наследственно измененных, рас встречает себе препятствие в сложности понятий наследственной передачи. С биологической точки зрения очень интересно отметить любопытное явление, что бактериолизаты микробов, полученные от погибшего организма (агрессины), содействуют соответственной инфекции, тогда как бактериолизаты микробов выздоровевшего организма (бактериофаг *d'Hérelle's*), наоборот, препятствуют инфекции. Повидимому, под влиянием больного организма меняются биологические свойства микрорганов.

Теория *d'H.* вызывает еще более сложные допущения, которые в жизни сталкиваются с явно противоречащими им наблюдениями, как, напр., получение бактериофагов без участия живого организма (*Otto, Münter* и др.). Остается только склониться в сторону признания ферментной природы процесса. Действительно, еще старые исследования, которые приводились раньше, подтверждают существование различных веществ с характером ферментов, в различных аутолизатах, загрязненных водах, старых культурах и т. д. Основные возражения, сделанные против ферментной теории, несколько ее не подрывают, бесконечная перевиваемость активного начала не должна, напр., обязательно вести к истощению действия фермента и т. д. Количество энзимов и скорость реакции не имеют строгого параллелизма. *Chittenden* и *Ely* показали, что процесс может приобретать возрастающую скорость без всякого добавления нового

количества фермента. Кроме того при некоторых условиях наблюдается самопроизвольное активирование ферментов. *Waillard* и *Roix* также наблюдали в области иммунитета подобные явления: если, напр., у животного, иммунизированного столбнячным токсином (не бактериями), удалить всю кровь соответственно вычисленному объему, то содержание антител нарастает без введения нового антигена и постепенно достигает прежнего титра; таким образом увеличение силы действия бактериофага не требует обязательно признания живой природы возбудителя процесса.

Процессы ферментации сами еще недостаточно изучены, но несомненно одно, — что во многих случаях разбираемый процесс, раз начавшись, идет до конца, как это бывает при взрыве пороха от одной искры.

По исследованиям *Abderhalden*'а сыворотка беременных содержит в себе *Abwehrferment*'ы по отношению к плаценте; последняя, будучи внесена в сыворотку беременных, переваривается этими ферментами, образуя альбумозы и пептоны, которые можно уловить путем диализа и химических реакций. Однако *Waghlan* отмечает, что при переваривании антигена в реакции *Abderhalden*'а количество азота увеличивается. Отсюда он полагает, что здесь происходит не переваривание антигена, а адсорбция антигеном антитрипсина сыворотки, благодаря чему существующая во всякой крови протеаза переваривает самую сыворотку. Это можно доказать тем, что достаточно внести в сыворотку антиген на время, а затем вынуть, — и все равно сыворотка будет переваривать самое себя. Мне кажется, что я нисколько не ошибусь, если скажу, что часть такой сыворотки, будучи внесена в свежую сыворотку, вызовет аутолиз этой последней, а часть аутолизата этой сыворотки в свою очередь вызовет аутолиз новой и т. д., — словом, феномен *d'H.* при этом повторится. Этот опыт я рассчитываю в самое ближайшее время провести в своей лаборатории, а потому работы эти оставляю за собой.

Что касается ультра-микроскопических наблюдений *d'H.*, то и они не вносят ничего нового. *Russeau* подобную картину видел и описал при ферментных процессах. Явление негативных колоний *d'H.* также может быть объяснено и с точки зрения ферментной теории: во-первых, если предположить, что фермент в среде распределен равномерно в виде раствора, то культура бактерий может сама иметь более или менее концентрированные участки, где процесс и может сосредоточиться в первую голову, а во-вторых, нам совершенно неизвестно, имеется ли здесь растворимый фермент, или только энзим, который связан с телом бактерий и, как всякое эндотело, требует еще дополнительных процессов для своего освобождения. При этих условиях негативные колонии находят себе объяснение как в смысле возникновения, так и в смысле пропорциональности колоний и количества бактериолизатов.

Указания на влияние хлороформа, хинина, фтористого натрия и пр. на бактериофага тоже несущественны. Если мы имеем фермент несвободным, а тесно связанным с липоидами или белками, то он естественно ведет себя, как липоидное или белковое тело, напр.,

при свертывании белков он может быть связан с ними необратимым путем. С другой стороны многие катализаторы (органические и неорганические) очень чувствительны к действию обычных химических веществ. Известно, напр., что самое ничтожное количество синильной кислоты (1:20.000.000) останавливает разложение H_2O_2 под влиянием коллоидной платины, причем заболевшая платина может быть излечена. Поэтому количественное влияние как положительных, так и отрицательных катализаторов также не требует обязательного признания живой природы.

Заканчивая свой обзор, я еще раз хочу указать на широкие перспективы, какие открывает нам изучение феномена d'Hérelle'я. Биолог, помимо интереса к самому явлению бактериофагии, может быть, найдет в нем новое освещение для целого ряда вопросов, каковы: 1) происхождение мутаций у бактерий, 2) естественный отбор микробных рас, 3) возникновение стойких, чувствительных или лизогенных разновидностей, 4) дифференцирование и распознавание близко стоящих видов бактерий, 5) течение некоторых процессов иммунитета и т. д. Клиницист в связи с новыми данными относительно явления d'Hérelle'я подойдет к разъяснению многих проблем, напр.: 1) проблемы возникновения и угасания эпидемий и эпизоотий, 2) проблемы бациллоносительства, 3) новых принципов в вакцинации, серологии и серодиагностике, 4) предсказания и профилактики многих болезней, 5) применения в широком масштабе общегигиенических мероприятий.

Словом, общий принцип остается здесь в своей силе: раз дан толчек.—будет и движение!

ЛИТЕРАТУРА.

- Rimpa u. Münch. med. Woch., 1921, № 51.—K abeshima. Comp. rendus de la Soc. de Biolog., 83.—Salimbeni. Ib., 83.—Bordet et Cinca. Ib., 83—84.—Gildmeister. Berlin. kl. Woch., 1921.—D'Hérelle. Comp. rendus de la Soc. de Biolog., t. 82, 83, 84.—D'Hérelle et Eliava. Ib., t. 84.—Maisin. Ib., t. 84.—Gratia. Ib., t. 84.—Розенталь. Врач. Об., 1921, №№ 3—4.—Барыкин. Москов. Журнал, 1922, № 3—4.—Ряд рефератов в Архиве Научной и Практической Ветеринарии, 1923, № 1, и Научном Обозрении, 1922, № 1.—Burnet. Микробы и токсины, 1912.—Doerr und Grüninger. Schweiz. med. Woch., 1922, № 31.

Рефераты.

а) Внутренняя медицина.

Протеиновая терапия язвы желудка. Благоприятные результаты лечения язвы желудка и duodeni парэнтеральным введением белка, полученные Pribram'ом, опубликовавшим 77 случаев, леченных новопротином (кристаллическим препаратом растительного