

На основании этих выводов мы берем на себя смелость утверждать, что 5) вопреки гипотезе Gley'a адреналин не есть продукт отброса метаболизма клеток мякотного вещества надпочечных желез, не имеющий никакого физиологического значения в организме. Это вещество есть гормон, мобилизатор сахара из клеток и тканей, имеющий колоссальное значение в экономике жизни.

Литература: 1) Abelous et Langlois. Цит. по Gui Laroché. Опотерация, 1928.—2) Artundo. Цит. по Bericht f. d. ges. Phys. Bd. 44. Cpt. rend. d. séan. de biol., 1927, 97.—3) Bang. Zeitschr. f. biol. Chemie. Bd., 68, 1915.—4) Bernard. Vorles. ü. Diabetes, 1878.—5) Biedl. Innere Sekretion. Berlin, 1913.—6) Bierry et Malloizel. Cpt. rend. de séan de biol., 1908, 65.—7) Blum. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71.—8) Boeggild. Cpt. rend. d. séan. d. biol., 1923, 88.—9) Böhm. Цит. по Блиновой.—10) Блинова. Жур. эксп. мед., 1923, Т. 2.—11) Cannon a. de la Paz. Amer. journ. of phys. 1911, 28.—12) Cannon a. Wright. Ibid. 1911, 29.—13) Cannon a. Hoskins. Ibid. 1911, 29.—14) Freund и Marschand. Цит. по Wail'ю. Внутренняя секреция, 1925.—15) Фридман, Кабанов, Соколов, Пчелина, Иорданский. Цит. по Разенкову.—16) Frowein. Biochem. Zeitschr., 1923, Bd. 134.—17) Gley. Rev. de med. 1923, 40.—18) Gley et Quinquaud. Cpt. rend. d. séan. d. biol., 1924, 91, 1925, 92; 1923, 88; 1922, 62.—19) Gotrelet. Ibid. 1923, 88.—20) Hirsch u. Reinbach. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 87, 1917. 21) Hoffmann. Цит. по Блиновой.—22) Houssay, Löwy et Molinelli. Cpt. rend. de séan. de biol., 1924, 90.—23) Kahn. Pflüg. Arch. Bd. 140, 1911; Bd. 147, 1912; Bd. 212, 1926.—24) Kahn u. Müntzer. Ibid. Bd. 217, 1927.—25) Kodam a. Цит. по Berichte f. d. ges. Physiol. XXII, 1924; XXIX, 1925; XXXI, 1926. 26) Kohn. Prager med. Woch., 1898, 1900; 1902, 1903. Arch. f. mikr. Anat. 56, 1900; 62, 1903.—27) Крылова. Печатается в Учен. зап. Казан. ун.—28) Landau. Цит. по Biedl'ю.—29) Maranon. D. med. Woch. Bd. 45, 1919.—30) Mayer. Cpt. rend. d. séan. de biol. 1906, 1908.—31) Нобекур. Внутренняя секреция. 1927.—32) Oliver u. Schaefer. Journ. of phys. 1895.—33) Porges. Berlin. klin. Woch. 1908; Ztbl. f. kl. Med. 1909, 1910.—34) Разенков. Условия и механизм вазомоторных свойств крови, 1927.—35) Rogoff a. Dominguez. Amer. jour. of phys. 1927, 83.—36) Roncato. Arch. ital. de biol., 1927, 78.—37) Зимницкий и Затворницкая. Печат. в Учен. зап. Казан. ун.—38) Соколов. Печатается в жур. Экспер. биол. и мед. № 29-30. 1929.—39) Stewart a. Rogoff. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 20, 1922; Journ. of pharm. a. exp. therapeut. 19, 1922; Amer. journ. of phys. 62, 1922; 65, 1923; 85, 1928; 69, 1924.—40) Szimowicz. Pflügers Archiv. 64, 1896.—41) Tournade et Chabrol. Cpt. rend. de séan. de biol. 88, 1923; 92, 1925; 98, 1927. Arch. intern. de physiol. 29, 1927.—42) Vincent. Внутренняя секреция.—43) Wislocki a. Crowe. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 33, 1922. 44) Чебоксаров. Дисс. Казань, 1910.

Из Микробиологического института Татнаркомздрава и кафедры Микробиологии Казанского государственн. университета.

Опыты иммунизации человека против возвратного тифа.

Проф. В. М. Аристовского и д-ра А. Б. Вайнштейна.

II сообщение.

В нашем предыдущем сообщении (Каз. мед. журн. 1929 г. № 1) мы показали, что путем подкожной вакцинации человека убитыми нагреванием при 60° культурами исходной расы нашего штамма спирохэт Obermeier'a удается сообщить организму иммунитет по отношению к последующему искусственному заражению живой культурой той же

расы спирохэт. Иммуитет этот, возникающий параллельно с образованием специфических спирохэтолизиннов, строго ограничен той расой, которая применена для вакцинации, и не предохраняет человека от заболевания при последующем заражении его культурами рецидивных рас того же штамма спирохэт. Наши попытки сообщить аналогичным путем, т. е. вакцинацией человека убитыми культурами рецидивной расы, состояние иммуитета к спирохэтам этой расы кончились неудачей: в этом случае, в противоположность тому, что достигается в опытах вакцинации к исходной расе, мы не наблюдали ни образования лизиннов к спирохэтам рецидивной расы, ни состояния резистентности при последующем заражении.

Отсюда мы сделали заключение, что антигенные свойства исходной и рецидивных рас ясно отличаются между собой в смысле термостабильности, по крайней мере в том отношении, что спирохэты исходной расы не теряют своих иммунизирующих (в опытах на человеке) свойств при нагревании при 60°, тогда как спирохэты рецидивной расы оказываются в подобных опытах термолабильными. Перед нами встала таким образом задача применить для вакцинации человека к спирохэтам рецидивной расы вакцину, приготовленную путем воздействия на культуру более нежными приемами, чем нагревание при 60°. Исходя из экспериментальных наблюдений Reiter'a, о которых говорилось в первом сообщении, мы решили испытать на человеке иммунизирующие свойства естественно отмерших в силу старости и отчасти лизировавшихся культур.

Наши культуры спирохэт Obermeier'a, как правило, достигают maximum'a своего развития через 48 часов и, начиная уже с 3-го дня пребывания пробирок в термостате, обнаруживают ясные признаки обратного развития, когда наряду с уменьшением количества спирохэт (вследствие их частичного лизиса) появляются неподвижные спирохэты и дегенеративные формы. Обычно уже в ближайшие дни, в особенности если культуры сохраняются в термостате, подвижные экземпляры спирохэт исчезают совершенно, а культуры недельного возраста лишаются своей инфекционности, содержа лишь очень редкие неподвижные экземпляры сохранивших в большей или меньшей степени свою форму спирохэт. Вот на такие-то культуры мы и обратили свое внимание, решив применить их в качестве вакцины для человека. Прежде чем приступить к изучению культур рецидивной расы, мы убедились в наличии иммунизирующих свойств у старых культур исходной расы. С этой целью одному из наших больных было произведено три подкожных инъекции культуры исходной расы спирохэт, сохранявшейся в течение трех дней в термостате и трех недель при комнатной t°. Инъецировались обычные дозы с трехдневными промежутками. При исследовании сыворотки этого субъекта на 5-й день после последней инъекции обнаружены лизины к исходной расе спирохэт. В тот же день под кожу больному введена живая культура той же расы. Заболевания не наступило. При последующем заражении больного живой культурой рецидивной расы наступил первый приступ рекурренса после обычного инкубационного периода. Другими словами мы получили здесь тот же эффект, что и в опытах вакцинации человека убитыми культурами исходной расы.

После этого мы приступили к вакцинации человека отмершими спирохэтами старых культур рецидивной расы (1-го рецидива). Для этой

цели нам служили культуры, простоявшие три дня в термостате и три недели при комнатной t° . Трем больным мы проделали в обычном порядке 3 инъекции, а затем спустя 4—5 дней после последней инъекции ввели им подкожно для испытания их иммунитета живую культуру рецидивной расы, предварительно убедившись в наличии в сыворотке вакцинированных специфических противотел. Ни один из этих 3-х больных не заболел рекурренсом. Таким образом на этот раз нам удалось создать у человека искусственный иммунитет и по отношению к спирохетам рецидивной расы. Иммунитет этот, как и следовало ожидать, ограничивался невосприимчивостью к заражению исключительно спирохетами той расы, которая была применена для вакцинации и по отношению к которой только и содержались специфические противотела в сыворотке вакцинированных лиц; по отношению к спирохетам исходной расы эти лица не содержали противотел и не обладали иммунитетом, в связи с чем при последующем заражении их живой культурой исходной расы (спустя 7—16 дней после неудачного заражения рецидивной расой) они заболевали возвратным тифом, причем в крови их во время первого приступа, которым обычно в этих случаях и ограничивалась инфекция, циркулировали спирохеты исходной расы.

Произведенные нами наблюдения убедили нас, что содержащийся в старых культурах антиген в виде отмерших и лизировавшихся спирохет может служить в качестве вакцины для иммунизации человека к спирохетам как исходной, так и рецидивной расы; иммунитет этот ограничивается невосприимчивостью к заражению живыми спирохетами лишь той расы, которая была применена для изготовления вакцины.

Наш лабораторный штамм спирохет Obermeier'a при искусственном заражении им человека обычно вызывает инфекцию, ограничивающуюся двумя приступами; лишь в исключительных случаях нам приходилось наблюдать три приступа. Спирохеты нашего штамма обладают видимо лишь ограниченной способностью к модификациям в рецидивные расы, которая в большинстве случаев не идет дальше первой рецидивной расы. Таким образом и иммунитет у наших больных после спонтанного выздоровления сводится в конечном счете к невосприимчивости к заражению спирохетами исходной и первой рецидивной рас. В противоположность этому иммунитет, которого нам удавалось достигнуть у человека путем вакцинации, ограничивался невосприимчивостью к заражению спирохетами лишь той расы, из которой приготавлилась вакцина, и для того, чтобы вакцинальный иммунитет был совершенно подобен иммунитету, возникающему в результате заболевания, необходимо вакцинировать человека спирохетами и той, и другой расы. Эксперимент подобного рода нами проведен на 3-х больных. В качестве вакцины мы применили смесь в равных частях культур спирохет исходной и первой рецидивной расы, сохранившихся 3 дня в термостате и 14—16 дней при комнатной t° и потерявших как свою инфекциозность, так и способность развиваться при пересеве на свежие питательные среды. Каждый больной получил подкожно по 3 инъекции этой смеси (1,0—1,5—2,0 к. с.) с 3 дневными промежутками. Через неделю после последней инъекции в сыворотке вакцинированных обнаружены опытами *in vitro* спирохетолизины как к спирохетам исходной, так и рецидивной расы; в дальнейшем один из вакцинированных был заражен смесью живых 2-х суток культур

спирохэт той и другой расы (1,5 к. с.). Второй субъект получил в тот же день под кожу 1 к. с. живой культуры исходной расы, а через неделю после этого такое же количество культуры первой рецидивной расы; третий оставлен для дальнейших наблюдений по вопросу о продолжительности искусственно созданного иммунитета. Ни у того, ни у другого из зараженных нами субъектов заболевания рекурренсом не наступило.

Таким образом путем искусственной вакцинации, несомненно, удастся вызвать у человека такое же состояние иммунитета, которое у него наступает в результате перенесенного заболевания после искусственного заражения живой культурой.

Наши наблюдения над вакцинацией человека к возвратному тифу побуждают нас остановиться на некоторых моментах, связанных с механизмом иммунитета при этой инфекции. Как известно, взгляды на иммунитет при *recurrens*'е у различных исследователей различны: одни авторы рассматривают его как инфекционный иммунитет, другие говорят об истинном иммунитете. Результаты приведенных здесь наблюдений, а также других работ, произведенных в нашей лаборатории, заставляют нас склониться к последнему мнению.

В самом деле, уже тот факт, что при помощи иммунизации вакцинами удастся сообщить человеку иммунитет к последующему заражению, легче всего согласуется с природой истинного иммунитета, и мы не видим никакой нужды для объяснения фактов прибегать к предположению, что состояние иммунитета здесь связано с сохранением антигена в организме, поскольку мы обходимся без такого предположения при объяснении механизма иммунитета при других инфекциях. Правда, иммунитет при возвратном тифе отличается некоторыми особенностями, которых мы не знаем при других инфекциях. Нам кажется, однако, что в основе своеобразной картины иммунитета при *recurrens*'е лежат не какие-либо особенности в реактивном ответе организма на инфекцию, а биологические свойства самого возбудителя, придающего своеобразный характер как клинической картины, так и иммунитета при ней. Биологической особенностью спирохэт возвратного тифа, как известно, является ярко выраженная у них способность менять свои антигенные свойства под влиянием иммуно-биологического раздражения, испытываемого ими со стороны специфических противотел, и тем самым приспособляться к условиям существования в иммунном организме, вновь приобретая благодаря этому способность вызвать пароксизм заболевания. Понятно поэтому, что каждый отдельный приступ *recurrens*'а сообщает больному организму лишь частичный иммунитет, ограниченный антигенными свойствами той модификации спирохэт, развитием которой был вызван пароксизм болезни. Полный же иммунитет к спирохэтам данного штамма во всех возможных их модификациях (расах) теоретически мыслим лишь при условии, когда организм благодаря перенесению отдельных приступов обогатится наконец полным ассортиментом защитных противотел в соответствии с тем разнообразием антигенных свойств, которое определяется количеством возможных для данного штамма спирохэт модификаций. Таким образом, в зависимости от количества перенесенных приступов организм остается в различной степени (*in gestaffeltem Masse*—Reiter, Sagerl) восприимчивым к последующему заражению. Так как наш лабораторный штамм при ис-

кусственном заражении человека обычно дает заболевание, ограниченное двумя приступами, то состояние иммунитета к спирохетам нашего штамма практически можно считать полным, когда организмом выработаны противотела к исходной и первой рецидивной расе. Такое именно состояние иммунитета наступает, как мы видели, как в результате спонтанного выздоровления от инфекции, так и искусственной иммунизации вакцинами. Ни в опытах *in vitro*, ни путем испытания резистентности организма к последующему заражению мы не могли подметить какой-либо разницы в том или другом случае. Правда, пока мы еще не располагаем сравнительными данными о продолжительности иммунитета после спонтанного выздоровления и вакцинации. Наши наблюдения ограничиваются пока теми фактами, о которых мы писали в нашем первом сообщении, и которые говорят об очень длительном, измеряемом годами, сохранении человеком специфических противотел, образовавшихся в результате естественной инфекции и о соответствующей резистентности к последующему вирулентному заражению.

Что касается продолжительности иммунитета у лиц, подвергнутых искусственному заражению, то мы имели возможность проверить лишь некоторых наших пациентов спустя $1\frac{1}{2}$ —2 года после заражения и убедились в наличии у них иммунитета в полной мере. Наконец, нами исследовалась сыворотка одного из вакцинированных нами субъектов спустя $1\frac{1}{2}$ месяца после вакцинации; дело идет о том субъекте, о котором упоминалось выше и который намеренно не был подвергнут нами контрольному заражению. При исследовании здесь также были обнаружены противотела как к исходной, так и к рецидивной расе спирохет. Хотя срок $1\frac{1}{2}$ месяца и не так велик, но все же и он, как нам кажется, плохо вяжется с представлением об инфекционном иммунитете, т. к. трудно допустить, чтобы антиген-вакцина столь продолжительное время оставался неразрушенным и невыделенным из организма. Гораздо проще все это укладывается в рамки наших представлений об истинном иммунитете, который, возникнув в результате первичного иммунизаторного раздражения со стороны антигена, на продолжительное время удерживается организмом как стойкое состояние, не нуждающееся для своего сохранения в постоянном раздражении остающимся в организме антигеном.

В заключение мы хотели бы остановиться еще на одном моменте. Результаты наших наблюдений над иммунитетом при *recurrens* у человека в некоторых пунктах находятся в противоречии с данными Sagel'я.

Из наблюдений этого автора над иммунитетом у паралитиков, искусственно инфицированных различными штаммами *recurrens* и подвергнутых хемотерапевтическому лечению в различные сроки, видно, что образующийся у них иммунитет не является полным, т. к. такие лица при последующем повторном заражении вновь заболевали *recurrens*ом, правда в более легкой форме и с меньшим количеством приступов (частичный иммунитет). Факт этот вполне согласуется с тем, что было сказано выше о характере иммунитета при *recurrens*е. Мы остановили, однако, наше внимание вот на каком обстоятельстве. В наших опытах нам никогда не удавалось вызвать инфекцию у человека, при наличии у него частичного иммунитета, будь то в результате купированного заболевания или вакцинации, если для заражения мы пользовались спиро-

хэтами той расы, по отношению к которой в сыворотке человека обнаруживались специфические противотела; удачным в таких случаях оказывалось лишь заражение неидентичной расой. Хотя в работе Sagel'я мы и не находим прямых указаний на расы спирохэт, которыми в каждом отдельном случае производилось заражение, мы все же склонны допустить, что для повторного заражения служили расы спирохэт, по отношению к которым в сыворотке человека находились специфические противотела; при таких условиях, по нашим наблюдениям, инфекция не должна была бы наступить. Однако автор приводит ряд случаев удавшегося заражения.

Каким образом можно согласовать наши наблюдения с результатами опытов Sagel'я? Нам думается, что причина расхождения результатов лежит в свойствах спирохэт нашего штамма и штаммов, с которыми работал Sagel. Штаммы Sagel'я, несомненно, более вирулентны для человека, чем наш штамм спирохэт Obermeier'a, который был нами выделен из крови больного человека 5 лет тому назад и с тех пор поддерживается в лаборатории на искусственной питательной среде. Меньшая вирулентность нашего штамма выражается прежде всего в том, что болезнь ограничивается обычно двумя приступами. тогда как в опытах Sagel'я количество приступов обычно равнялось 4—5. Способность отдельных штаммов спирохэт вызвать заболевание с большим или меньшим количеством приступов, повидимому, связана с индивидуальной особенностью того или другого штамма, с его способностью в ответ на специфическую оборонительную реакцию организма с большей или меньшей легкостью переходить в рецидивные расы, что, в свою очередь, помимо других, ближе неизвестных, причин должно находиться в зависимости от лабильности штамма, определяющей то большую, то меньшую быстроту и легкость, с которой спирохэты подвергаются лизису под влиянием специфических противотел. Такого рода отличия у отдельных штаммов спирохэт были показаны в нашей лаборатории д-ром Шехтером при экспериментах *in vitro*. Само собой понятно, что чем дальше спирохэты могут противостоять растворяющему действию противотел, тем больше у них имеется возможностей выявить свою способность путем изменения своих антигенных свойств перейти в сывороточноустойчивую разновидность. Поэтому при заражении животного или человека, уже находящихся в состоянии частичного иммунитета, путем инъекции ими соответствующей иммунитету расы спирохэт, судьба этих последних может стать двоякой в зависимости от их относительной чувствительности к растворяющему действию антител, resp. от быстроты, с которой они подвергаются лизису: под влиянием специфических противотел они или погибают, не вызвав инфекции, или, если процесс лизиса протекает медленно, спирохэты, или, б. м., только некоторое их количество, успевают проникнуть из места инъекции в другие органы, прорвавшись через барьер защитных противотел, и найти для себя укромное место в организме—убежище, где в силу тех или других условий они оказываются малоуязвимыми для действия гуморальных веществ и переходят в сывороточноустойчивую расу, чтобы стать таким образом способными вызвать инфекцию. По теоретическим соображениям та или иная судьба спирохэт в частично-иммунном организме будет зависеть 1) от концентрации иммун-тел, 2) от количества введенных в организм спирохэт и 3) от лабильности

данного штамма. Последнему качеству нашего штамма, его очень легкой растворимости в иммунной сыворотке мы и склонны приписать причину тех расхождений в опытах наших и Sage'l'a, о которых говорилось выше. Эта же особенность нашего штамма, являющаяся, вероятно, результатом продолжительного выращивания спирохэт на искусственных питательных средах, лежит в основе того явления, что в наших опытах с вакцинацией человека к *resurgens*'у так ярко выступает на сцену строгая специфичность иммунитета, резко ограниченная антигенными свойствами расовой разновидности спирохэт.

Заключение: 1) При иммунизации человека содержащимся в старых культурах *sp. Obermeier'a* (как исходной, так и рецидивной расы) антигеном в виде отмерших и лизировавшихся спирохэт удастся вызвать образование в организме иммунизированного специфических спирохэтолизинов и сообщить ему иммунитет к последующему искусственному заражению.

2) Иммунитет этот ограничивается невосприимчивостью к заражению живыми спирохэтами лишь той расой спирохэт, которая была применена для приготовления вакцины.

3) Как клиническая картина болезни, так и явления иммунитета при *resurgens*'е определяются не только реактивным ответом инфицированного организма, но и биологическими особенностями данного штамма спирохэт.

4) Иммуно-биологические явления при *resurgens*'е, несмотря на их некоторую своеобразность, стоящую в зависимости от способности спирохэт превращаться в сывороточно-устойчивые расы, легко могут быть уложены в рамки наших представлений об истинном иммунитете.

Из лаборатории Акушерско-гинекологической клиники Казанского гос. института для усов. врачей им. В. И. Ленина (Зав. проф. А. И. Тимофеев).

Опыт экспериментального изучения овариолизатов проф. Тушнова ¹⁾.

Д-ра А. И. Сигалевича.

За последние два года довольно большое внимание привлекли работы проф. Тушнова, выдвинувшего и защищающего гипотезу, что „естественные или искусственные продукты распада отдельных высоко-дифференцированных тканей, поступаая парентерально в организм, вызывают в нем раздражение соответственных клеток, причем в зависимости от применяемой дозы и состояния органа получается различный эффект раздражения — от возбуждения функциональной деятельности данного органа до полной атрофии его“. В основу своей гипотезы автор положил развиваемую им в течение многих лет идею о „натуральных клеточных ядах“, согласно которой „продукты диссимиляции являются естественными и неизбежными ядами для тех клеток и тканей, из которых они образовались“. Но значение продуктов диссимиляции, по мнению проф. Тушнова, не ограни-

¹⁾ Сообщено в Об-ве врачей при Казанском университете 5 марта 1929 года.