

Последним этапом в сложном механизме, вырабатывающем боль, является работа клеток зрительного бугра и коры головного мозга. Здесь ощущения суммируются и рождается боль. Но в этих процессах еще более сложности и загадочности.

В конце концов мы снова стоим перед вопросом, — что же такое боль? И нет по существу на него ответа. В самой природе здесь каким-то образом увязаны как-бы большие противоречия: с одной стороны боль есть мучитель рода человеческого, с другой она охраняет род человеческий на пути его славного развития. Одних, как Schopenhauer'a и Hartmann'a, она подвергала в безысходный пессимизм, у других же не в силах была подавить жизнерадостность философия, как, напр., у Dühring'a, который пишет: „Связанные с заболеваниями болевые ощущения бывают иногда действительно очень тягостны и на самом деле самучивают больных; тем не менее в среднем они не представляют той суммы неприятных ощущений, которые доводят человека до сознания бесполезности собственного существования“. И с этим приходится согласиться, когда смотришь на несчастных больных, напр., страдающих невралгиями тройничного нерва, у которых всегда теплится надежда, что их страдания так или иначе облегчатся, и для них наступят лучшие времена.

Практическому врачу, однако, жизнь оставляет мало времени на философию, — она требует от него неотложных мероприятий, и тогда приобретают особую ценность наиболее простые средства, с помощью которых мы в состоянии хотя-бы ослабить боль. Может быть, предлагаемый нами метод борьбы с болью при некоторых страданиях путем смачивания артериальных стволов и является еще несовершенным и не всегда верным, но и ему мы обязаны отдать должное, если хотя бы в некотором % случаев он оказался действительным, так как до сих пор ведь у нас нет одного верного средства борьбы с болью, и мы часто в отчаянии решаемся, для устранения болей, на тяжелые операции, иногда стоящие пациенту жизни.

Борьба с болью остается одною из благороднейших наших задач, и здесь мы должны радоваться всякому шагу вперед, всякому новому методу, дающему возможность облегчить страдания больных.

Человечество неуклонно движется вперед по пути своего развития, и этот путь озарен все новыми и новыми победами научной мысли. При изучении вопроса, которому посвящена настоящая статья, становится очевидным, что недалеко уже то время, когда проблема боли будет разрешена в целом, и мы сможем от теперешних полумер перейти к верным средствам, дабы избавить человека от тяжких страданий, вызванных болью.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

- 1) Foerster. Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls u. s. w. 1927.
- 2) Лапинский. Сущность боли. — 3) Марциус. Боль. 1899. — 4) Сикорский. Всеобщая психология. 1904. — 5) James. Психология. 1922.

Из Бактериологического Института имени Габричевского при
I Московском Гос. Университете. (Директор проф. В. А. Барыкин).

Современное состояние вопроса о бактериофагии.

Е. Шехтера.

В 1917 г. d'Herelle, прибавляя несколько капель фильтрата выделений дизентерийного реконвалесцента к бульону, засеянному дизентерийной палочкой, заметил, что бульон остался совершенно стерильным. Несколько капель этого оставшегося стерильным бульона, прибавленные к бульонной эмульсии свежей культуры дизентерийной палочки, b. Shiga, вызвали чрез несколько часов полное растворение всех бактерий и абсолютную прозрачность эмульсии. Фильтрат последней,

прибавленный в самом ничтожном количестве (0,0001 к. с.) к свежей эмульсии бактерий, вызвал в свою очередь их полное растворение и т. д. Таким образом вещество, вызвавшее растворение бактерий, обладало, кроме того, свойством „перевиваться“ подобно живому вирусу и проходить чрез поры фильтра. Кроме того, такого филтраты и затем засеять его дизентерийной палочкой Shiga, оставался совершенно стерильным. А нанося на агар чрезвычайно малые количества филтраты (разводя его физиологическим раствором или бульоном в 10,000—100,000 раз), d'Herelle получал затем культуру, усеянную множеством прозрачных круглых пятен, величиной в 1—2 мм., представлявших места на поверхности агара, лишенные бактерий, т. е. оставшиеся совершенно стерильными. Он их называл „стерильными пятнами“ или „плешинами“. В зависимости от количества нанесенного на агар филтраты этих „плешин“ могло быть от 1—2 до бесчисленного множества, или, наконец, столько, что вся поверхность агара оставалась стерильной, представляя собою как-бы одну громадную сплошную „плешину“. Эти „плешины“ и представляют, по d'Herelle'ю, колонии ультравируса, вызывающего растворение бактерий, который он назвал „бактериофагом“.

За 2 года до опубликования d'Herelle'ем этих наблюдений, т. е. в 1915 г., английский бактериолог Twort (Lancet, 1915, 2, 1241) описал явление, очень близко напоминающее наблюдения d'Herelle'я. Именно, исследуя различный патологический материал на присутствие ультравирусов, Twort в пересевах глицеринизированной лимфы телят, зараженных оспой, на агар получил колонии микрококков, которые сначала были белыми и непрозрачными, а затем постепенно становились прозрачными, стекловидными. Касаясь платиновой петлей этих стекловидных колоний и перенося ее в нормальные колонии микрококков, он наблюдал такое же стекловидное перерождение последних. Следовательно, начало, вызвавшее просветление колоний микрококков, обладало, подобно вирусу, свойством перевиваться, притом перевивались только на живых колониях микрококков. Явление это, описанное Twort'ом, отличалось от d'Herelle'евского тем, что здесь не получалось полного, без остатка, растворения бактерий, а распадение их на прозрачные, мельчайшие гранулы, видимые в микроскоп и окрашивавшиеся по Giemsa. Оба явления, однако, настолько близки, что многие исследователи приписывают честь открытия разбираемого нами феномена обоим авторам, называя его феноменом Twort-d'Herelle'я.

Считая все же, вместе с большинством авторов, что явление, с наибольшей полнотой и точностью описанное впервые d'Herelle'ем, представляет существенные отличия от феномена Twort'а, мы в дальнейшем займемся изучением именно явления d'Herelle'я, которое он назвал бактериофагией. Действующий агент, вызывающий это явление,—не предпреляя пока его природы,—мы будем называть бактериофагным лизином.

Основные явления бактериофагии. Если конец платиновой петли опустить в жидкость, содержащую бактериофагный лизин, и перенести в бульонную культуру b. Shiga, то через несколько часов культура просветляется, все бактерии растворяются. Опуская платиновую петлю в эту просветленную эмульсию и перенося ее затем в новую эмульсию, мы наблюдаем, что и эта последняя в свою очередь через несколько часов просветляется и т. д. После нескольких подобных „пассажей“ активность бактериофагного лизина настолько возрастет, что петля, опущенная в лизированную эмульсию бактерий и перенесенная затем в новую взвесь их, вызывает почти моментальное их растворение. Это действие бактериофагного лизина, передаваемое последовательно, как при пассажах микробов, d'Herelle называет action en series.

Необходимым условием для бактериофагии является присутствие живых, способных размножаться бактерий. Если вместо эмульсии свежих бактерий взять убитых нагреванием, или даже старую культуру, и прибавить к ним бактериофагный лизин, то просветления не произойдет. Однако капля этого „зараженного“ бактериофагом бульона, перенесенная в свежую эмульсию бактерий, вызывает их полное растворение. Отсюда d'Herelle делает вывод, что в старых культурах бактериофаг, хотя и размножается, но растворяет не все бактерии. Причина этого лежит, по d'Herelle'ю, в том, что в старых культурах имеется, наряду с живыми, много мертвых бактерий.

Все исследователи подтвердили, что наличие живых, размножающихся бактерий является необходимым условием для феномена d'Herelle'я. Если поставить бактерий в условия неблагоприятные для размножения, то образования лизина не происходит (d'Herelle, Bordet, Muntz и др.).

Другим условием, необходимым для процесса бактериофагии, является среда, благоприятствующая развитию бактерий. Для бактериофагии в бульонных культурах наилучшим является бульон с легко-щелочной реакцией (РН 7, 8). Условия эти меняются, далее, в зависимости от вида микроба, от „сорта“ бактериофагового лизина и т. д.

D'Herelle утверждает, что полное растворение всех бактерий данной эмульсии не зависит от количества бактериофагового филтрата, введенного в нее, а зависит лишь от его активности. Действительно, при переносе в несколько пробирок с совершенно одинаковыми количествами одной и той же эмульсии бактерий различных количеств бактериофагового лизина (0.01—0.001—0.0001 к. с.) везде получается полное растворение. Наименьшее количество бактериофагового лизина, вызывающее растворение бактерий в бульонной эмульсии, в опытах d'Herelle было 10^{-10} , т. е. 0.0000000001 к. с. Однако, если взять очень густые эмульсии бактерий (300—500 милл. в 1 к. с.), то концентрация бактериофагового лизина в эмульсии приобретает значение, а в эмульсии, содержащей свыше 700 милл. бактерий в 1 к. с., бактериофагии вовсе не происходит, вводим-ли мы 0.00001, или 1 к. с. лизина (d'Herelle).

Gohs на основании целого ряда опытов пришел к заключению, что в обычных условиях большие дозы бактериофагового лизина, как правило, не дают (независимо от степени густоты эмульсии) никакого эффекта, между тем как минимальные количества, до 10 к. с., дают полную бактериофагию.

Минимальная температура, при которой происходит бактериофагия, это—8°, максимальная—46°. Вообще говоря, наилучшей температурой является 1°, наиболее благоприятная для роста соответствующих микробов.

Вязкость среды также влияет на процесс: желатина, прибавленная в определенном %-ном соотношении к бульону, задерживает, напр., растворение бактерий.

Действие химических агентов является разнообразным: коллоиды (агар, желатина и др.) сами по себе не влияют на бактериофагию, они действуют лишь благодаря изменению вязкости среды: антисептические средства оказывают в большинстве подавляющее влияние на бактериофагию. Kabeshima и Seiffert нашли, что 1% раствор фтористого натрия не оказывает никакого влияния на бактериофагию, между тем как d'Herelle и Bablet утверждают, наоборот, что в присутствии этого вещества бактериофагии вовсе не происходит. Wolf и Jansen показали, что дериваты хинина оказывают вредное действие на бактериофагию. D'Herelle прибавлял антисептические вещества в таких малых количествах, в каких они не вредят развитию бактерий, и все же бактериофагии при этом не происходило. Значит, антисептика здесь влияли именно на бактериофагный лизин.

Если платиновой петлей коснуться центра „плешины“ на агаре, взбогатить петлю затем в стерильном бульоне и засеять его соответственными бактериями, то бульон остается стерильным. Следовательно, „плешины“ представляют те пункты, на которых сосредоточивается бактериофагный лизин. D'Herelle утверждает, — и большинство авторов соглашалось до сих пор с этим, — что „плешины“ („*taches vierges*“ d'Herelle's, „*sterile Löcher*“ немецких авторов) представляют единственные места на поверхности агаровой культуры, где может быть обнаружен бактериофагный лизин. Однако в последнее время появились работы Н. Preisza, которому удалось обнаруживать присутствие лизина и в других местах поверхности агара, покрытых совершенно обычной культурой бактерий. Касаясь петли поверхности агара где-либо вне „плешин“ и перенося ее затем в эмульсию свежих бактерий, он получал полное растворение последних.

Если агар, оставшийся стерильным в результате бактериофагии, засеять вновь, то он все же останется стерильным, но бактерии другого вида могут расти на нем.

Диаметр и форма „плешин“ могут быть различными в зависимости от активности бактериофагового лизина, от консистенции среды, от вида бактерий. Так, бактериофагный лизин по отношению к *b. Shiga* дает „плешины“ до 8 мм. в диаметре, стафилолизин—около 5 мм. и т. д. Bordet и Ciuca указали, что по прошествии некоторого времени поверхность „плешин“ может зарастать „вторичной культурой“ „резистентных“ бактерий.

Первой фазой взаимодействия бактерий и бактериофагового лизина большинство авторов считает адсорбцию его и фиксацию на соответственных бактериях. D'Herelle утверждает, что эта адсорбция строго специфична и происходит только на соответственных живых бактериях. Однако, Otto, Munter, Jansen и др. наблюдали фиксацию бактериофагового лизина и на „невосприимчивых“ к данному

лизину бактериях, а da Costa-Cruz и Joetten получили ее на мертвых бактериях. Seiffert наблюдал на мертвых бактериях фиксацию лизина, не сопровождающуюся их растворением. Nogio Ogata на основании ряда опытов полагает, что ни о какой специфичности этой адсорбции нельзя говорить, и что она подчиняется обычным, чисто-физикохимическим законам.

Считая, что каждая „плешина“ происходит из отдельной особи бактериофага, d'Herelle приготавливал большее (10^{-7} , 10^{-8}) разведение лизина и, нанося определенные количества его (0.05—0.1 к. с.) на несколько чашек Petri, засянных бактериями, подсчитывал затем число получившихся „плешин“. Умножая это число на данное разведение, он получал „титр“ лизина, т. е. число частиц его в 1 к. с.

Как мы уже видели, описанный Preiszem факт присутствия лизина не только в «плешинах», но и в других пунктах поверхности агара, заставляет относиться к этому методу с большою осторожностью, так как число частиц бактериофажного лизина, получаемое в результате этого метода, может оказаться менее действительного числа их. Кроме того, из работ Appelmann'a видно, что могут быть такие „плешины“, в которых нельзя обнаружить лизина. Т. о. этот критерий d'Herelle'я для оценки количества действительных частиц бактериофажного лизина не может быть принят безоговорочно. Все методы, предложенные до сих пор для точного определения числа частиц лизина (Appelmann, Gohs и др.) также недостаточно точны. Поэтому многие авторы (Bordet et Ciuca, Gratia, Werthemann и др.) предпочитают говорить об *относительной* концентрации лизического начала. Эту относительную оценку сравнительного количества лизина в тех или иных случаях указанных методы d'Herelle'я, безусловно, дают.

Единство и специфичность бактериофажного лизина. Явление бактериофагии происходит не только с дизентерийными палочками. Из кишечника больных тифом людей и животных был выделен лизин по отношению к тифозной палочке, у холерных больных—к *vibrio cholerae*, из выделений здоровых животных и людей—бактериофажный лизин к кишечной палочке, из гноя фурункулов—лизин к стафилококку, из мочи сыпнотифозных больных—к *Proteus X₁₉*. Количество бактерий, по отношению к которым получены в настоящее время бактериофажные лизины, очень велико: *b. diptheriae*, *b. subtilis*, *b. anthracis*, *b. ruysaneus* и др. При этом каждый лизин действует только на соответствующий вид бактерий. Эта специфичность, однако,—далеко не полная. Имеются лизины, действующие на несколько видов бактерий, напр., на *b. Shiga*, *b. typhi*, *b. coli* и *staphylococcus* одновременно (Otto и Munter, Fickhoff, Gratia, Bail, Watanabe). Активность такого „поливалентного“, т. е. действующего на несколько видов бактерий, лизина может быть различна по отношению к разным видам бактерий. Он может обладать сильнейшей активностью, напр., к *b. Shiga*, меньшей—к *b. coli*, еще меньшей—к стафилококку и т. д. Ярким представителем таких „поливалентных“ лизинов являются лизины к *b. ruysaneus*.

В большинстве случаев, однако, бактериофажные лизины являются „моновалентными“, т. е. действующими только на данный вид бактерий. В очень многих случаях лизин действует только на несколько штаммов, а очень часто—только на один штамм данного вида бактерий, совершенно не действуя на другие. Чрезвычайно интересным является сообщаемый d'Herelle'ем, факт, что, производя „пассажи“ данного бактериофага через эмульсию бактерий, в которой прибавлено также некоторое количество бактерий нечувствительных к данному бактериофагу, можно получить, в конце концов, лизин, действующий также и на эти последние. Так, напр., если производить бактериофагию с эмульсиями *b. Shiga*, к которым прибавлены *b. typhi*, то после многих „пассажей“ первоначальный лизин, действующий лишь на *b. Shiga*, окажется активным и по отношению к *b. typhi*.

Этот факт подтвержден многими исследователями (Otto, Munter, Winckler, Eliava и др.), но во всяком случае такое „выращивание“ („Umzüchtung“) удается далеко не всегда. D'Herelle приводит этот факт, как одно из доказательств живой природы бактериофага, считая его аналогичным изменению свойств бактерий под влиянием изменения среды.

Специфичность бактериофажных лизинов проявляется также в их способности давать „антилитические“ сыворотки, действующие нейтрализующе на соответствующий лизин (аналогично действию антибактериальных сывороток). Bordet и Ciuca, впрыскивая кролику бактериофажный лизин к *b. coli* и получая затем у него сыворотку, смешивали ее с *coli*-лизином и вводили в обычную бульонную эмульсию *b. coli*. При этом никакой бактериофагии не получалось: в пробирках оказывался нормальный рост бактерий, между тем как в контрольной пробирке

(эмульсия *b. coli* и *coli*-лизин), без сыворотки, наступала полная бактериофагия. Из этого Bordet и Ciucca заключили, что бактериофагный лизин обладает антигенными свойствами, и что сыворотка животного, обработанного впрыскиванием лизина, содержит антитела, нейтрализующие этот лизин. Этот факт затем подтвержден был всеми исследователями. D'Herelle констатировал, что антилитическая сыворотка не уничтожает бактериофажного лизина, а лишь инактивирует его, ибо ему путем дальнейших пересевов из таких нерастворенных эмульсий бактерий удалось опять выделить лизин.

Kimura пришел к выводу, что действие антилитической сыворотки заключается в задержке фиксации лизина на бактериях. Otto, Munter и Winkler нашли, что, если действовать антилитической сывороткой на эмульсию бактерий с уже фиксированным лизином, т. е. если вводить антилитическую сыворотку не вместе с лизином в эмульсию бактерий, а, напр., через час после того, как бактериофагный лизин был прибавлен к бактериям, то задерживающего действия антилитической сыворотки не проявляется,—бактериофагия происходит нормально, и пересевы остаются везде стерильными.

Otto и Munter на основании ряда опытов с перекрестной реакцией связывания алексина антибактериальными и антилитическими сыворотками пришли к заключению, что, хотя антилитические сыворотки и содержат некоторые общие с соответственными антибактериальными сыворотками «рецепторы», но обладают, кроме того, специфическими, реагирующими лишь с лизином и не связывающимися бактериями, веществами. Авторы эти полагают, что, хотя лизины и обладают в известных пределах специфичностью действия, но в сущности все они могут под влиянием различных условий получить активность к различным видам бактерий, как то показывают наблюдения многих исследователей. Теоретически можно было бы, по Otto, признать один общий лизин, могущий в зависимости от условий и вида бактерий быть или строго-специфичным, или неспецифичным (поливалентным). Так, штамм *b. Flexneri*, как правило, дает специфический Flexner-лизин, но при определенных условиях может давать и поливалентный, т. е. действующий и на других бактерий (*b. coli*, *b. Shiga*).

По D'Herelle'ю специфичность лизинов проявляется, напр., в том факте, что некоторые лизины дают совершенно определенной величины «плешины». Большинство авторов, однако, оспаривает такую строгую специфичность бактериофажных лизинов, исходя из того, что для каждого данного лизина характер его воздействия на бактерий не представляет постоянной величины, а меняется в зависимости от внешних условий. Так, ¹⁰, присутствие антилитической сыворотки, вязкость и реакция среды и ряд химических агентов могут ослаблять степень действия («активность») лизина,—лизин вызывает в таких условиях меньшие «плешины», в бульоне производит неполное растворение бактерий и т. п. Некоторыми авторами (Appelmanns, Wertheimans) описаны, далее, лизины, вызывающие лишь появление «плешин» на агаре, но не растворяющие бактерий в бульоне. Otto и Munter, Beckerich и Hauduroy наблюдали и обратное—полное растворение бактерий в бульоне при отсутствии «плешин» на агаре. Действие разных лизинов проявляется т. о. весьма разнообразно. D'Herelle объясняет это индивидуальными различиями «вирулентности» отдельных «рас» бактериофага, так же, как, напр., штаммы одного и того же вида бактерий могут индивидуально различаться. Эта непостоянность действия, в высокой степени зависящая от внешних условий, заставляет большинство авторов отрицать строгую специфичность бактериофажных лизинов.

Изменения бактерий под влиянием бактериофажного лизина. При воздействии бактериофажного лизина на бактерии не всегда наблюдается растворение последних. Otto и Munter, Bergstrand и др. наблюдали под влиянием лизина изменение формы тифозной палочки и *b. Flexneri*, именно, появление слизистых, плохо агглютинирующихся бактерий. Doerr наблюдал появление форм *b. coli*, не образовавших газа, плохо росших на обычных средах и т. д. Gildemeister описал особые «стекловидные» формы («Flattenformen»). Эти наблюдения подтверждены большинством исследователей.

Самым интересным изменением бактерий, находящимся в тесной связи с бактериофагией, является появление «резистентных» бактерий. D'Herelle заметил, что растворенные, благодаря бактериофажному лизину, эмульсии бактерий, оставленные в термостате, давали иногда через несколько дней обильную культуру соответственных бактерий. Эти культуры D'Herelle назвал «вторичными» («cultures secondaires»).

Bordet и Ciuca, Gratia и ряд других авторов показали, что эти вторичные культуры обладают некоторыми особенностями, как культуральными (изменение форм при пересевах, особые «слизистые» и «стекловидные» колонии и т. д.), так и биологическими (большая вирулентность, резистентность к антибактериальным сывороткам, к фагоцитозу и т. д.). Но основное свойство этих вторичных культур заключается в том, что они относятся резистентно к тому бактериофагному лизину, который был бы для них специфичен. В то же время эти «резистентные бактерии» могут быть вполне восприимчивыми к другому («другой расе») лизину.

d'Herelle показал, что вторичные культуры резистентных бактерий появляются, как правило, при действии бактериофагного лизина малой активности или при действии на очень густые эмульсии бактерий. При этом лизин даже максимальной активности («вирулентности») при засеве в очень густую эмульсию бактерий ослабевает в своей силе. d'Herelle объясняет это следующим образом: бактериофагия есть результат взаимодействия между бактерией и бактериофагом; если побеждает последний, то наступают полное растворение бактерий и просветление среды; если же часть бактерий уцелевает, то они дают поколение устойчивых, резистентных бактерий. Эту резистентность, появляющуюся у некоторых бактерий в результате бактериофагии, d'Herelle считает совершенно аналогичной иммунитету, приобретенному организмом после инфекции. Otto и Munter, Appleman's наблюдали спонтанное развитие резистентности. Gratia удалось из нормальной культуры *b. coli*, легко подвергавшейся бактериофагии, вырастить резистентную культуру.

Некоторые соли, будучи прибавлены к среде, в которой происходит бактериофагия, благоприятствуют появлению резистентных бактерий (азотно-и углекислые соли свинца и серебра), другие же мешают ему (сульфаты, фосфаты). Если пересевать резистентные бактерии на агар, то они после ряда пересевов теряют свою резистентность (Bordet и Ciuca, d'Herelle). Такие же резистентные бактерии появляются, если среда совсем благоприятна для бактериофагного лизина.

Заслуживает большого внимания еще следующий факт, описанный d'Herelle: вторичные культуры резистентных бактерий появляются иногда в тех случаях, когда под влиянием лизина сильнейшей активности произошло полное растворение бактерий, — все пересевы из такой просветленной эмульсии остаются совершенно стерильными, следовательно, ни одной живой бактерии в ней не осталось. Однако, если ее оставить в термостате, то через 5—6 дней в ней развивается вторичная культура резистентных бактерий. Этот факт, подтвержденный и другими авторами (Eliava, Rozersky) d'Herelle объясняет следующим образом: в результате действия бактериофага не все бактерии растворяются без остатка, некоторые из них распадаются на мельчайшие *живые* осколки — «протобактерии», которые вырастают затем в обычные формы бактерий и дают вторичную культуру. «Протобактерии» не проходят через фильтр, и поэтому в *фильтратах* лизированных бактерий вторичные культуры никогда не образуются. Никаких, однако, экспериментальных доказательств в пользу своего объяснения d'Herelle не приводит.

Если каплю «вторичной культуры» засеять в стерильный бульон, то получится «смешанная культура» (d'Herelle), т. е. культура, где существуют вместе бактериофагный лизин и бактерии. При пересеве из такой «смешанной» бульонной культуры может, в зависимости от различных условий, получиться или полная стерильность, или, наоборот, нормальная культура бактерий (Bordet, Ciuca, Küttner, d'Herelle). Создавая условия неблагоприятные для лизина, напр., пересевая смешанную культуру в слегка-кислую среду, получаем нормальное развитие бактерий, ибо кислая среда вредит лизину. Если активность бактериофагного лизина была очень сильна, то пересевы смешанной культуры дают опять полную стерильность бульона и «плешины» на агаре. Иногда появляются при пересеве на агар ненормальные колонии, напр., стекловидные колонии («Flattenformen» Gildemeister'a); при лизине средней вирулентности и значительной степени резистентности бактерий развитие культуры часто проявляется не сплошной мутью, а агглютинированными комочками в осадке (Gratia). При пересеве смешанной культуры на агар получается, в зависимости от взаимного соотношения активности лизина и резистентности бактерий, или полная стерильность агара, или «плешины» в большем или меньшем количестве, или, наконец, совершенно нормальная культура (d'Herelle). Однако путем продолжительных пересевов

можно обнаружить лизин в таких на вид нормальных культурах, получившихся от пересева «смешанной культуры». Этим, по d'Herelle'ю, доказывается, что в смешанных культурах существуют вместе и бактерии, и бактериофагный лизин. D'Herelle считает такие смешанные культуры своеобразным симбиозом бактерий и бактериофага, в котором взаимно уравновешены «вирулентность» бактериофага и «резистентность» бактерий.

Интересен тот факт, что, засевая каплю одной и той же вторичной культуры параллельно в бульон и на агар, в бульоне можно получить нормальное развитие бактерий («смешанная культура»), тогда как агар становится совершенно стерильным (в случае, если исходный лизин был достаточно сильной активности). D'Herelle объясняет это тем, что в бульоне продукты взаимодействия (реакции) бактерий и бактериофага свободно распределяются в среде и вредно влияют на последнего, между тем как на агаре эти продукты диффундируют в агар и не мешают реакции. Вещества эти, вредные для бактериофажного лизина, но не для бактерий, и выделяются последними при взаимодействии их с бактериофагом, — нечто вроде иммунных, защитных тел («иммунизины» d'Herelle'я). D'Herelle полагает, что подобные смешанные культуры получаются не только в лабораториях, но и существуют обычно в природе среди различных бактерий, т. е. многие бактерии уже с самого начала «заражены» бактериофагом. Этот довод d'Herelle выдвигает в противовес и для объяснения того факта, что многие исследователи (Otto, Munter, Weinberg и Aznaz, Gratia, Twort, Bail, Gildemeister) зачастую выделяли активный бактериофагный лизин непосредственно из старых культур бактерий, без всякого вмешательства извне. «Во всех этих случаях, — говорит d'Herelle, — дело идет не о лизине, — продукте, выделенном самой бактериальной клеткой, а о «симбиотической», естественной культуре бактерий, с самого начала «зараженной» бактериофагом».

Ряд авторов (Beckerich, Naudouy, Pondmann) указывали, что выделить подобным образом бактериофагный лизин из самих бактерий удается далеко не всегда. Так, Flu, исследовав 53 различных штамма *v. cholerae*, *b. typhi*, *b. Shiga*, *b. Flexnera* и *b. Hiss'a*, сумел получить лизин лишь из двух штаммов. D'Herelle и Bruynoghe показали, что, пересекая смешанную культуру на среды, неблагоприятные для бактериофажного лизина (напр., сахарный агар, где развивающаяся под влиянием ферментативного расщепления сахара бактериями кислота вредит бактериофагу), можно получить нормальные колонии бактерий, в которых уж никак нельзя будет обнаружить лизина. D'Herelle называет такие бактерии «ультра-чистыми» («ultrapures»). Bordet показал, что, если антилитическую сыворотку (т. е. сыворотку кролика, обработанного впрыскиванием бактериофажного лизина) распределить тонким слоем на агаре и засеять его затем «смешанной культурой», то получим «ультра-чистую» культуру, бактерии которой обладают большой резистентностью, и в них уже нельзя обнаружить присутствия лизина.

Физические и химические свойства лизина. Большинство авторов в настоящее время признает, что бактериофагный лизин есть вещество, находящееся в коллоидальном состоянии. Жидкость, содержащая бактериофагный лизин в количестве, при «титрации» по способу d'Herelle'я, — до 10 миллиардов частиц («corpuscules») в 1 к. с., совершенно прозрачна, дает феномен Tindall'я. Лизин проходит через все фарфоровые свечи, непроницаемые для бактерий. Большинство авторов (Wollmann, Prausnitz, Angerer, Lewaditi, Joetten, Bieton d) сходятся на том мнении, что лизин проходит коллоидные мембраны, через которые проходят коллоидальные растворы с величиной частиц приблизительно около 20—30 мк. D'Herelle, диализируя Shiga-лизин и противостолбнячный антитоксин, нашел, что они обладают совершенно одинаковой способностью прохождения через полупроницаемые перепонки; из этого он заключил, что величина частицы бактериофажного лизина равна приблизительно мицелле сывороточного глобулина. Doerr и Zdansky, однако, в своих опытах констатировали, что лизин не проходит через коллоидные мешочки и диализационные гильзы. Prausnitz, исходя из своих опытов, считает величину частицы лизина равной частице колларгола, т. е. 20 мк. Интересно отметить, что, по d'Herelle'ю величина частиц бактериофажного лизина с течением времени уменьшается. Так, взяв лизированную эмульсию бактерий непосредственно после лизиса и взяв часть той же жидкости через месяц, он нашел, что в первом случае бактериофагный лизин задерживался мембранами с определенной порозностью, а во втором случае проходили через эти мембраны, задерживаясь лишь мембранами с меньшими порами. Факт этот d'He-

telle оставляет необъясненным, и в литературе нет указаний на какое-либо его объяснение; но, во всяком случае, факт этот сам по себе чрезвычайно важен для объяснения природы бактериофага.

D'Herelle нашел, что частицы бактериофагного лизина при центрифугировании оседают. Так, после центрифугирования в течение 30 минут при 12.000 оборотах в минуту, верхние слои жидкости содержали в 75 раз меньше лизина, чем нижние. Другими исследователями факт этот не был подтвержден. Joetten, Appelmans, Otto и Munter, Cavaliere, наоборот, никакой разницы в содержании лизина в верхних и нижних слоях после центрифугирования не нашли. Что касается свойств бактериофагного лизина, как коллоида, то da Costa-Cruz утверждает (не приводя, однако, точных описаний опытов), что лизин флуккулируется кислотами. D'Herelle, исходя из того факта, что бактериофагия происходит лишь в щелочной среде, считает бактериофагный лизин отрицательно заряженным коллоидом. Seiffert, Prausnitz и Hille, однако, в своих опытах пришли к убеждению, что бактериофагный лизин имеет положительный заряд. Кроме того, как показали da Costa-Cruz и Ascheshov, бактериофагия может происходить и в кислых средах с Рн до 5,1.

De Poorter и Maisin нашли, что лизин преципитируется и увлекается осадком сульфата аммония и магнезии и может быть обнаружен в преципитате. Бактериофагный лизин адсорбируется каолином, инфузорной землей и некоторыми солями алюминия в кислой среде, но в щелочной среде этой адсорбции не происходит. Gildemeister, Herzberg, Prausnitz, Firlе, d'Herelle показали, что лизин сохраняет все свои свойства в присутствии коллоидной серы. Kabeshima утверждает, что лизин растворяется в эфире и хлороформе, d'Herelle же, de Poorter и др. утверждают обратное. 2—5% раствор антиформина разрушает лизин в несколько минут (Seiffert). По de Poorter'у и Kabeshima лизин не разрушается в присутствии 1% раствора хлористого натрия и 1% раствора сулемы, но разрушается щелочами и кислотами. Из всего множества современных опытов с самыми различными физическими и химическими агентами следует, что свойства бактериофагного лизина соответствуют свойствам органического коллоида.

При воздействии различных веществ поражает большая разница между задерживающим бактериофагию влиянием этих веществ (наступающим уже под влиянием незначительных доз) и полным разрушением лизина. В отношении термических влияний большинство авторов сходится на утверждении, что нагревание при 70° разрушает лизин, а нагревание до 45—60° ослабляет его активность. Все же цифры, полученные разными авторами, различны. Так, в опытах de Necker'a лизин разрушался уже при 48—60° в то время, как у Hauduroy лизин разрушался (в некоторых опытах) лишь при 102°. Данные большинства авторов сходятся на том, что 1° в 70°—80° разрушает лизин. D'Herelle нашел, что действие низкой температуры (в 180° ниже 0) не уменьшало активности лизина. В общем следует считать твердо установленным, что различные лизины относятся различно к физическим и химическим воздействиям, причем эти различия достигают большой степени. Следует еще отметить тот факт, что лизин, потерявший совершенно активность после определенного воздействия (напр., нагревания до 70—80°), вполне достаточного обычно для его разрушения, может иногда после нескольких «пассажей» вновь приобрести все свои свойства (Otto и Munter, d'Herelle, Kister и др.). Этот факт многими приводится в доказательство неживой природы бактериофагного лизина.

(Окончание в след. №).

Рефераты.

а) Анатомия и физиология.

1. *Рост и структура грудной клетки у детей.* Scammon (Radiology, т. 9, № 2), исследуя грудную клетку у детей, нашел, что наибольший рост ее происходит на первом году. Форма торакса за этот период заметно меняется, удлиняясь к концу года. Сердце растет медленнее, причем левое сердце растет быстрее, чем правое, а особенно увеличивается восходящая аорта. Легочная артерия растет