

Антигенна структура черевнотифозної палички за А. Felix'ом.

С. С. Дяченко.

Мікробіологічний відділ (зав. — проф. М. П. Нещадименко) Київського санітарно-бактеріологічного інституту (директор — О. М. Лужин).

Кількісний метод серологічної діагностики черевного тифу або паратифів давно перестав задовольняти вдумливого бактеріолога, а відділя часом не давав вичерпних даних для практичних епідеміологічних заходів. Фундамент якісному аналізу серологічної діагностики заклали Weil і Felix. Вони уперше 1917 року дали аналіз антигенної структури *b. proteus* і мікроорганізмів тифознопаратифозної групи. Зазначені, а також інші флагелярні мікроорганізми, на думку згаданих авторів, мали два роди антигенів — так званий антиген „Н“ і антиген „О“ (назва походить від німецького *hauchartigen Saum-H-Form; ohne Hauch-O-Form*). При цьому кожний з цих антигенів *in vivo* спричиняє особливі антитіла, що реагують тільки з своїм антигеном. Флагелярний (джгутиковий) частині мікроорганізму відповідає „Н“ антиген, а соматичний — „О“ антиген.

Головна різниця кожного з цих антигенів — це утворення двояких рецепторів (аглютининів) в імунізованому тваринному організмі. До того ж „Н“ антигенові відповідають грубопластівчасті (легко струшувані) рецептори (аглютиніни), а „О“ антигенові відповідають, навпаки, зернясті рецептори (аглютиніни), які при струшуванні утворюють у суспензії ніжно розподілені склеювання аглютинуючих бактерій.

Друга відмінна особливість зазначених антигенів — це залежність між температурою і хімічними впливами на них: антиген „Н“ термолабільний, який більш-менш ушкоджується при температурі понад 65°C і цілком руйнується при 100°C; руйнується також він і під впливом алкоголю й розведеної кислоти. Наслідком цих змін антиген „Н“ втрачає свої антигенні властивості в процесі імунізації і в серологічних реакціях. Антиген „О“ термостабільний, він витримує нагрівання до 100°C і протистоїть впливові алкоголю й розведеної кислоти, зберігаючи свої антигенні властивості.

Цей погляд Вайля і Фелікса (Weil і Felix) пізніше був стверджений багатьма іншими авторами (Gruschka, Olitzki, Seiffert, Savage, Uhlenhuth, Aoki та ін.), і уточнення цих антигенів, поширення на них поглядів дуже розрослося недавніми роками (Arkwright, White та ін.).

Якісний метод діагностики черевного тифу ґрунтується на розпізнаванні „О“ і „Н“ аглютининів у сироватці хворого.

Техніка. Вживається тільки макроскопічна техніка. Беруть суспензію живих 24-годинних культур з м'ясопептонного агару або навіть можна вживати і заздалегідь спеціально приготовану суспензію. Всяка бактеріологічна лабораторія може диференціювати „Н“ і „О“ аглютиніни, правда надійніше вживати наперед точно визначені антигени, як „Н“ і „О“ антигени. Зокрема Фелікс вживає культуру черевного тифа № 901, розподілену на „Н“ і „О“ антигени. Час від часу ці варіанти треба серологічно перевіряти, бо „Н“ $\rightleftharpoons$ „О“ варіанти реверзибельні.

Беруть два розведення сироватки хворого 1:100 і 1:200 з кожною суспензією якщо потрібно встановити тільки звичайний діагноз; гранична титрація, проте, допомагає в диференціації між „Н“ і „О“ аглютинацією тоді, коли ще не набуто певної звички. Наслідки читають після того, як досліджуваний матеріал був у термостаті 2 год при 37°C і 16—20 год. при кімнатній температурі; вживають лінзу приблизно 10 х.

Зберігання суспензій. Суспензії „Н“ варіантів зберігаються звичайно з фенолом чи формаліном—вони чутливі реагенти для „Н“ аглютининів, хоч легко можуть, проте, реагувати й з „О“ аглютинінами. Алкогольні суспензії обох („Н“ і „О“) варіантів є чисті реагенти для „О“ аглютининів, але не так чутливі, як живі культури.

Диференціювання „Н“ і „О“ аглютинації.

„Н“ аглютинація	„О“ аглютинація
1. Утворюється швидко	Утворюється повільно
2. Осаджується швидко	Осаджується повільно
3. Пластівці великі й мінливої величини	Пластівці дрібні й одноманітні
4. Осад об'ємний	Осад мізерний
5. Рідина над осадом каламутна	Рідина над осадом прозора
6. Осад легко відділюваний (стає схожим до сольових контролів при струшуванні).	Осад погано відділюваний (поверхневий плаваючий у прозорій рідині).

Уже через 2 години стояння досліджуваного матеріалу в термостаті при температурі 37°C можна попередньо визначити, чи „Н“ аглютинини є чи нема; через дальші 18—20 год. стояння при кімнатній температурі визначається „О“ аглютинація там, де вона була невидима ще через 2 години. Якщо вживати живу культуру, треба звертати увагу на те, що реакція „О“ аглютининів відбувається багато повільніше з „О“ варіантом, ніж з „Н“ варіантом, хоч ступінь аглютинації, відзначуваної після стояння всю ніч, звичайно, виразно вищий з „О“, ніж з „Н“ варіантом.

В „Н“ аглютинації навіть незначна реакція в сироватці з титром плюс чи навіть плюс мінус 1:100 може вважатися як позитивна, бо „Н“ аглютинини, на думку Фелікса, не трапляються в нормальній людській сироватці в розведенні 1:100; тим часом в „О“ аглютинації тільки сильна реакція вважатиметься за позитивну, бо нормальні аглютинини в людській сироватці є „О“ аглютинини і можуть однаково досягати титра 1:100. „Н“ аглютинація може траплятися тільки з гомологічним мікроорганізмом, тобто з тим, що спричинив дане захворювання; „О“ аглютинація дає певний діагноз тільки приналежності до „тифозно-паратифозної групи“. Диференціація між черевним тифом і паратифами А і В не може бути досягнена „О“ аглютинацією; титрація до граничного титру не допомагає в цій диференціальній діагностиці.

Вірулентність штаму *b. typhosus* і резистентність до „О“ протитіла.

Залежність між різними аглютинінами можна використати для вивчення інших властивостей черевнотифозної палички. Фелікс і Олітзький (Olitzki) зазначали, що штами черевнотифозної палички, які дуже чутливі до „О“ аглютининів, також дуже чутливі до бактерицидної дії сироватки. Такі штами вбиваються нормальною сироваткою так легко, що вони взагалі не можуть вживатися в бактерицидних спробах з інактивованою чи додаваною імунною сироваткою. Це співвідношення між чутливістю до „О“ аглютининів і бактерицидного дією того самого штаму дозволило авторам припускати, що бактерицидна дія й „О“ аглютинація стаються наслідком того самого „О“ протитіла.

Ідучи далі, Фелікс і його школа (Pitt, Bhatnagar) припустили, що штами черевнотифозної палички чутливого до „О“ аглютинації типу менш вірулентні проти нечутливих чи інаглютинабельних штамів, які резистентні до діяння „О“ протитіла. В аглютинабельності „О“ аглютинінами між типами крайньої чутливості й крайньої нечутливості до них може бути величезна різниця; тут крайні типи можуть різнитися один від одного в 10, 50 чи й більше разів своїми титрами (правда, трапляються й проміжні штами, де такої великої різниці не помітно).

Додержуючи певних правил в методиці реакції аглютинації, в спробі вірулентності, Фелікс із своїми учнями показали велику залежність між „О“ аглютинацією крайніх типів черевнотифозної палички й вірулентністю їх до мишей.

З котрим саме з аглютинінів — чи з „О“ чи з „Н“ — пов'язана ця залежність і чи можна відзначити в ній якунебудь закономірність, показують такі спроби.

Затримання резистентності до „О“ аглютинінів чи за методом Вайля і Фелікса нагріванням культури до 100°C протягом одної години, чи за Брауном вирощуванням культури на агарі, в який додана незначна кількість фенолу, робить інаглютинабельні штами аглютинабельними „О“ аглютинінами, виключаючи „Н“ антиген. Експерименти на великому матеріалі показали, що коли приготувати суспензії культур черевнотифозної палички при температурах 100°C, 60°C або обробити їх алкоголем, хлороформом чи толуолом, за певною методикою, чи культури з агару з фенолом, то реакція між сироваткою „О“ і цими суспензіями є незалежною від наявності чи браку „Н“ антигену. Чутливість до „О“ аглютинінів була незмінною при умові, щоб мікроорганізми були вбиті. Тут помітна залежність між резистентністю до „О“ аглютинінів і вірулентністю. Ріст культури на агарі, що містить у собі 1/900 фенолу знищує резистентність до „О“ аглютинінів і водночас вірулентність цих культур дуже помітно зменшується.

Доказ антигену вірулентності.

Імунна сироватка кроликів, здобута імунізацією кроликів живими культурами черевнотифозної палички крайніх щодо аглютинабельності типів, показала, що імунізація інаглютинабельними (отже й високо вірулентними) живими мікроорганізмами спричиняє утворення особливих протитіл, специфічних для штамів цих культур. Як контрольні, заімунізовані були кролики цими ж самими культурами, але вбитими при різних температурах (58°C, 70°C, 100°C). І ось виявилось, що тих особливих протитіл бракує в імунній сироватці, здобутій при імунізації кроликів як інаглютинабельними штамами, вбитими при температурах 58°C, 70°C і 100°C, так і при імунізації живими культурами аглютинабельних штамів. Автори символ „Vi“ вживають саме для означення цього особливого протитіла, властивого для імунної сироватки, здобутої при імунізації інаглютинабельними штамами. А відповідний цьому протитілу антиген автори назвали „антигеном вірулентності“, чи скорочено „Vi“ антиген.

„Vi“ протитіло здатне аглютинувати інаглютинабельні штами, тим часом як „О“ протитіло не здатне спричинити цього явища. Макроскопічно поява „Vi“ аглютинації досить схожа до появи „О“ аглютинації — це дрібненькі, одноманітної величини зернятка, що поволі осаджуються, залишаючи рідину над осадом цілком прозорою. Титр цього „Vi“ протитіла дуже незначний, порівнюючи з титром „О“ і „Н“ протитіл; він досягав у авторів максимально розведення 1:400. Всі вірулентні, інаглютинабельні штами реагували з усіма сироватками, що містять у собі „Vi“ протитіла, цим доводячи, очевидно, однорідність сюди приналежного антигену.

Щоб довести, що „Vi“ протитіло—особливе протитіло, незалежне від „О“ і „Н“ протитіл, вжита була спроба адсорбції. Імунна сироватка, здобута імунізацією кроликів інаглютинабельним штамом, певною метою дикою насичувалася суспензією живих культур високо аглютинабельного штаму. І ось ця імунна сироватка, позбавлена „О“ і „Н“ аглютинінів, зберігала титри „Vi“ протитіл цілком незмінними. З другого боку, всі досліджені інаглютинабельні й проміжні штами легко усували „Vi“ протитіла незалежно від того, чи „О“ і „Н“ аглютиніни водночас були усунені чи зменшені.

Отже, резистентність до „О“ аглютинінів суспензії живих культур черевнотифозної палички є показником наявності антигену вірулентності в цих культурах. Значить, спроба для інаглютинабельності живих культур є найпростішим доказом *in vitro* для вірулентності.

Крім цього посереднього способу доводити антиген вірулентності в культурах можна ще й безпосередньо з допомогою реакції аглютинації доводити наявність „Vi“ протитіла. „Vi“ аглютинація і „О“ аглютинація взаємно виключають одна одну; два крайні типи штаму різко диференціюються з допомогою цих двох реакцій (тобто там, де висока „О“ аглютинація, там нема „Vi“ аглютинації, і, навпаки, де низька „О“ аглютинація, там є „Vi“ аглютинація). Тим часом штами проміжної вірулентності зберігають проміжну позицію в цих зазначених двох реакціях аглютинації. Ці два способи—посередній і безпосередній—демонстрації антигену вірулентності *in vitro* потверджують один одного. Щоправда, безпосередня демонстрація чистою „Vi“ протисироваткою простіша для визначення і одночасно дає однаково надійні наслідки.

Деякі властивості антигену вірулентності.

Ріст при різних температурах. При однакових умовах в поживному середовищі культури черевнотифозної палички вирощувалися при різних температурах із зазвичай однаковими пересівами через чотири дні. Наявність чи брак антигену вірулентності визначалася чутливістю культур до „О“ аглютинації і до фагоцитозу, додержуючи в методиці спроб певних умов. Ріст високовірулентного штаму при температурі 20°C і також при 44,5°C цілком знищував резистентність до „О“ протитіл, давши титри аглютинації в 50 разів більші. Ріст при температурі 25°C і 42°C затримував антиген вірулентності тільки частково, при чому затримання було ще добре помітне навіть при температурі 40°C. В той самий час культури аглютинабельних і авірулентних типів не давали скількинебудь помітної різниці в „О“ аглютинації, коли вони росли при тих самих відповідних різних температурах. Щоправда, культурально цей ріст при зазначених різних температурах може призводити до „помилки“ в трактуванні змін від „Smooth“ (скорочено „S“) до „Rough“ (скорочено „R“) форм*.

Макроскопічно зовнішній вигляд колоній, які виростають на агарі при температурі 20°C, є майже нерозпізнаваним від типових колоній „R“ варіантів. А втім бульйонні культури, що ростуть при тій самій температурі, являють собою одноманітну каламуть, тоді як суспензії з агарових культур є цілком стійкими в фізіологічному сольовому розчині й специфічно аглютинуються „О“ протисироваткою. Ці колонії, що здаються неначе „R“ колоніями, є майже цілком складеними із незвичайно довгих і товстих бацилярних форм, розміщених нитками й ланцюжками. Вони утворюють форми, що Arkwright (1930) для колоній

* Smooth означає гладенький, Rough—шарпавий.

від культур черевнотифозної палички назвав „медузоїдними“ колоніями. Уже навіть названий автор зазначав, що антигенні властивості медузоїдних колоній черевнотифозної палички такі самі, як і нормальних „S“ колоній. Перша субкультура на агарі з цієї неначе „R“ колонії, коли вона росте при температурі 37°C, незмінно відновлює типові „S“ колонії в чистій культурі.

Культури, що ростуть при температурі між 20°C і 27°C, мають також такий самий зовнішній вигляд колоній. Це може до певної міри пояснити той відзначуваний дослідниками факт, чому колонії черевнотифозної палички, що росли при 37°C і мали, як їх оглядати безпосередньо після термостату, всі характерні ознаки справжніх форм „Smooth“, чому вони мають тенденцію до змін на здавалося б „Rough“ форм після того, як вони зберігатимуться деякий час при кімнатній температурі.

З другого боку, ріст при температурі 44,5°C, який затримує антиген вірулентності, призводить до цілком різних змін в колоніях культур черевнотифозної палички. Колонії є нормальні „S“-форми, в той час, як бацили досить товсті, деякі довгі, але багато коротких. Вони виглядають набряклыми, більшість із них забарвлюються погано і показують вакуолі і вузликові забарвлення.

Ріст при температурі між 40°C і 45°C призводить до таких самих змін у зовнішньому вигляді колоній і до морфологічних ознак культур, хоч усе це менших розмірів, ніж при температурі 44,5°C. Такий діапазон змін в культурах, вирощуваних при температурах від 20°C до 44,5°C, безперечно вказує, що нема постійної залежності між розвитком антигену вірулентності й зовнішнім виглядом колоній чи між морфологічними ознаками мікроорганізмів. Крім того, подані культурально морфологічні зміни так само трапляються і однакового характеру як у високовірулентних штамів черевнотифозної палички, отже у штамів з наявністю антигену вірулентності, так і в штамів авірулентних, отже цілком вільних від „Vi“ антигену.

Затримка антигену вірулентності при цих термічних впливах є ані повна, ані постійна. Культури найбільш вірулентних і інаглютинабельних штамів, які, ростучи при температурі 20°C, втратили ці дві властивості, були ще здатні утворювати „Vi“ протитіла в імунізованих кроликів. Припинений при несприятливих температурах розвиток антигену вірулентності знову стимулюється, якщо культивувати штамп при 37°C. Вірулентні штами, які росли чи 15 чи 25 днів з відповідними пересівами, і їх субкультури, будучи поміщені на 24 год. при температурі 37°C, відновили незмінено інаглютинабельність „O“ протисироваткою, що разом вказує на відновлення розвитку й антигену вірулентності.

Дивний ефект утворення антигену вірулентності в культурах, які ростуть при різних температурах, має не тільки теоретичне, але й практичне значення. В експериментальній роботі щодо антигену вірулентності чи вірулентності черевнотифозної палички треба якомога ретельніше додержувати відповідної температури, при якій ростимуть культури. Також багато важить, щоб будьякі маніпуляції з такими культурами при кімнатній температурі пророблювали щонайменше часу.

Резистентність до нагрівання антигену вірулентності.

Уже зазначалося, що нагрівання культур протягом 1 год. при температурі 60° чи 100° С затримує інаглютинабельність їх протисироваткою „O“ і що суспензії, підогрівані при температурі 58°, 70° і 100° С, були нездатні спричиняти у кроликів протитіла „Vi“. І тільки суспензії віру-

лентних живих інаглютинабельних культур при імунізації ними кроликів спричиняли утворення „Vi“ протитіл. З другого боку, суспензії вірулентних культур, нагрівані до температури 58°C, здатні були спричиняти активний імунітет у мишей. Ця позірна розбіжність вимагає детальнішого дослідження з погляду резистентності до нагрівання антигену вірулентності. Повторні перевіряння кролячих імунних сироваток, здобутих інтравенозним впорскуванням суспензій культур, грітих при 60° 1 год., виявили наявність „Vi“ протитіл в сироватці майже всіх кроликів, що були імунізовані вірулентними і проміжними щодо вірулентності тваринами черевнотифозної палички. Проте, титри цих сироваток були надзвичайно низькі, не перевищуючи розведення 1:10, та й протитіла не були виявлені в сироватці тільки після гіперімунізації кроликів і введення великої кількості мікроорганізмів. Ясну „Vi“ аглютинацію можна було спостерігати з деякими з цих сироваток у розведенні 1:5 і навіть 1:10. Заразом з усіма іншими відомими імунними тілами, на думку Фелікса, „Vi“ протитіла, очевидно, мають свої прототиби в натуральному „Vi“ протитілі, що трапляється в сироватці нормальних тварин. У сироватці деяких нормальних коней було виявлене натуральне „Vi“ протитіло навіть у розведенні 1:20.

Антиген вірулентності може бути демонстрований спробами аглютинації після нагрівання його $1\frac{1}{2}$ год. чи навіть і $1\frac{1}{2}$ год. при температурі 58°C і часом після півгодинного нагрівання при температурі 60°C.

Після нагрівання при температурі 60°C протягом одної години чи до 100°C навіть 10 хвилин антиген вірулентності уже не може бути демонстрований з допомогою реакції аглютинації. Реакції абсорбції, проте, ясно вказують, що антиген вірулентності протистоїть впливові нагрівання навіть до 100°C. Суспензії культур, грітих при температурі 100°C 1 год., були ще здатні специфічно абсорбувати „Vi“ протитіла, хоч їх абсорбуюча сила була набагато менша проти сили негрітих суспензій культур.

Методи готування „Vi“ протисироватки.

Як Фелікс і його учні зазначили, а пізніше ствердили і ми, „Vi“ протисироватка може бути здобута імунізацією живими вірулентними мікроорганізмами; відповідною методикою здобута „Vi“ протисироватка порівняно низьких титрів, які не перевищували розведення 1:40. Правда, точніші дані говорять, що суспензія мікроорганізмами, вбитим нагріванням до 60°C 1 годину, хоч ще здатна спричинити утворення „Vi“ протитіл, але цих протитіл у сироватці така незначна кількість, що такий метод цілком непридатний для здобування сильної „Vi“ протисироватки. З іншого боку, імунізація кроликів вірулентними мікроорганізмами в живому стані дуже ризикована. Були зроблені, проте, спроби уникнути цих небезпечностей вживанням антигену, стерилізованого таким способом, щоб зберегти його здатність утворювати „Vi“ протитіла.

Сольові екстракти у фізіологічному розчині живих вірулентних мікроорганізмів були придатними для цієї мети. Вони були приготовані так:

Агарові культури, які росли в пляшках Roux 24 год. при температурі 37°C, були суспензовані в фізіологічному розчині; при цьому для маси культури з одної пляшки Roux вживали 12 куб. см фізіологічного розчину. Такі суспензії, що звичайно містять в 1 куб. см від 160 000 до 200 000 мільйонів мікроорганізмів, залишалися на 2 год. при температурі 37°C і після цього їх центрофугували. Рідина над центрофугатом збиралася, стерилізувалася додаванням 0,2% формаліну. Ще після 24-годинного стояння при кімнатній температурі екстракти перевірялися на стерильність і потім могли вживатися про запас в такому стані їх можна було зберігати в холодній кімнаті.

Реакція преципітації з сольовими екстрактами з вірулентних і авірулентних штамів черевнотифозної палички показала, що екстракти вірулентних культур посідають обидва антигени — „Vi“ і „O“, тоді як екстракти авірулентних містять у собі тільки „O“ антиген. Екстракти з культур вірулентного типу черевнотифозної палички були також спробувані з погляду їх здатності затримувати реакцію аглютинації між чутливими штамми і „O“ сироваткою. Ніякої затримки „O“ аглютинації не було відзначено.

Кролики, імунізовані інтравенозним впорскуванням формалізованих екстрактів від вірулентних штамів черевнотифозної палички, реагували утворенням відносно достатньої кількості „Vi“ протитіл. В одній серії кроликів (3) титри „Vi“ аглютинації були спостережені в розведенні 1:200, 1:600 і 1:800. Тим часом імунізація цими самими культурами в живому стані другої серії кроликів (4) дала титри „Vi“ аглютинації в менших розведеннях, а саме—1:50, 1:100, 1:200, 1:400. Правда, на здобування зазначених титрів з формалізованими екстрактами потрібна була гіперімунізація кроликів. Беручи до уваги високу токсичність культур черевнотифозної палички для кроликів, імунізація їх екстрактами має велику перевагу. Так, при впорскуванні кроликам по 4-5 разів з інтервалами в два дні не загинув жодний з кроликів, хоч доза першого впорскування дорівнювала 0,1 куб. см екстракту, розчиненого в 2 куб. см фізіологічного розчину, і остання доза містила 1,5 куб. см екстракту, розведеного в 3 куб. см фізіологічного розчину.

Екстракти були приготовані також і повторним заморожуванням з відтаванням бацилярних суспензій. Але цей спосіб ніяких переваг не дав проти сольових екстрактів. Були також поставлені спроби стерилізування екстрактів фільтрацією крізь свічку Chamberland L5. Проте, така фільтрація дала екстракт значно меншої антигенної властивості і через те вона не має підстав на застосування. Зважаючи на те, що наявність формаліну в екстрактах, які мають у собі антиген вірулентності, не руйнує їх (екстрактів) аглютиногенної властивості, здається досить імовірним, що формалізовані суспензії цільної культури вірулентних типів черевнотифозної палички можуть також бути діючими антигенами.

Різні ролі „Vi“ і „O“ протитіл.

Інаглютинабельні штами черевнотифозної палички, маючи в собі антиген вірулентності, виявили велику захисну роль в активній імунізації на мишах, а імунна сироватка, здобута імунізацією кроликів цими штамми, виявила в пасивному імунитеті також немалий ефект. Тим часом „O“ протитіло має певний нейтралізуючий вплив на так званий ендотоксин *b. typhosus*; „Vi“ протитіла цього впливу не мають. Це збігається з фактом, що вірулентність і токсичність черевнотифозної палички незалежні одна від одної. Якраз антиген вірулентності, наявний у вірулентних штаммах, не спричиняє якогонебудь зростання в токсичності, тимто „Vi“ протитіло не сприяє ендотоксин-нейтралізуючій силі сироватки. Правда, токсичні дії вбитих бактерій не можна пов'язувати тільки з „O“ антигеном, бо й інші складові частини мікроорганізму тут можуть відігравати роль, хоч „O“ протитіло одно серед трьох різних протитіл, демонстрованих в протитифозній сироватці, що показує певну спорідненість до ендотоксин-нейтралізуючих тіл, які містяться в сироватці.

Цінність протитифозної сироватки в лікуванні черевного тифу ще й дотепер заперечна з погляду успіхів. „Vi“ протитіла в експерименті на тваринах виявили захисні властивості проти інфекції високо вірулентними штамми черевнотифозної палички. „O“ протитіла показали певний ефект в нейтралізації ендотоксину *b. typhosus*. Можна припускати, якщо дальші ширші експерименти ствердять, що протитифозна сироватка,

маючи в собі обидва протитіла—„Vi“ і „O“, може дати більший ефект в лікуванні черевного тифу.

Література.

- Arkwright J. A.*— Journ. Path. and Bakt. XXX, 1, 1927.
Day H.— Journ. Path. and Bakt., XXXVII, 169, 1933.
Дяченко С.— Журн. микроб. имун. и эпидем., № 11, 1935 (друкується).
Felix A.— Journ. of Immunol., IX, 115, 1924.
Felix A. Oltzki L.— Journ. of Immunol., XI, 31, 1926.
Felix A.— Journ. of Hyg., XXIII, 418, 1929.
Felix A.— The Lancet. 505, 1930.
Felix A. Pitt R.— The Lancet., 186, 1934.
Felix A., Pitt R.— Journ. of Path. and Bakt., XXXVIII, 409, 1934.
Felix A., Bhatnagar S., Pitt R.— Brit. Journ. of Exper. Path., XV, 346, 1934.
Felix A.— The Lancet, 799, 1935.
Felix A., Krikorian K., Reitler R.— Journ. of Hyg. XXXV, 421, 1935.
Felix A., Pitt R.— Journ. of Hyg., XXXV, 428, 1935.
Grinnel T.— Journ. of Exper. Med., LVI, 907, 1932.
Mesweeney — The Lancet, 1095, 1935.
Schütze H.— Brit. Journ. Exper. Pathol., XI, 34, 1930.
Topley—The Lancet, 1337, 1929.
White P.— System of Bakteriology, London, IV, 86, 1929.

~~К-4489~~
П48783

Экспериментальная Медицина

Шестьдесятый журнал



№ 6

Червень
juin

1936

La médecine
expérimentale

Держмедиздав