

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN—POLONIA

VOL. V, 4

SECTIO D

1950

---

Zakład Mikrobiologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: Prof. Dr Ludwik Fleck

Jadwiga RACZYŃSKA - SZCZYGIELSKA

**Bodźce antygenowe wywołujące leukergię  
a odporność swoista**

**Возбудители антигенные вызывающие лейкергию,  
а специфический иммунитет**

**Stimuli causing leukergy and the specific immunity**

Fleck nazwał leukergią odkryte przez siebie w roku 1942 zjawisko, występujące w stanach zapalnych, które polega na zlepianiu się białych ciałek krwi w jednorodne komórkowo grupki, złożone z kilku do kilkudziesięciu granulocytów, albo limfocytów, względnie monocytów. Zjawisko to w zasadzie występuje już *in vivo*, lecz najlepiej można je obserwować w próbce krwi cytrynianowej z włóśniczek lub żyły, w wypadkach wybitnych natychmiast po pobraniu, w innych po inkubacji w cieplarni przez  $\frac{1}{2}$  do 3 godzin. Technika odnośnej próby, badania nad mechanizmem leukergii, obserwacje na zwierzętach i obserwacje kliniczne zostały już ogłoszone w szeregu prac. Zadaniem pracy niniejszej jest zbadanie związku leukergii z innymi objawami zapalnymi z jednej strony, a odpornością swoistą z drugiej strony.

Interesowało mnie zagadnienie, czy po wytworzeniu odporności swoistej wywołanej podawaniem wielokrotnym tego samego bodźca antygenowego, można jeszcze otrzymać przez jego podanie leukergię, czy też reaktywność w stosunku do tego bodźca antygenowego wyczerpuje się?

I jaki jest stosunek ilościowy bodźca wywołującego leukergię do odporności przez ten bodziec wytworzonej?

## 1. Materiał i metoda

Doświadczenia wykonano na królikach. Przed rozpoczęciem doświadczeń badano zwierzętom przez kilka dni krew na leukergię, w celu dokonania wyboru zwierząt zdrowych, ponieważ z pracy Flecka, Stańskiego i Nicewiczowej wynika, że wśród kupowanych królików około 25 do 30% posiada odczyn dodatni z powodu różnych jawnych lub utajonych infekcji.

Leukergię wykonywano metodą tzw. „próbówkową“, polegającą na pobraniu ośmiu kropeł krwi z naczyń włosowatych, po rozcięciu uszka królika i zmieszaniu ich z dwiema kroplami 3,8% roztworu cytrynianu sodu. Następnie wstawia się próbkę na 3 godziny do ciepłarki o temperaturze 37°C. Co godzinę pobierano z niej eżę platynową, po powtórny zamieszaniu, grubą kroplę na szkiełko podstawowe. Kroplę krwi na szkiełku podstawowym należy kilkakrotnie zakołysać celem wymieszania składników upostaciowanych. Po wysuszeniu preparatu w ciepłarce (najlepiej 24 godz.) barwi się bez utrwalenia rozcieńczonym roztworem błękitu metylenowego, suszy i ogląda pod mikroskopem, po przykryciu cienką warstwą płynnej parafiny. Użyć naprzód małego powiększenia, potem większego. Stopień zlepiania się leukocytów oznaczono krzyżykami: (—), ±, +, +., ++, ++., +++., +++., +++++ według przyjętych w naszym Zakładzie norm:

- Znak (—) oznacza brak zlepów, lub mniej, niż 5% zlepionych ciałek.
- Znak ± oznacza około 5% leukocytów zlepionych, po 3—4 komórki.
- Znak + oznacza około 10% leukocytów zlepionych, po kilka w grupkach.
- Znak +. oznacza około 25% leukocytów zlepionych w grupki większe.
- Znak ++ oznacza około 40% leukocytów zlepionych.
- Znak ++. oznacza około 47% leukocytów zlepionych.
- Znak +++ oznacza około 55% leukocytów zlepionych.
- Znak +++. oznacza około 67% leukocytów zlepionych.
- Znak ++++ oznacza około 80% lub więcej leukocytów zlepionych. Przeważnie duże grupy po kilkanaście do kilkudziesięciu ciałek.

Do uodpornienia i wywoływania leukergii zastosowano:

1. zawiesinę zabitych pałeczek okrężnicy,
2. toksynę błoniczą,

3. anatoksynę błoniczą,
4. toksynę tężcową,
5. jad kiełbasiany,
6. jad zgorzeli gazowej (bac. perfringens).

Zawiesinę bakteryjną otrzymano przez splukanie solą fizjologiczną zawierającą 0,5% fenolu 24-godzinnej hodowli pałeczek okrężnicy.

Gęstość zawiesiny wynosiła 100—500 milj. pałeczek w 1 cm<sup>3</sup>.

Zawiesinę zabito przez jednogodzinne ogrzewanie w temp. 60°C.

Toksynę i anatoksynę błoniczą otrzymano z P. Z. H. w Lublinie.

Jad tężcowy, jad kiełbasiany i jad zgorzeli gazowej sprowadzono z P. Z. H. w Warszawie.

## 2. Próby z zawiesiną pałeczek okrężnicy jako bodźcem wywołującym leukergię

Pierwsza część badań dotyczyła zależności leukergii od odporności, wywołanej wielokrotnym podawaniem zawiesiny pałeczek okrężnicy i mierzonej poziomem aglutynin. Dwa zdrowe króliki otrzymywały codziennie jednakowe dawki zawiesiny bakteryjnej, mianowicie 500 milj zabitych pałeczek okrężnicy, dożylnie. Leukergię badano u nich przed iniekcją, oraz 4 godziny i 24 godz. po iniekcji. W tych samych godzinach badano leukocytozę, co tydzień wykonywano próbę aglutynacyjną z surowicą badanych królików i zawiesiną pałeczek okrężnicy (tabl. Nr 1). Okazało się, że leukergia zjawia się już w 5 godz. po pierwszej iniekcji i utrzymuje się na wysokim poziomie, poza chwilowymi spadkami, przez cały okres badań tj. przez 30 dni. Poziom aglutynin stopniowo podnosi się ku górze i osiąga w tym czasie dość wysoki szczyt (1 : 1200). Leukocytoza początkowo dochodzi do wysokich cyfr (u jednego królika 24.000, u drugiego 13.000), później stopniowo ulega wahaniom i jak gdyby wyczerpuje się mimo dalszych zastrzyków pałeczek okrężnicy. Powtórzenie zastrzyku po 2-tygodniowej przerwie, przy dość wysokim jeszcze mianie aglutynacji (1 : 400) wywołuje leukergię (++++) , tak jak w pierwszych dniach doświadczenia.

Inna partia królików otrzymywała różne dawki zawiesiny bakteryjnej, poczynając od dawki minimalnej, dającej leukergię, równej 50 milj. pałeczek, aż do dawki 2.000 milj. pałeczek w kilkudniowych odstępach czasu. Dawkę minimalną wyznaczono w badaniach przedwstępnych.

Zawiesiny bakteryjne podawano w iniekcjach dożylnych.

Codziennie badano krew na leukergię i leukocytozę.

W dniach iniekcji zawiesiny bakteryjnej sprawdzono leukergię dodatkowo w 5 godzin po zastrzyku.

Co tydzień nastawiano odczyn aglutynacyjny surowicy uodpornianych królików z pałeczką okrężnicy (tabl. Nr 2).

Tutaj, jak i w poprzednim eksperymencie, leukergia zjawia się po 5 godzinach od chwili pierwszej iniekcji. Po dwóch, trzech dniach spada, aby po następnej iniekcji wznieść się ku górze. Tak zachowuje się do końca badań przez około dwa miesiące, mimo, że miano aglutynin wyraźnie wznosi się ku górze.

Leukocytoza, jak poprzednio początkowo wysoka, stopniowo spada, waha się i jak gdyby wyczerpuje się.

U jednego z królików leukergia w pewnym okresie mimo iniekcji dwukrotnie nie wystąpiła. Przy dalszym podawaniu zawiesiny bakteryjnej zjawiała się jednak ponownie. Nie było więc także w tym wypadku wyczerpania się reaktywności. (tabl. Nr 3)

#### Wnioski:

Na podstawie tych prób możemy powiedzieć, że nie ma zależności pomiędzy poziomem aglutynin, a działaniem homologicznych bakterii jako bodźca wywołującego leukergię: ten sam minimalny bodziec działa jednakowo przy braku aglutynin i w ich obecności. Reaktywność cechująca się zlepianiem białych ciałek krwi, pod wpływem podawania królikom zawiesiny zabitych pałeczek gramoujemnych, nie wyczerpuje się i jest niezależna od wytworzonej odporności swoistej, objawiającej się aglutynacją.

### 3. Próby z toksyną błoniczą, jako bodźcem wywołującym leukergię

Druga część badań dotyczyła toksyny błoniczej, jako bodźca wywołującego leukergię i odporność antytoksyczną. Dwa zdrowe króliki otrzymywały śródskórnice w odstępach dwudniowych minimalną dawkę toksyny błoniczej. W badaniach przedwstępnych oznaczono, że minimalna dawka stosowanej w tym doświadczeniu toksyny błoniczej, (której L + dla świnki morskiej wynosiła 0,072) wywołująca odczyn leukergii wynosi 0,2 ml. z rozcieńczenia 1 : 1000. Jednocześnie dawka ta dawała wyraźny, bo prowadzący aż do nekrozy odczyn skórny.

Codziennie badano królikom krew na leukergię, oraz sprawdzano odczyn skórny, który był tu miarą odporności antytoksycznej (Tabl. Nr 4).

Leukergia wystąpiła w 24 godz. po pierwszej iniekcji dawki minimalnej. Utrzymywała się przez 14 dni (7 zastrzyków), następnie, mimo 8-go zastrzyku spadła.

Odczyn skórny po pierwszych 4 iniekcjach wykazał rozległe nekrozy, po 5-ej i 6-ej iniekcji wystąpiły jedynie nacieki i zaczerwienienia. Po dalszych, 7-ej i 8-ej iniekcji, zjawiły się tylko nieznaczne zaczerwienienia. Wobec tego dawkę jadu zwiększono pięciokrotnie. Leukergia pierwszego i drugiego dnia po iniekcji takiej wzmocnionej dawki słabo dodatnia, a po dalszych zastrzykach toksyny zaczęła znów opadać. Jednocześnie odczyn skórny stawał się mniej wybitny, nie powstawały już nekrozy, jedynie nieznaczne nacieki i zaczerwienienia, co wskazywało na powstanie odporności antytoksycznej. Po ośmiodniowej przerwie w podawaniu jadu, dawkę zwiększono dziesięciokrotnie w stosunku do pierwotnej dawki minimalnej. Leukergia na drugi dzień słabo dodatnia, następnego dnia spadła do zera i nie wzrosła, chociaż w dalszym ciągu podawano toksynę w tak dużej ilości. Odczyn skórny, mimo tak znacznego zwiększenia dawki był już ujemny. Podczas doświadczeń wykonywano kilkakrotnie miareczkowanie antytoksyny we krwi uodpornionych królików. W miareczkowaniu antytoksyny posługiwano się metodą *J e n s e n a*. Ponieważ zawartość jej w surowicy, jakkolwiek ciągle wzmagająca się, pozostawała jednak zbyt mała, nie uwidoczniło tego na krzywej.

#### W n i o s k i:

Jak wynika z tego doświadczenia, jad błoniczy, jako bodziec wywołujący leukergię zachowuje się inaczej, niż zawiesina bakteryjna: w miarę powstawania odporności swoistej przestaje toksyna wywoływać leukergię.

#### 4. Próby z anatoksyną błoniczą

Dwa króliki otrzymywały co kilka dni anatoksynę błoniczą dożylnie. Miano anatoksyny: 45 j. flokul. w jednym ml.

Czterokrotne powtórzenie iniekcji w dawkach wzrastających:

- 1) 0,1 ml. z rozcieńczenia 1 : 100,
- 2) 1 ml. z rozcieńczenia 1 : 100,
- 3) 1 ml. z rozcieńczenia 1 : 10,
- 4) 1 ml. anatoksyny nierozcieńczonej, nie wywołały leukergii. Miareczkowanie antytoksyny (metodą *Jensena*) wykazało obecność jej w surowicy uodpornianych królików. Odczyn skórny u królików, które otrzymywały anatoksynę, wykonany z jadem błoniczym, wypadł ujemnie.

#### W n i o s k i:

Anatoksyna błonicza leukergii nie wywołuje. Warunkiem wywołania leukergii jest działanie toksyczne, a nie działanie uodparniające jadu.

## 5. Próby z jadem zgorzeli gazowej (bac. perfringens)

Dwa zdrowe króliki otrzymywały injekcje jadu zgorzeli gazowej (bac. perfringens) (DLM dla myszki = 0,05 mg).

Pierwsza injekcja:

0,1 mg dożylnie i 0,01 mg śródskórnie.

Leukergia wystąpiła po 5 godz. Przez drugi i trzeci dzień leukergia utrzymuje się. Czwartego dnia podano drugą injekcję:

1 mg dożylnie i 0,1 mg śródskórnie.

Leukergia przez następne cztery dni dodatnia.

Ósmego dnia badań podano trzecią injekcję:

1 mg dożylnie i 0,1 mg. śródskórnie

Leukergia w ciągu następnych czterech dni spada z czterech plusów (++++) do jednego plusa (+).

Trzynastego dnia badań czwarta injekcja:

3 mg dożylnie i 0,3 mg śródskórnie.

Leukergia nie wystąpiła.

Szesnastego dnia badań piąta injekcja:

3 mg dożylnie i 0,3 mg śródskórnie.

Leukergia ujemna.

Odczyn skórny:

po 1-ej injekcji brak odczynu,

po 2-ej injekcji nacieki i zaczerwienienie,

po 3-ej injekcji nacieki i zaczerwienienie,

po 4-ej injekcji zaczerwienienie,

po 5-ej injekcji zaczerwienienie.

**Wnioski:**

Leukergia wywołana toksyną zgorzeli gazowej (bac. perfringens) zachowuje się tak samo jak leukergia wywołana działaniem toksyny błonniczej: reakcja na jad cechująca się zlepianiem białych ciałek krwi znika w miarę powstawania odporności antytoksycznej.

## 6. Próby z toksyną tężcową

Dwa króliki Nr 84 i Nr 55 otrzymywały injekcje toksyny tężcowej, której DLM dla świnki morskiej = 0,004 mg.

Pierwsza injekcja:

0,0008 mg dożylnie i 0,00008 mg śródskórnie.

Leukergia w ciągu następnych 5-ciu dni ujemna.

Brak objawów zatrucia toksyną.

Siódmego dnia badań druga iniekcja:

0,008 mg dożylnie i 0,0008 mg śródskórnice.

Na drugi dzień leukergia słabo dodatnia (+) w ciągu następnych czterech dni ujemna.

Brak objawów zatrucia.

Trzynastego dnia badań trzecia iniekcja:

0,8 mg dożylnie i 0,08 śródskórnice.

Następnego dnia leukergia ujemna. Brak objawów zatrucia.

Piętnastego dnia badań czwarta iniekcja:

0,8 mg podskórnice w lewe udo i 0,08 śródskórnice.

Leukergia ujemna, brak objawów zatrucia toksyną.

Szesnastego dnia badań piąta iniekcja:

1,2 mg. domięśniowo w lewe udo i 1,2 mg. śródskórnice.

Siedemnastego dnia badań leukergia ujemna.

U obu królików wystąpiła niewielka sztywność kończyn tylnych.

Osiemnastego dnia badań:

Obydwa króliki mają wyprostowane i sztywne kończyny tylne, nie mogą chodzić. Leukergia ujemna.

Dziewiętnastego dnia badań królik Nr 84 padł.

**Sekcja:**

Pęcherz moczowy wypełniony, jelita i żołądek miernie wypełnione bez zmian patologicznych. Nerki: rysunek zachowany, torebka schodzi łatwo. Nadnercza, wątroba, śledziona w normie. Serce bez zmian chorobowych.

**Królik Nr 55:**

Dwudziestego dnia badań: ogólna sztywność mięśni, kończyny tylne wyprostowane, sztywne, głowa odrzucona do tyłu, drgawki. Leukergia słabo dodatnia (+).

Królika zabito chloroformem.

**Sekcja:**

Pęcherz miernie wypełniony. Jelito grube wzdęte, jelita cienkie i żołądek prawidłowe. Śledziona, wątroba prawidłowa. Nerki čme. Nadnercza, płuca, serce bez zmian chorobowych.

**Wnioski:**

Toksyna tężcowa leukergii nie wywołuje, mimo obecności wyraźnych i typowych objawów zatrucia.

Dwukrotnie zjawiający się słabo dodatni wynik leukergii (+) tłumaczą jako odczyn przypadkowy, niezależny od podawania toksyny tężcowej, gdyż nie zgadza się z rytmem wprowadzania bodźca: Reakcja

na toksynę tężcową występuje czwartego dnia po iniekcji, zaś omawiany słabo dodatni wynik leukergii zjawiał się na drugi dzień po iniekcji.

U drugiego królika słabo dodatnia leukergia wystąpiła w okresie drgawek, dwudziestego dnia badań, zaś objawy zatrucia toksyną tężcową zjawily się o trzy dni wcześniej, siedemnastego dnia badań.

Leukergia była wtedy ujemna. Zatem ten słabo dodatni odczyn leukergii wiąże się z mechanizmem drgawek jako takich, a nie z objawami zatrucia toksyną tężcową. Z badań innych pracowników wiadomo, że drgawki, niezależnie od przyczyn (np. wstrząs elektryczny, atak epileptyczny) mogą dać dodatni odczyn leukergiczny.

## 7. Próby z jadem kiełbasianym

Dwa króliki otrzymały iniekcję jadu kiełbasianego (którego DLM dla świnek morskich = 0,0005 mg.) 0,0001 mg. dożylnie i 0,00001 mg. śródskórnice. Codziennie badano leukergię.

W ciągu następnych trzech dni leukergia ujemna.

Czwartego dnia badań u jednego z badanych królików leukergia dodatnia. U królika tego wystąpiło porażenie mięśni szyi, oraz znaczne przyspieszenie oddechów. Tego samego dnia zwierzę padło.

### Sekcja:

Oba górne płaty płuc bezpowietrzne, przekrwione, z wybroczynami: pneumonia. Zwyródnienie miąższowe wątroby, obrzęk ściany dwunastnicy. Pęcherz pełny.

U drugiego królika w piątym dniu badań wystąpiła leukergia dodatnia, oraz objawy porażenia w postaci zwieszenia głowy i niemożności połykania. Tego samego dnia zwierzę padło.

### Sekcja:

Pęcherz moczowy pełny, przekrwiony. Jelita cienkie puste. Żołądek miernie wypełniony. Śledziona, wątroba bez zmian. Płuca: w kilku punktach lewego górnego płatu rozedma, w innych miejscach wylewy krwi do płuca i ogniska bezpowietrzne. Liczne ogniska pneumoniczne w różnych stadiach od przekrwienia do hepatyzacji.

U królików, którym podano jad kiełbasiany, leukergia nie wystąpiła przez trzy dni od iniekcji. Wprawdzie u jednego z nich czwartego dnia, u drugiego piątego dnia, zjawila się dodatnia leukergia, jednocześnie jednak wystąpiły objawy pneumonii.

### Wnioski:

Jad kiełbasiany sam przez się leukergii nie wywołuje, występuje ona dopiero wtedy, gdy pojawi się powikłanie np. w postaci zapalenia płuc.



### Streszczenie i wnioski ostateczne

Zbadano następujące bodźce w kierunku zdolności wywoływania leukergii u królików:

- 1) Śródżylny zastrzyk zabitych pałeczek okrężnicy (50—1200 mlj. w 1 ml.).
- 2) Jad błoniczy, podany śródskórnio, w dawkach od rumieniowej do nekrotyzującej.
- 3) Jad zgorzeli gazowej, podany śródskórnio i dożylnie, w dawkach rosnących.
- 4) Jad tężcowy, podany śródskórnio i dożylnie, w dawkach rosnących aż do śmiertelnej.
- 5) Jad kiełbasiany dożylnie i śródskórnio, w dawkach rosnących aż do śmiertelnej.
- 6) Anatoksyna błonicza, w dużych dawkach, aż do wywołania wybitnej odporności antytoksycznej.

Okazało się, że zabite pałeczki okrężnicy podawane codziennie, lub co kilka dni przez dwa, trzy miesiące wywołują stale leukergię, mimo narastania odporności swoistej, mierzonej poziomem aglutynin. Przy takim wielokrotnym podawaniu zawiesiny bakteryjnej znika z czasem reagowanie leukocytozą, nie znika i nie zmniejsza się reagowanie leukergią. Bodziec minimalny (50 mlj. pałeczek) nie wymaga zwiększenia. Jad błoniczy, lub jad zgorzeli gazowej wywołują leukergię tylko w nieobecności antytoksyny. Przy wielokrotnym podawaniu, w miarę narastania odporności swoistej, przestaje jad wywoływać leukergię, lub trzeba dawkę jadu znacznie zwiększyć.

Jad tężcowy i kiełbasiany leukergii nie wywołują, nawet w dawkach śmiertelnych. Leukergia zjawia się jednak, jeśli do zatrucia przyłącza się powikłanie np. w postaci zapalenia płuc.

Anatoksyna błonicza, nawet w dużych dawkach, leukergii nie wywołuje. Wnioski jakie można stąd wyciągnąć są następujące:

- 1) Leukergię dają wyłącznie jady wywołujące zapalenie (toksyna błonicza, toksyna zgorzeli gazowej, bakterie i ich endotoksyny \*).
- 2) Jady neurotropowe, nie wywołujące procesów zapalnych (toksyna tężcowa, jad kiełbasiany) nie dają leukergii, występuje ona dopiero, gdy pojawią się powikłania np. w postaci zapalenia płuc.
- 3) Jady zapalne, odtrute przez zamianę toksyny w anatoksynę, lub endotoksyny w hapten\*), jakoteż zobojętnione przez antytoksynę, nie wywołują leukergii.

---

\*) Patrz badania dawniejsze Flecka i Murczyńskiej.

- 4) Bakterie całe, lub endotoksyny z nich otrzymane, jako antygeny nie zubożniają się bez reszty przez homologiczne przeciwciała, tak jak zubożnia się egzotoksyna przez antytoksynę, dają leukergię, mimo wysokie miano aglutynacyjne.
  - 5) Bodźce wywołujące leukergię nie muszą być antygenami, warunkiem otrzymania leukergii jest działanie zapalne, a nie działanie uodparniające. Anatoksyna pozbawiona grupy toksoforowej leukergii nie wywołuje, mimo pełnych funkcji antygenowych. Z drugiej strony, leukergię można wywołać działaniem terpentyny, która nie posiada właściwości antygenowych.
-

L I T E R A T U R A

1. Fleck L. — Schweizer, Med, Woch. Jhg. 76, 9 (175), 1946,
2. Fleck L., Murczyńska Z. — Medycyna Wet. Lublin, 2 (1), 1946,
3. Fleck L. — Comptes rend. Soc. Biol. Strasbourg, séance du 16 mai 1947.
4. Fleck L., Murczyńska Z. — Polski Tyg. Lek, 7 (197), 1947,
5. Fleck L., Murczyńska Z. — Texas Reports on Biol. and Med, 5, 2 (156), 1947,
6. Fleck L. — Polski Tygodnik Lek. 46—47, 1947.
7. Fleck L., Płatakis J., Borecka D. — Polski Tyg. Lek, w druku 1949,
8. Fleck L., Stański F., Nicewiczowa N. — Annales Univ. M. C. S. IV. Sec. D. (174), Lublin, 1949.
9. Fleck L. — Sang, tome XX, 1, (1—15), 1949.●
10. Fleck L., Murczyńska Z. — Archives of. Pathology, 47 (261), 1949.
11. Fleck L. — Journal of the Amer. Med. Assoc, 139, 8, (342), 1949,
12. Kwiatkowski A. — Annales Univ. M. C. S. III Sec. D. 200, Lublin, 1948.
13. Eljasiewicz - Branicka M. — Annaleš Univ. M. C. S. III Sec. D. (216), Lublin, 1948.,
14. Zakrzewski J. Z. — Przegląd Lekarski, Kraków, 17, (515), 1949.
15. Menkin V. — Dynamika Wospalenia, Moskwa, 1948.
16. Menkin V. — Presence of the Leukocytosis Promoting Factor in the Circulating Blood, Chicago 1942.
17. Menkin V. — Studies on Inflammation, Boston 1940.
18. Menkin V. — Mechanism of Leukocytosis with Inflammation, Chicago 1940.
19. Menkin V. — Leukocytosis Promoting Factor in Inflammatory Exudates of Man, Chicago 1942.
20. Menkin V. — Significance of Biochemical Units in Inflammatory Exudates Science, April 27, Vol. 101 (422—425), 1945.
21. Müller L. R. — Lebensnerven und Lebenstrieb, Julius Springer, Berlin, 1931.
22. Boyd W. — A Textbook of Pathology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1946.
23. Boyd W. — Fundamentals of Immunology, New Jork Interscience Publishers, inc 1947.
24. Bieling R. — Die biologische Infektionsabwehr des menschlichen Körpers Wien, Franz Deniche 1944.
25. Aschoff J. — Pathologische Anatomie, Gustaw Fischer, 1936.
26. Węgieńko J. — Podręcznik Chorób Wewnętrznych, t. I, Lublin, 1946.
27. Venulet F. — Fiziopatologia Ogólna, Sztokholm, 1948.
28. Hirschfeld L. — Immunologia Ogólna, Sztokholm, 1948.
29. Kolle W., Krauss R., Uhlenhuth P. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Urban und Schwarzenberg, tom II, IV, V, 1931.
30. Topley W. W. C., Wilson G. S. — The principles of Bacteriology and Immunity, London, Edward Arnold, 1946.
31. Fiedorow M. W. — Mikrobiologia, Moskwa, 1949.

## Р Е З Ю М Е

- I. Внутривенная инъекция убитых кипяченных палочек (50 — 1200 мил. в 1 мл).
- II. Дифтеритический яд введенный под кожу в количествах от получения гиперемии до некроза.
- III. Яд газовой гангрены введенный в толщу кожи в возрастающих дозах.
- IV. Столбнячный яд, введенный в толщу кожи и внутривенно в количествах до смертельной дозы.
- V. Колбасный яд внутривенно и в толщу кожи в количествах возрастающих до смертельной дозы.
- VI. Дифтеритический анатоксин в больших количествах вплоть до получения резкого антитоксического иммунитета.

Оказалось, что убитые кишечные палочки введенные ежедневно или в промежутках нескольких дней в течении двух-трех месяцев всегда вызывают лейкергию, несмотря на нарастание специфического иммунитета, измеряемого уровнем аглютинин.

При подобном многократном применении взвеси бактерий, современем исчезает реакция лейкоцитоза, но не исчезает и не уменьшается реакция лейкергии.

Минимальный возбудитель (50 мил. бакцил) не требует увеличения. Дифтеритический яд и яд газовой гангрены вызывает лейкергию только при отсутствии антитоксин.

При многократном применении и по мере нарастания специфического иммунитета прекращается вызывание ядом лейкергии, или следует значительно повысить дозы яда.

Столбнячный яд и колбасный яд не вызывают лейкергии, даже в дозах смертельных.

Лейкергия появляется если к интоксикации присоединяется осложнение воспалительного характера, напр. воспаление легких.

Антитоксин дифтеритический, даже в больших дозах лейкергии не вызывает. Из выше сказанного можно сделать следующие выводы:

- I. {Лейкергию дают исключительно яды вызывающие воспаление (токсин дифтеритический, токсин газовой гангрены, бактерии и их эндотоксины).

- II. Нервнотропные яды, не вызывающие воспалительных процессов (токсин столбняка, колбасный яд) не дают лейкергии, появляется она только в случаях присоединения воспалительного осложнения, напр. воспаления легких.
- III. Воспалительные яды, нейтрализованные путем изменения токсин на антитоксины или эндотоксины в гаптен\*), а также нейтрализованные через антитоксины — не вызывают лейкергии.
- IV. Бактерии в целости или полученные из них эндотоксины, как антигены не нейтрализующиеся гемолитическими антителами, как это бывает при нейтрализации эзотоксинов антитоксином дают лейкергию, несмотря на высокий титр аглютинации.
- V. Возбудители вызывающие лейкергию не должны быть антигеном, условием получения лейкергии есть воспалительный процесс, но не иммунитетное воздействие. Антитоксин лишен группы токсоформенной не вызывает лейкергии, не смотря на полность антигенных свойств. С другой стороны лейкергию можно вызвать действием скипидара, который не имеет свойств антигенных.

---

\*) Смотри исследования Флека и Мурчинской

## S U M M A R Y

The following stimuli were examined in order to determine their ability to cause leukergy in rabbits:

- 1) Intravenous injection of killed bacteria coli (50—120 mill. in 1 ml.).
- 1) Diphtheria toxin injected intradermally in erythematous up to necrotic doses.
- 3) Gas gangrene (bac. perfringens) toxin introduced intradermally and intravenously in rising doses.
- 4) Tetany toxin injected intradermally and intravenously in rising doses up to lethal.
- 5) Botulinus toxin injected intradermally and intravenously in rising doses up to lethal.
- 6) Diphtheria anatoxin in large doses till the formation of specific antitoxic immunity.

It appeared that killed bacteria coli, injected every day, or with few days intervals for a period of 2—3 months caused constantly leukergy in spite of the increasing specific immunity, measured by the agglutinin level. After such prolonged and repeated injections of bacterial suspensions the leukocytosis disappears, but the leukergy reaction does not cease, nor does it decrease. The minimal stimulus (50 mill. of bacteria) does not require any increase.

Diphtheria toxin, or gas gangrene toxin causes leukergy only in the absence of antitoxin. After repeated injections, with increasing specific immunity, the toxin ceases to cause leukergy, or the dose must be considerably increased. Tetany and botulinus toxins do not cause leukergy even in lethal doses. Leukergy is present, however, if the intoxication is complicated, as for instance by pneumonia.

Diphtheria anatoxin even in large doses causes no leukergy.

## Conclusions

The following conclusions can be drawn:

- 1) Leukergy is provoked only by inflammation producing stimuli (diphtheria toxin, gas gangrene toxin, bacteria and their endotoxins \*).

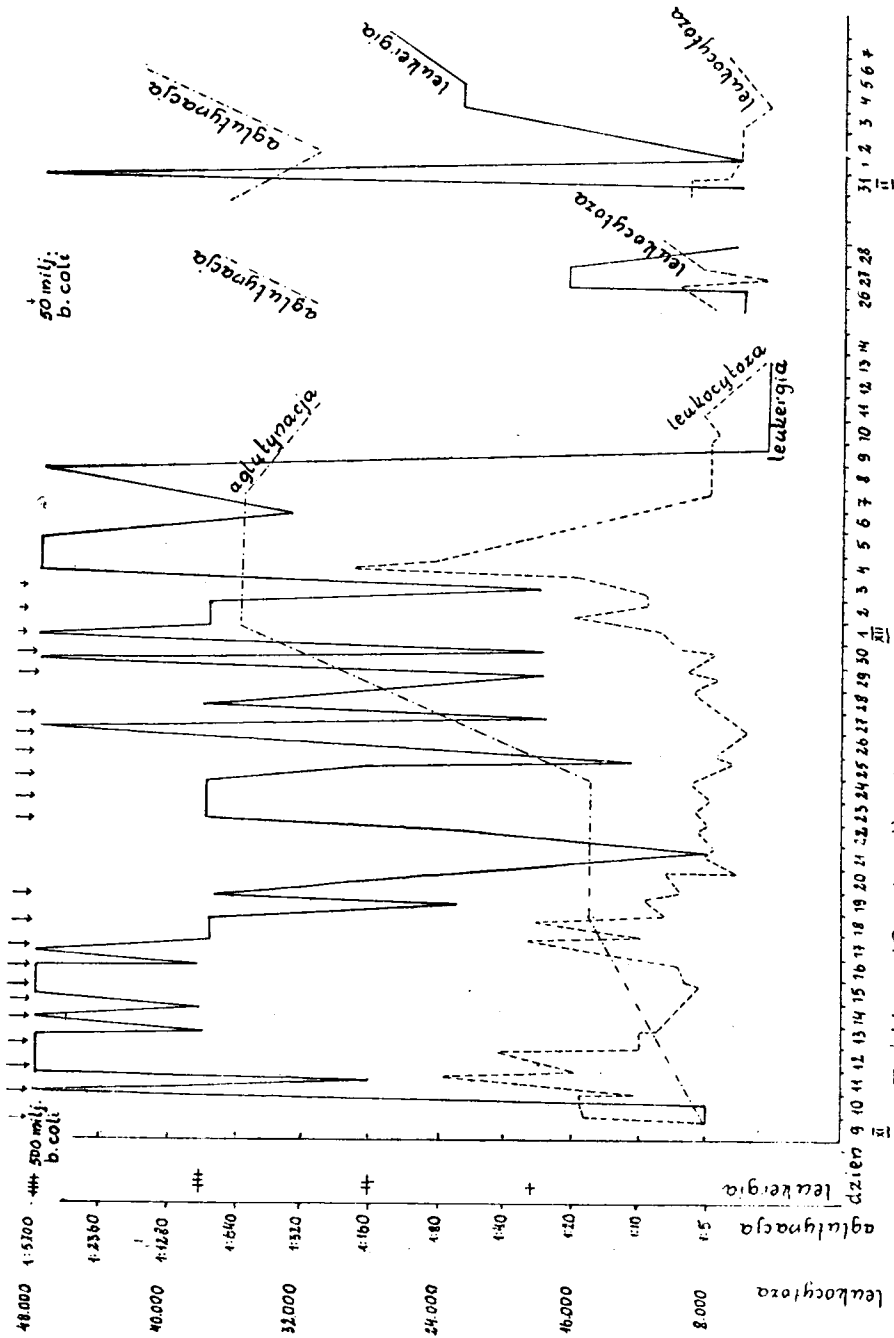
---

\*) See previous papers by Fleck and Murczyńska.

- 2) Neurotropic toxins, causing no inflammatory processes (tetany and botulinus toxins) give no leukergy: it appears only in cases complicated. e. g. by pneumonia.
  - 3) Inflammatory toxins, detoxicated by the change of toxin into anatoxin, or endotoxin into hapten\*), or neutralized by anti-toxin cause no leukergy.
  - 4) Whole bacteria, or their endotoxins provoke leukergy in spite of a high agglutination titre, as antigens not undergoing complet detoxication by homologous antibodies, like exotoxin are by anti-toxin.
  - 5) Stimuli causing leukergy must not be antigens, because it is the inflammatory action and not an immunological one, which provokes leukergy. Anatoxin deprived of the toxophore group, in spite of its full antigenic function, causes no leukergy. On the other hand, leukergy can be produced by the action of turpentine, which has no antigenic properties.
-



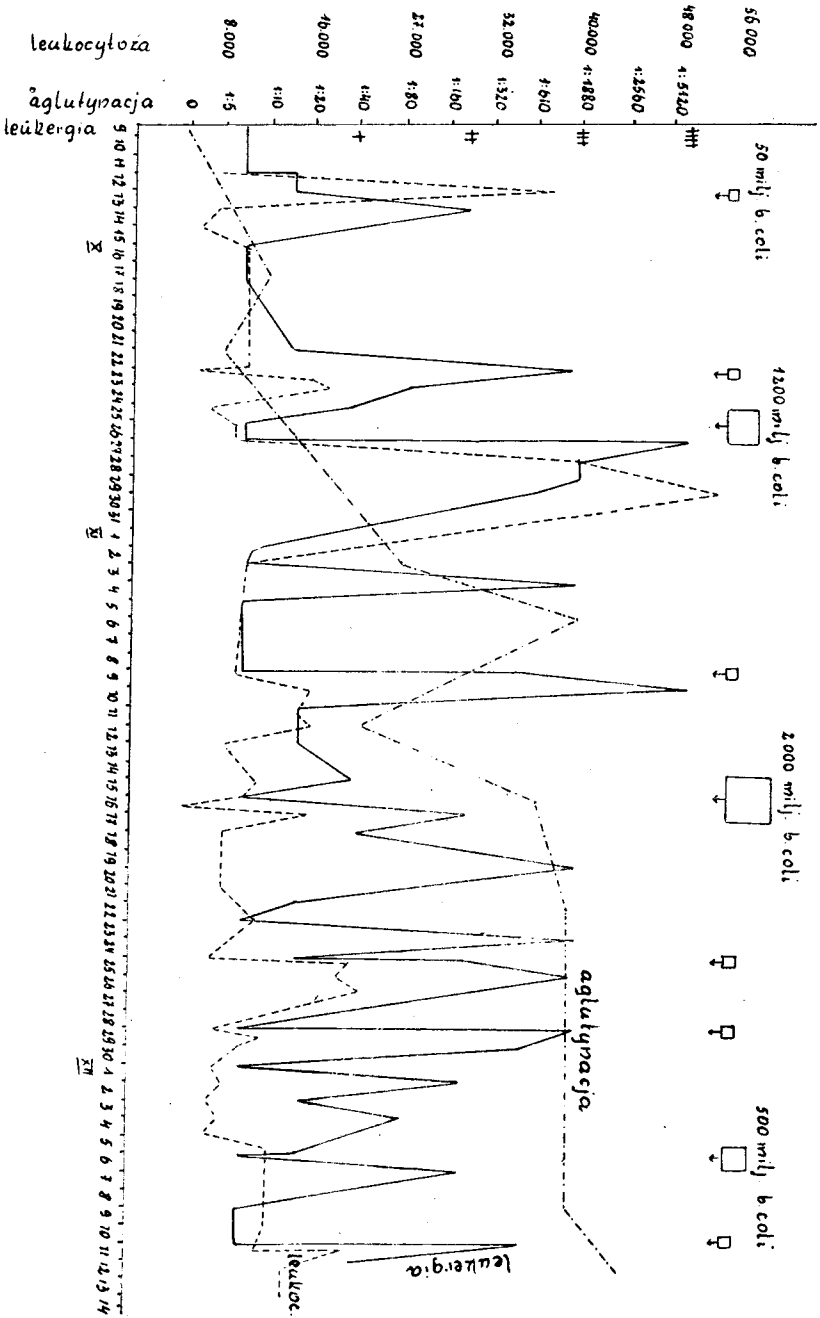




Tablica Nr 1 Królik Nr 2 (b. coli)

Leukergia, leukocytaza i poziom aglutynin u królika Nr 2, któremu zastrzykiwano dożylnie zawiesinę zabitych pałeczek okrężnicy. (Data zastrzyku oznaczona strzałką. Dłuższe strzałki = 500 milij. zarazków, krótkie strzałki = 50 milij. zarazków).

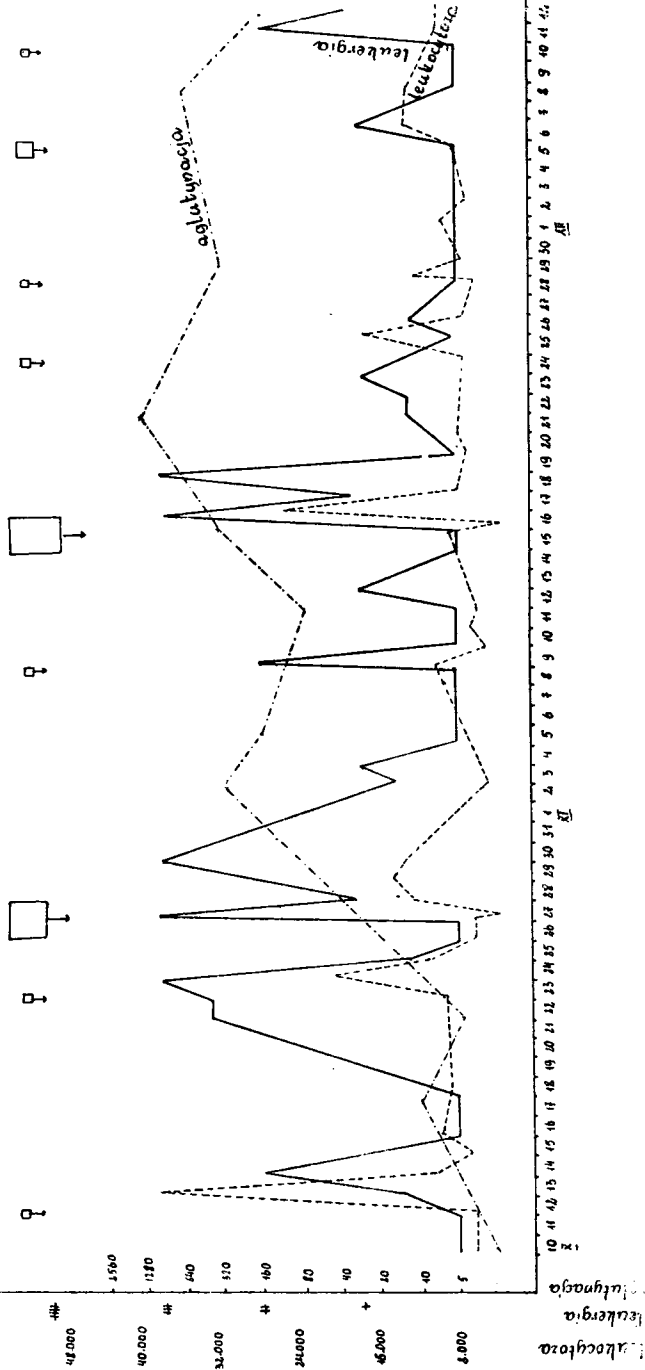
Tablica Nr. 2 Leukia Nr. 70



Leukemia, leukocytoza i poziom aglutynin u królika Nr. 70, któremu zastrzykiwano dożylnie zawierając zabitych pałeczek okrężnicy. (Data zastrzyku oznaczona znakiem  → Wielkość tego znaku jest proporc. do ilości wstrzykiwan. zarazków).

Tablica Nr. 3

królik Nr. 69

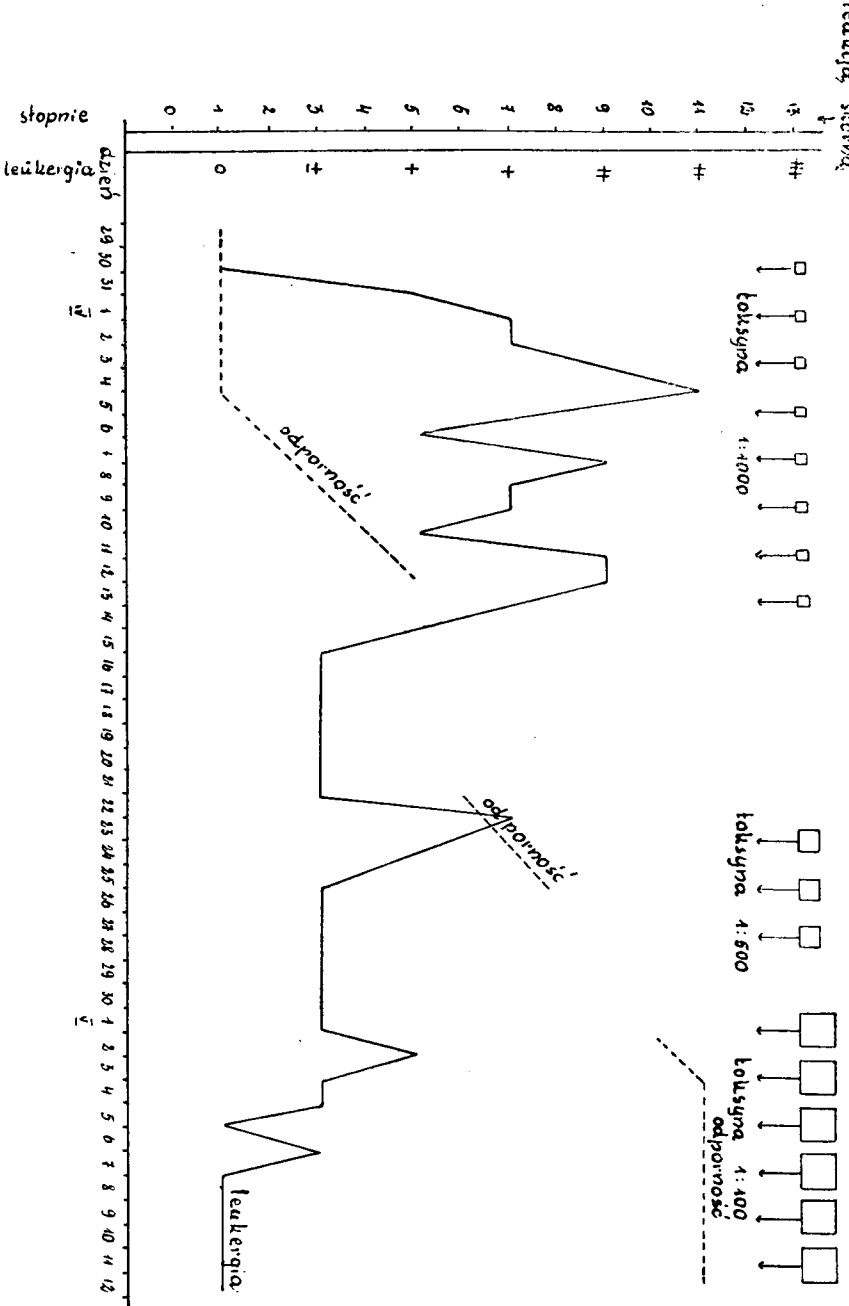


Leukergia, leukocytoza i poziom aglutynin u królika Nr 69, któremu zastrzykiwano dożylnie zawiesinę zabitych pałeczek okrężnicy. Data zastrzyku oznaczona znakiem □→ Wielkość znaku jest proporc. do ilości wstrzykiwanych zarazków.

odporność wzrasta  
reakcja, słabnie

Tablica Nr. 14

Dzielnik Nr. 15



Leukergia i odporność u królika Nr 15. któremu zastrzykiwano środkiem toksynę błoniczną. (Data zastrzyku oznaczona znakiem.  $\square \rightarrow$  Wielkość znaku jest proporcjonalna do ilości wstrzykiwanej toksyny). Odporność na jad błoniczy mierzona reakcją skórną w następujących stopniach:

- 1 stopień — rozcielenie 1 : 1000 — nekroza
- 2 " " " tylko wybitny obrzęk
- 3 " " " tylko nieznaczny obrzęk
- 4 " " " tylko słabe zaczerwienienie
- 5 " " " brak reakcji
- 6 " " " 1 : 500 — wybitny obrzęk

- 7 stopień — rozcielenie 1 : 500 — tylko nieznaczny obrzęk
- 8 " " " tylko słabe zaczerwienienie
- 9 " " " brak reakcji
- 10 " " " 1 : 100 — wybitny obrzęk
- 11 " " " tylko nieznaczny obrzęk
- 12 " " " tylko słabe zaczerwienienie
- 13 stopień — rozcielenie 1 : 100 — brak reakcji