

M E D Y C Y N A

W E T E R Y N A R Y J N A

Dekret o wykonywaniu praktyki lekarsko-weterynaryjnej stanowi ukoronowanie akcji zorganizowania służby lekarsko-weterynaryjnej na poziomie nowoczesnym.

Długoletnim staraniom naszej korporacji stało się zadość. Rząd stworzył pełne podstawy prawne dla naszego dalszego rozwoju.

Reszta zależy wyłącznie od nas.

Obowiązkiem każdego z nas jest tak pracować aby nie zawieść zaufania jakiego nam udzielono.

Komitet Redakcyjny

1. Prace naukowe i referaty zbiorowe

Zakład Mikrobiologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej

Kierownik: z. Prof. Dr. LUDWIK FLECK

LUDWIK FLECK, ZOFIA MURCZYŃSKA

○ serologicznych czynnikach regulujących skład i układ leukocytów we krwi

Serological factors regulating the proportion and distribution of leukocytes in blood.

I.

○ GARNITUROWYM UKŁADZIE BIAŁYCH CIAŁEK KRWI

Punktem wyjścia dla badań nad rozmieszczeniem leukocytów we krwi obwodowej była obserwacja z praktyki hematologicznej, że obrazy krwi liczone w kilku oddzielnych miejscach tego samego preparatu, lub w kilku równocześnie pobranych preparatach są bardziej do siebie zbliżone, aniżeli należałoby się tego spodziewać przy przypadkowym, tj. nieregulowanym rozmieszczeniu ciałek białych poszczególnych klas. Różnica ilości np. neutrofilów w dwóch kolejnych setkach ciałek białych bywa rzadko większa niż 10, prawie nigdy większa od 20. Często wynosi ona tylko 1, 2 lub 3. Wygląda to tak, jakgdyby ciałka białe człowieka były w stosunku do siebie regularnie rozmieszczone, tj. tak, jak gdyby już bardzo małe objętości krwi np. 0,01–0,03 mm³ zawierające 100–200 ciałek miały procentowy skład leukocytów różnych klas bardzo bliski średniego składu, obliczonego z wielkiej objętości krwi. Jeśli zroźnicujemy zaledwie 200 ciałek mamy obraz, który przy następnej serii 200 ciałek praktycznie nie ulega zmianie. W małej kropki mamy około 3 mm³ krwi, tj. około 20.000 leukocytów i około 15.000.000 erytrocytów. Jak się to dzieje, że skład procentowy, obliczony na zaledwie 200 leukocytach jest już niemal identyczny ze średnią w tej kropki i ze średnią z kropel sąsiednich? Czy należy się tego spodziewać według rachunku prawdopodobieństwa, przyjmując przypadkowe rozmieszczenie leukocytów we krwi? Problem ten*) można rachunkowo ściśle rozwiązać.

Ze stanowiska fizykalnego przedstawia krew zawiesinę kilku rodzajów komórek w płynie. Ich rozmieszczenie może

dać trzy zasadniczo różne obrazy: 1. wymieszanie, 2. uporządkowanie i 3. uwarstwienie.

Pierwsza możliwość, tj. wymieszanie, odpowiada następującemu modelowi**): do wąskiej rurki szklanej wrzucamy po jednej kulce na chybił trafił wybranej spośród dobrze wymieszanych 100 kulek, pomiędzy którymi jest 75 białych a 25 czarnych. Rozmieszczenie kulek białych i czarnych w rurce jest przypadkowe, składy małych partii kulek (np. po 4 kulki) pobranych z tej rurki nie są identyczne, lecz różnią się od siebie w sposób, podłyktowany rachunkiem praw-

dopodobieństwa, według formuły Bernoulliego $\sigma_B = \sqrt{Vmpq}$, gdzie m oznacza ilość elementów partii, p prawdopodobieństwo znalezienia pewnego elementu, a q prawdopodobieństwo znalezienia elementu przeciwnego.

Druga możliwość, tj. uporządkowanie, odpowiada umieszczeniu w tejże rurce 75 białych i 25 czarnych kulek tak, aby na przemian leżały zawsze: czarna, biała, biała, biała, czarna, biała, biała, biała itd. Każda partia 4 kulek (garnitur) daje te same stosunki ilościowe co cały słupek kulek.

Trzecia możliwość, tj. uwarstwienie, odpowiada umieszczeniu 25 kulek czarnych na dnie rurki, a 75 białych powyżej. Partie kulek wyjmowane z tej rurki (np. po 4) miałyby skład różny pomiędzy sobą i różny od składu ilościowego całego słupa. Różnice te byłyby większe niż przy pierwszej możliwości, tj. większe niż σ_B .

*) L. Fleck, E. Altenberg: Rozmieszczenie leukocytów we krwi. Wiad. Lek. Lwów, 1931.

***) patrz tabela 1.

Która z tych trzech możliwości jest zrealizowana we krwi? Można to rozstrzygnąć, obliczając***) w szeregu (np. 10) preparatów, wykonanych z kolejnych kropeł krwi tego samego osobnika, procentowy skład leukocytów i rozrzut znalezionych empirycznych liczb procentowych według

$$\sigma_E = \pm \sqrt{\frac{d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_n^2}{n-1}}$$

w którym d_1, d_2, \dots, d_n

oznaczają kolejne różnice znalezionych liczb procentowych od średniej, n zaś oznacza ilość wykonanych obliczeń.

Liczba σ_E przedstawia tak zwany rozrzut empiryczny. Należy jeszcze obliczyć rozrzut teoretyczny Bernoulliego

$$\sigma_B = \pm \sqrt{mpq}$$

gdzie m oznacza ilość elementów w jednej próbce, w danym wypadku m równa się 100, ponieważ oznaczamy ilość pewnej formy ciałek białych w 100 ciałkach, p oznacza prawdop.

$$\sigma_E = \pm \sqrt{\frac{d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_n^2}{n-1}} = \pm \sqrt{\frac{(1,6)^2 + (3,4)^2 + \dots + (0,4)^2}{9}} = \pm 3,66$$

$$\sigma_B = \pm \sqrt{mpq} = \pm \sqrt{100 \cdot 0,704 \cdot 0,296} = \pm 4,56$$

$$L = \frac{3,66}{4,56} = 0,80$$

podobieństwo znalezienia danej formy wśród 100 ciałek, więc procent tej formy, a q oznacza prawdopodobieństwo przeciwnie, więc $q = 1 - p$.

Stosunek $\frac{\sigma_E}{\sigma_B} = L$ nazywamy liczbą Lexisa; wartość

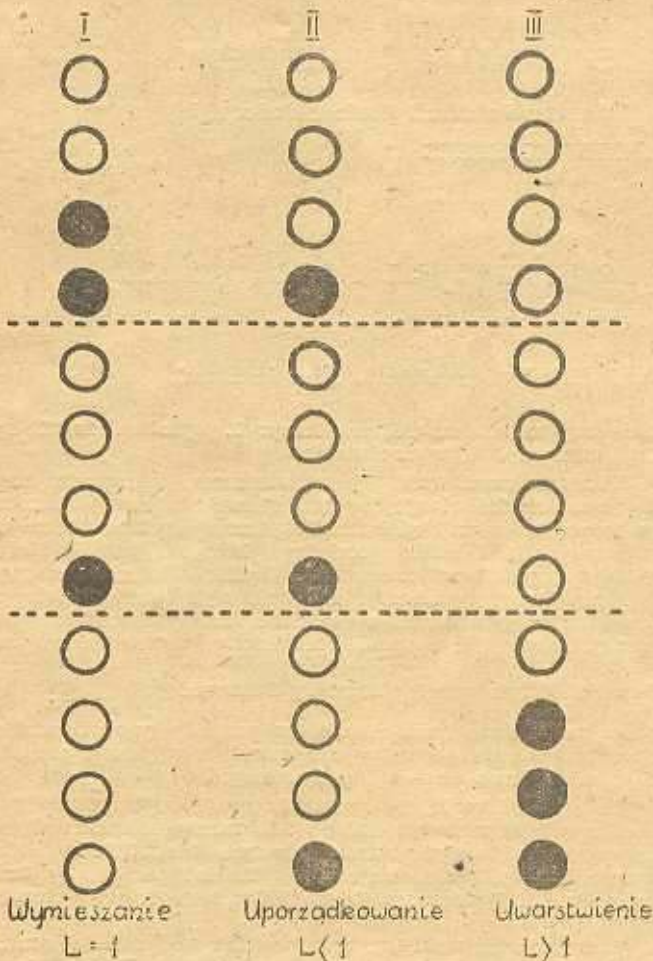
jej wskazuje na to, czy w danym wypadku zachodzi wymieszanie ($L=1$, rozrzut empiryczny równy rozrzutowi teoretycznemu), czy uporządkowanie ($L < 1$, rozrzut empiryczny mniejszy od teoretycznego), czy też uwarstwienie ($L > 1$, rozrzut empiryczny większy od teoretycznego).

Przykład: W 10 bezpośrednio po sobie pobranych preparatach krwi tego samego osobnika znaleziono:

72 proc. 67 proc. 78 proc. 68 proc. 74 proc. 66 proc. 68 proc. 60 proc. 72 proc. 70 proc. neutrofilów.

Średnia: 70,4 proc. Różnice znalezionych liczb procentowych od średniej wynoszą:

$$d_1=1,5 \quad d_2=3,4 \quad d_3=7,6 \quad d_4=2,4 \quad d_5=3,6 \quad d_6=4,4 \quad d_7=2,4 \\ d_8=1,4 \quad d_9=1,6 \quad d_{10}=0,4$$



Tabl. 1.

Rozrzut znalezionych wartości empirycznych jest znacznie mniejszy od przypadkowego, liczba Lexisa wynosi 0,80, neutrofile są w tym przypadku rozmieszczone wśród ciałek białych w sposób uporządkowany, a nie przypadkowy. W systematycznie przeprowadzonych badaniach, w których różnicowano każdorazowo u zdrowych i chorych ludzi 20 razy 100 ciałek białych, stwierdziliśmy (L. Fleck, H. Steinhaus, E. Altenberg 1939), że liczba Lexisa waha się dla neutrofilów u człowieka między 0,6 a 0,9, średnio wynosi ona 0,69. Dla limfocytów znaleźliśmy średnio $L=0,75$, dla monocytów $L=0,68$. Wszędzie więc mniej niż 1. Jedynie w kilku przypadkach białaczki była ta liczba większa niż 1, natomiast w procesach zapalnych jak pneumonia, appendicitis była ona wyjątkowo niska.

Do analogicznych wyników dochodzi się inną drogą: oznaczaliśmy u 160 ludzi zdrowych i chorych procent neutrofilów w dwóch sąsiednich kropkach krwi i obliczaliśmy różnicę liczb procentowych w obu kropkach (D), np. 51 proc. i 48 proc., $D=3$. Gdyby krew była nieuporządkowaną zawiesziną leukocytów, tj. zawiesziną według przypadku rozmieszczonych leukocytów, musieliśmy na 100 oznaczeń mieć wielkie różnice (D) znacznie częściej niż w rzeczywistości znaleźliśmy, patrz Tabl. 2.

Różnica (D) liczb procentowych neutrofilów w 2 kropkach krwi na 100 prób po 2 setki.

	Przewidywana na podstawie rach. prawdopodob.	Stwierdzona w preparatach
$\frac{D}{2} > 2 \sigma_B$	4,6 razy	0 razy
$\frac{D}{2} > \frac{1}{2} \sigma_B$	13,4 „	3 „
$\frac{D}{2} > \sigma_B$	31,7 „	11 „
$\frac{D}{2} > \frac{1}{2} \sigma_B$	61,7 „	45 „

Tabl. 2.

A więc różnice były znacznie mniejsze niżby wynikało z rachunku prawdopodobieństwa dla przypadkowych rozmieszczeń. Każdy hematolog wie, że różnica między dwoma oznaczeniami procentu neutrofilów w tej samej krwi, która by była większa niż $4\sigma_B =$ około 20, więc np. 67 proc. i 90 proc. nie zdarza się przy przestrzeganiu zasad prawidłowej techniki prawie nigdy, musiałyby się jednak zdarzać nieomal w każdym awidzleśnym obrazie krwi, tj. w średnio wielkiej pracowni codziennie, gdyby leukocyty były przypadkowo rozrzucone.

***) L. Fleck, H. Steinhaus, E. Altenberg: The distribution of leucocytes in blood, 1939 wysłane do Jour. of Exp. Med. Baltimore. Na właściwą metodę statystycznego ujęcia zagadnienia rozmieszczenia leukocytów naprowadził mnie Prof. mat. Dr. Hugo Steinhaus.

Wreszcie analiza liczb procentowych większych serii obliczeń napotykanych w literaturze, np. w pracy Ockala, Brandta i innych, prowadzi do takich samych wniosków.

Należy więc przyjąć, że leukocyty są we krwi „uporządkowane”, tj. rozmieszczone jakgdyby w garniturach o mniej więcej ustalonym składzie cytologicznym, podobnie jak owe kulki szklane tworzą garnitury po cztery. Przestrzennego uporządkowania tj. równomiernego rozmieszczenia leukocytów w stosunku do erytrocytów niema, jak to ustaliliśmy wówczas w specjalnych doświadczeniach (1939), których techniki ze względu na brak miejsca nie podajemy: Trzebażby zatem nasz model uzupełnić: garnitury kulek (czarna, trzy razy biała) są jako całość bezładnie rozrzucone pomiędzy bardzo dużą ilością kulek trzeciego rodzaju np. czerwonych.

Kłócenie krwi żyłnej z cytrynianem i perłami szklanymi może uporządkowanie leukocytów jeszcze wznieść. Sedymentacja lub centrifugowanie znoszą uporządkowanie bardzo szybko, dając uwarstwienie. Następnym mieszanie nie przywraca już uporządkowania: leukocyty zbliżają się w grudki, których już przez kłócenie rozbić nie można. Także in vivo można uporządkowanie leukocytów znieść: w kończynach, w których wywołamy zastój żyły przez podwiązanie, np. w ogonie myszy, znika w ciągu 1—1 1/2 godziny równomierne rozmieszczenie różnych form leukocytów w stosunku do siebie. Liczba L rośnie np. 0,7 do 1,4 i więcej. Jeśli zdefiniemy podwiązkę wracając poprzednie stosunki. Znaczący jednak należy, że u zwierząt jest uporządkowanie ciałek białych mniej wyraźne niż u człowieka. U królika zdrowego często znajdowaliśmy liczby większe niż 1, patrz niżej.

Bardzo instryktywne są preparaty uzyskane w ten sposób, że do kropli krwi ludzkiej świeżo wypływającej z rądku dodajemy małe oczko pyłku kwiatowego, mieszamy i robimy preparaty. Dla poszczególnych form ciałek białych jest liczba L mniejsza niż 1, podczas gdy w tym samym preparacie jest ona dla pyłków, liczonych jako odrębna klasa obok neutrofilów, limfocytów itd., znacznie większa niż 1).

II.

O SWOISTYCH ANTYPENACH BIAŁYCH CIAŁEK KRWI

Stajemy przed zagadnieniem: jaki jest mechanizm układania się ciałek białych w garnitury o mniej więcej jednakowym składzie i jaka jest rola fizjologiczna tych garniturów (zespołów roboczych)?

Niewątpliwie, to co nazywamy obrazem krwi, tj. ilość leukocytów w jednym mm³ i odsetek ich różnych form jest w związku z garniturowym układem leukocytów. Jest jak gdyby ryczałtowa formuła budowy cytologicznej krwi, której strukturalną formułę dają owe garnitury.

Wobec ścisłego związku obrazu krwi z infekcją i procesami odpornościowymi mechanizm immunologiczny nasuwa się przede wszystkim na myśl, jakkolwiek nie jest on jedyną możliwością.

O działaniu sił serologicznych²⁾ można oczywiście tylko wtedy myśleć, jeśli spełniony jest zasadniczy warunek, tj. jeśli istnieje różnicowanie antygenowe poszczególnych form ciałek krwi.

Na ten temat znajdują się w literaturze liczne prace. Już Miesznikow zdołał otrzymać surowice antyleukocytarne. Menne (1922), Rosenthal i Falkenheim (1922) udowodnili, że można przy pomocy aglutynacji i precipitacji odróżnić leukocyty, erytrocyty i trombocyty. Ledingham i Bedson (1915), Lindstrom i inni używali jako antygeny wysięków ropnych i otrzymali surowice działające silnie na leukocyty a tylko słabo na limfocyty. Chew, Stephens i Lawrence (1936) uzyskali przy pomocy takiego wysięku surowice, wywołujące leukopenię, nawet agranulocytozę u świnek. Bedson (1915) stosował ponadto surowice przeciwplytkową, która wywoływała w doświadczeniu anemię z powodu krwotoków. Chew i Lawrence (1937) uodporniali króliki gruczołami limfatycznymi świnki i otrzymali surowice, która zmniejszała ilość limfocytów u świnki. Hirszfild i Halber stwierdzili (1936) pokrewieństwo serologiczne ropy ludzkiej i serowatych mas gruczkowych ludzkich, ponadto pokrewieństwo tych substancji z serem i ropą bydłą, a brak pokrewieństwa z ropą końską. Antygen okazał się kokkostabilny i rozpuszczalny w alkoholu. W trombocytach stwierdzili ci autorowie obecność swoistego antygeny ciepłochwijnego i nierozpuszczalnego w alkoholu. „Powstaje pytanie”, piszą Hirszfild i Halberówna³⁾ „czy serologiczne różnicowanie cytologicznych elementów krwi nie wytlumaczy nam zmiany obrazu krwi w niektórych chorobach? Istnieją choroby zależne od obecności autohemolizyn, np. Haemoglobinuria paroxysmalis. Czy więc w odniesieniu do innych elementów krwi, leukocytów i trombocytów nie zachodzą stosunki podobne? Czy nie mogą one wywoływać leukopenii, trombopenii itd.?”

Wyniki cytowanych autorów udało się nam (wspólnie z Dr. Fr. Lille w pracowni Instytutu Ochrony Matki i Dziec-

ka, Lwów, dyr. prof. Fr. Groer) w r. 1940 i 1941 potwierdzić i rozszerzyć. Potwierdziliśmy kokkostabilność i rozpuszczalność w alkoholu antygeny leukocytarnego z ropy. Ponadto identyczność jego z antygenem z leukocytów krwi w białaczce szpikowej. Udało nam się na królikach uodpornionych leukocytami z przypadku białaczki szpikowej (500,000 ciałek białych w 1 mm³, w tem 74% myeloblastów) wykazać, że w myeloblastach znajduje się ponadto odrębny antygen, którego niwecznik nie daje się wyabsorbować zwyczajną ropą, więc różny od antygeny leukocytów. Antygen ten jest ciepłochwijny i nie rozpuszcza się w alkoholu. Nie jest on identyczny z antygenem limfocytów.

Przy pomocy surowic antyleukocytarnych otrzymywaliśmy leukopenię wzgl. agranulocytozę u świnki, trwającą kilka dni i przemijającą potem samodzielną. Na królikach uodpornionych ciałkami białymi z białaczki limfatycznej, względnie ludzkich gruczołów limfatycznych normalnych stwierdziliśmy identyczność serologiczną limfocytów z białaczki i z gruczołów, ponadto kokkostabilność i nierozpuszczalność w alkoholu antygeny limfatycznego. Jest on różny od antygeny trombocytów.

Analogicznie potwierdziliśmy istnienie u świnki i u szczura białego swoistego antygeny płytkowego, kokkostabilnego, nierozpuszczalnego w alkoholu. Królicza surowica przeciwplytkowa dla świnki dawała u świnki in vivo śmiertelną w ciągu 4—5 dni trombopenię z wylewami krwawymi w jamach surowicznych, mięśniach, skórze i na błonach śluzowych. Podana śródskórnie w małych ilościach dawała w ciągu 8—12 godzin wybitną krwawą wybroczynę lokalną. Analogiczne objawy wywołuje królicza surowica przeciwplytkowa dla szczura u tegoż zwierzęcia. Surowica królicza przeciwplytkowa działa wybitnie antykomplementarnie w próbie wiązania dopełniacza, nawet w znacznych rozcieńczeniach (1:160).

Niestety badania nad cytospecyficznym antygenem monocytów i eozynofiliów przerwała wojna w r. 1941, lecz wynika z obserwacji nad autoaglutyninami ciałek białych, że takie antygeny istnieją, o czym niżej.

A zatem zasadniczy warunek dla przyjęcia działania czynników serologicznych na skład i układ ciałek białych we krwi jest spełniony, ponieważ istnieją różnicowane antygeny rozmaitych form ciałek białych; istnieje ponadto odrębny antygen najmłodziej formy granulocytów (myeloblastów). Należy także przyjąć istnienie odrębnego antygeny młodych limfocytów, co wynika z podanych niżej obserwacji nad autoaglutynacją limfocytów.

III. O CYTOSPECYFICZNYCH AUTOAGLUTYNINACH DLA BIAŁYCH CIAŁEK KRWI (CYTOERGINY).

Jeśli normalna krew z dodatkiem cytrynianu sodu stoi w wąskiej próbówce, opadają ciałka czerwone naogół szybciej niż białe i w górnej warstwie kolumny ciałek krwi gromadzą się ciałka białe. Można tę warstwę pipetką zdjąć i otrzymujemy zawiesinę ciałek białych, ewentualnie z domieszką ciałek czerwonych. Płytki opadają wolniej i znajdują się przeważnie ponad ciałkami białymi. Przez niezbyt szybkie odwirowanie warstwy leukocytarnej można ciałka białe jeszcze bardziej zagaęścić i oddzielić od płytek.

Jeśli wstawimy tę zdjętą warstwę leukocytarną do ciepłarki i w odstępach 1/2 do 1 godziny będziemy pobierać z niej kroplę do badania mikroskopowego, przekonamy się, że pierwotnie równomiernie rozrzucone ciałka białe zbliżają się w grupki coraz to większe. Proces ten przebiega we krwi normalnej wolno (3—5 godzin) i niekompletnie. W przebiegu rozmaitych chorób zakaźnych, jak dur osłkowy, tyfus brzuszny, zakażenie krwi, zapalenie płuc itd. jest on znacznie intensywniejszy i po 2—3 godzinach — czasem już w 1/2 godziny po pobraniu krwi — widzimy niemal wyłącznie zlepione białe ciałka krwi. Kroplę zawiesziny ciałek należy na szkiełku kilkakrotnie zakolysać i wysuszyć na powietrzu, następnie zabarwić metodą Pappenheima, ewentualnie po uprzednim delikatnym wyługowaniu ciałek czerwonych wodą destylowaną. Powstają obrazy przedstawione na załączonych zdjęciach. Oglądanie grupki ciałek białych pod dużym po-

¹⁾ Odpowiedź na ewentualny zarzut, że garniturowe uporządkowanie leukocytów jest tylko artefaktem na szkiełku przedmiotowym znajduje się w cytowanej pracy z r. 1939. Tamże omówienie unikania błędów, wynikającego ze znanego układania się monocytów na brzegu, limfocytów na środku preparatu.

²⁾ Na konieczność wprowadzenia serologicznych punktów widzenia do analizy hematologicznej zwrócił mi uwagę prof. Hirszfild.

³⁾ Hirszfild i Halber, Med. społ. i dośw. 1936.

większeniem wykazuje, że w wiślu grupach aglutynacja²⁾ przebiega cytospecyficznie, t. j. że neutrofile, limfocyty, monocyty i ewentualnie eozynofile (patrz niżej) aglutynują się w odrębną grupki. Napotyka się także grupy mieszane, przy czym częstokroć limfocyty skupiają się na jednym biegunie, a neutrofile na przeciwnym. Niekiedy w grupie z 8—10 neutrofilów znajduje się limfocyt lub monocyt — lecz jednorodność cytologiczna grup jest wyraźną ich właściwością. Cytospecyficzność opisanego zjawiska objawia się także w tym, że czasem aglutynują tylko neutrofile, limfocyty zaś są rozrzucone lub naodwrot. Niekiedy monocyty są rozrzucone, czasem zaś wybitnie zaglutynowane. Eozynofile aglutynują się wybitnie w płonicy i we wczesnej rekonwalescencji, tworząc grupy niemal zupełnie jednorodne, nawet jeśli ich ilość we krwi wynosi zaledwie 5—7%. Poza tym zaś przy tym samym procencie aglutynują się słabo, ewentualnie wspólnie z neutrofilami. Na podkreślenie zasługuje stosunek do płytek: płytki wykazują, jak wiadomo, w prawidłowej krwi wybitną autoaglutynację, w trombopatiach zaś zjawiska tego nie spostrzega się (Morawitz i Brugsch 1933). Aglutynaty te mogą być wolne od ciałek białych, albo też mogą być w nich zawarte ciałka białe (leuko- lub limfocyty). Mogą też ciałka białe tworzyć jak gdyby aureole dokoła grupki płytek (prawie wyłącznie limfocyty, rzadko leukocyty, prawie nigdy monocyty). Niekiedy płytki tworzą wąską obwódkę dokoła grupy ciałek białych (prawie wyłącznie dokoła leukocytów), dokładnie modelującą obrys tej grupy. Każda z tych trzech możliwości (okluzja w obrębie aglutynatów płytek, aureola limfocytów dokoła zaglutynowanych płytek, obwódki płytek dokoła grupki leukocytów) występuje oddzielnie. Napotyka się zatem preparaty, w których widać tylko okluzję, lub tylko aureole albo tylko obwódki.

Powstają w ten sposób obrazy, które zdają się być charakterystyczne dla jednostek chorobowych i ich okresu³⁾: w tyfusie plamistym ludzi, świnek morskich i królików stwierdza się wybitną aglutynację neutrofilów z wyraźnymi obwódkami utworzonymi przez płytki, słabszą (nieobejmującą wszystkich komórek) aglutynację limfocytów, niezależną od płytek, wybitną aglutynację monocytów bardzo charakterystyczną, niezależnie od procentu monocytów. W rekonwalescencji występuje aglutynacja eozynofili. W tyfusie brzusznym (nieliczne obserwacje) stwierdza się wybitną aglutynację limfocytów, słabszą neutrofilów. W malarii (2 przypadki) podczas gorączki wyraźne aureole limfocytów dokoła grupki płytek, neutrofile zaglutynowane, wolne od płytek.

Obrazy te, a zwłaszcza obwódki dokoła neutrofilów przypominają obrazy trombocytobaryczne (Rieckenberg — Krikszewski).

Krew ludzi lub zwierząt zdrowych różni się bardzo wyraźnie od krwi w czasie choroby gorączkowej lub zakaźnej. W obu wypadkach n. p. można aglutynację wzmocnić przez niezbyt szybkie wirowanie (5 minut, 1500—2000 obrotów). Lecz ciałka białe w przebiegu wymienionych spraw chorobowych wykazują aglutynację natychmiast po odwirowaniu, zdrowe zaś muszą stać jeszcze 1—3 godzin w cieplarni, lub 4—5 godzin w temperaturze pokojowej. Przeniesienie leukocytów zdrowych do osocza chorobowego może spotęgować ich aglutynację, lecz przeciwnie przeniesienie leukocytów chorobowych do osocza zdrowego nie wpływa zasadniczo na ich aglutynację t. j. nie osłabia jej. Nawet jeśli rozcieńczymy krew zwierzęcia chorego natychmiast po pobraniu np. w stonku 1:5 osoczem zdrowym, odwirowujemy, przepłuczemy leukocyty osoczem zdrowym jeszcze dwukrotnie i w końcu zawiesimy w takim osoczu, aglutynacja nie będzie zasadniczo słabsza. Wnioskujemy stąd, że *wiązanie autoaglutynin następuje prawdopodobnie już w organizmie*⁴⁾. Przy bardzo silnej autoaglutynacji zdarza się, że w momencie rozcierania zwyczajnego preparatu krwi na szkiełku następuje aglutynacja ciałek białych, które występują potem w preparacie jako gniazda jednorodnych form, np. gniazda neutrofilów, limfocytów, monocytów. Tak silna autoaglutynacja może więc prowadzić do zniknięcia zjawiska uporządkowania ciałek białych na szkiełku.

Stan wzmoczonej aglutynacji leukocytów trwa jeszcze czas jakiś po wyzdrowieniu: tydzień i dłużej po tyfusie plamistym.

Obrazy otrzymane przy pomocy sztucznej surowicy odpornościowej, np. surowicy psa uodpornionego ciałkami białymi królika, są bardzo podobne, jakkolwiek proces jest wówczas intensywniejszy: widać jednorodne skupienia neutrofilów (pseudoeozynofili króliczych), limfocytów i monocytów, a także skupienia mieszane z oddzielnymi biegunami neutrofilów, limfocytów i monocytów.

Dla opisanych czynników, zawartych w osoczu, powodujących cytospecyficzne zlepianie się własnych ciałek białych, proponujemy nazwę *cytoerginy*, t. j. *ciała działające na komórki*, i odróżniamy leukerginy, limferginy, monocytoerginy.

Poprzednio proponowana przez nas (1941) nazwa cytoerdyn (czynnik porządkujący komórki) wydaje nam się ze względów lingwistycznych i treściowych mniej odpowiednia. Dla zjawiska samego proponujemy nazwę *cytoergii*, leukergii itd.

IV. BADANIA NAD CYTOERGINAMI KRÓLIKÓW

W celu eksperymentalnego badania opisanych zjawisk można u królika wywołać łatwo stan wzmoczonej cytoergii przez zasztyki śródżylnej zabitych bakterii, np. bałd. Coi lub proteus X19. Mierzenie poziomu cytoergin zwyczajną metodą rozcieńczeń osocza nie udaje się dotychczas, ponieważ znalezienie ciałek białych zupełnie wolnych od cytoergin jest bardzo trudne, a może i niemożliwe: zupełnie zdrowe króliki wykazują co najmniej słabą cytoergię i to nawet wówczas, jeżeli leukocyty oddzielimy od osocza bezpośrednio po pobraniu krwi. Także leukocyty otrzymane z jamy orzowej według de Haana nie są zupełnie wolne od cytoergin. Druga trudność leży w tem, że ilość cytoergin we krwi składa się prawdopodobnie z części już in vivo związanej z ciałkami białymi i z części wolnej, dającej się z osoczem przenieść: metodę zaś odczepiania związanych cytoergin dopiero opracowujemy. Na razie mierzymy cytoergię według obrazów uzyskanych w preparatach mikroskopowych z własnych leukocytów zwierzęcia po 1, 2, 3 i ewentualnie 4 godzinach. Znakiem + oznaczamy preparaty, w których znajdujemy tylko nieliczne grupki z 3—4 ciałek a reszta ciałek jest wolna, przy bardzo nielicznych grupkach +. Jeśli więcej ciałek wolnych jest zaglutynowana w grupki po 3—5 ciałek: ++. Jeśli większość leukocytów zaglutynowana grupki duże po 6—10 ciałek: +++. Jeśli prawie wszystkie leukocyty zaglutynowane, grupki duże po 6—15 ciałek i więcej: ++++.

Przed zasztykiem bakterii należy się przekonać, czy cytoergia u danego zwierzęcia jest prawidłowa, t. j. + lub ++, najwyżej +++ po 3 godz.: jest ona normalnie u królika słabsza niż u człowieka. Krew w ilości około 2 cm³ uzyskujemy u królika przez punkcję serca.

Bezpośrednio (20—40 min.) po zastrzyku (0,5 — 1 cm³ słabo opalizującej zawiesiny bakterii zabitych gorącym) ilość leukocytów spada z około 9000 na 2—5000, potem podnosi się i nazajutrz wynosi kilkanaście tysięcy, następnego dnia spada z powrotem do normy. Ciężota ciała podnosi się w 2—3 godzin po zastrzyku, utrzymuje się przez kilka godzin na poziomie 40,5° — 41,5° C zależnie od dawki, następnie spada do normy lub poniżej. Opadanie krwinek czerwonych (normalnie u królików 1—1,5 mm na godzinę) przyspiesza się (3—7 mm) po 24 godzinach, osiąga szczyt po 36—48 godzinach od zastrzyku (10—15 mm), następnie spada w ciągu dalszych 1—2 dni do normy. Zlepianie się ciałek białych wymaga się nągół równocześnie ze zwiększoną szybkością opadania krwinek, lecz często już wcześniej (np. w 5 godzin po zastrzyku), nasila się w ciągu doby i utrzymuje się przez kilka dni. Średnio trwa wzmoczona cytoergia 4 dni, przeważnie nieco dłużej niż okres przyspieszonego opadania, tak jak gdyby leukergia była czulszym wskaźnikiem zaburzonej równowagi ustroju niż odczyn opadania krwinek, przynajmniej u królików. Lekkie schorzenie jak rhinitis, nie dające szybkiego opadania jak 1,5 mm po godzinie, może już wykazywać wybitną leukergię. Napełnienie jamy otrzewnej jałową solą fizjologiczną, stosowane według de Haana celem uzyskania wysięku z leukocytami) może wywołać leukergię bez przyspieszenia opadania ciałek czerwonych.

Leukergia nie jest więc bezpośrednio związana z leukocytozą we krwi obwodowej z temperaturą, ani z opadaniem. Oddzielenie leukergii od aglutynacji zimnej ciałek czerwonych (Hirschfeld, panaglutynacja Mino), od autoaglutynacji płytek, od zjawiska słupków ciałek czerwonych i opadania wynika z tabeli 3.

Z tabeli widzimy, że leukergia jest zjawiskiem najbardziej zbliżonym do autoaglutynacji płytek i opadania krwinek. Zasadniczym zagadnieniem jest możliwość wyabsorbowania i odczepienia przeciwciała; niestety ze względów technicznych dotąd nie przeprowadziliśmy odpowiednich prób.

Ampłituda cieplna autoaglutynin dla ciałek białych (cytoergin) zależy prawdopodobnie od rodzaju komórek: kilkakrotnie stwierdziliśmy, że duże (młode) limfocyty aglutynu-

²⁾ Nie przesadzamy, że obserwowane zlepianie się jest aglutynacją w klasycznym tego słowa znaczeniu, jakkolwiek uważamy o za tak prawdopodobne, że terminu tego używamy już teraz, przed wykończeniem prób absorpcji, elucji, wpływu temperatury itd.

³⁾ Szczególnie ważne będzie zbadanie takich chorób jak białaczka (w dwóch przypadkach brak cytoergin), agranulocytoza, pannyelofityza, angina monocytarna, poliglobulia i t. p.

⁴⁾ Zjawisko to będzie przedmiotem osobnych badań, podobnie jak próby absorpcji i odczepiania niwecznika.

ją się intensywnie już w temperaturze + 4° C. pod czas kiedy małe (dojrzałe) limfocyty i neutrofile jeszcze pozostają wolne. W temp. 37° C jest przewaga po stronie neutrofilów. Być może, że pewna ciepota ciała w gorączce odpowiada wiązaniu się pewnych cytoergin.

Słownik leukergii do składu cytologicznego krwi królika wynika z prób, z których jedną podajemy dla przykładu w tab. 4.

Zjawisko	Występuje w temperaturach	dotykanie licytyny (w celu Lattosa)	inaktywowanie osocza (57°C) (wzrost surowicy dla zimnej aglutynacji, c. czerw.)	2% roztwór NaCl	bodźciec zapalny	czynnik działający można wyabsorbować
Autoaglutynacja zimna c. czerwonych	tylko poniżej 15° C	bez wpływu	bez wpływu lub potęguje (Nanda)	slaba hamuje	naogół bez wpływu	tak
Autoaglut. płytek	2°-40° na zimno silniejsza	bez wpływu	bez wpływu	oslabia	potęguje	tak (Morawitz i Brogisch)
Autoaglut. ciałek białych	4°-40° zależnie od rodzaju komórek. Na ogół w cieple szybsza	bez wpływu	?	slaba hamuje, silna oslabia	potęguje	?
Słupki krwi	4°-30° wg Theorella na zimno silniej	hamuje	bez wpływu	hamuje	bez wpływu?	nie
Opadanie krwinek	4°-50° szybko w wyższych temp.	hamuje (Theorell)	hamuje	czasem hamuje	potęguje	nie

Tabl. 3.

Z prób naszych wynika, że silnej cytoergii towarzyszyć może zarówno mała ilość leukocytów we krwi obwodowej, jak i wzmożona. Slabej cytoergii towarzyszy normalna lub mała ilość leukocytów. Nie obserwowaliśmy natomiast nigdy leukocytozy zapalnej ze słabą autoaglutynacją ciałek białych: w czasie narastania ilości ciałek białych narasta też cytoergia, w czasie spadania leukocytozy wzmożona cytoergia utrzymuje się jeszcze czas jakiś. Leukopenii występującej bezpośrednio po zastrzyku towarzyszy niski poziom cytoergin.

Czasowo przebiega więc zjawisko reakcji leukocytarnej po zastrzyku bodźcowym w następujący sposób: wplaw leukopenia, po czym leukergia i leukocytoza, następnie ilość leukocytów spada lecz leukergia jeszcze się utrzymuje, w końcu cofa się też i leukergia. Leukopenię po takim zastrzyku odnosi się do rozpadu leukocytów (Loewl.), można by tedy przyjąć, że rozpad ten, uwarunkowany bezpośrednim działaniem czynnika chorobowego, jest bodźcem dla narastania poziomu leukergin jako przeciwała dla uwolnionego (zaktywowanego) swojszego cytoantygenu. Leukocyty krążące grają we własnym organizmie rolę podobną do haptenu, tj. mogą wprawdzie wiązać autooprzeciwiacza, lecz same nie powodują produkcji tych przeciwiacz. Dopiero kontakt z czynnikiem chorobowym zamienia je w antygeny wobec własnego organizmu.

Jakie są następstwa narastania poziomu cytospecyficznych autoaglutynin?

Z dawnych doświadczeń ze sztuczną surowicą antyleukocytarną, naszych i innych autorów wiemy, że po podaniu takiej surowicy występuje gwałtowny spadek ilości ciałek białych. Lecz ilość aglutynin podana w kilku centymetrach sztucznej surowicy antyleukocytarniej jest bodźcem bardzo dużym i można przyjąć, że mała ilość aglutynin, zjawiająca się stopniowo podczas naturalnego procesu narastania leukergin działa przeciwnie, stymulując organy krwiotwórcze.

Leukocytoza zapalna byłaby więc wywoływana przez leukerginy, działające z jednej strony na leukocyty we krwi krążącej, z którymi one się już in vivo wiążą, z drugiej strony niezwiązany nadmiar leukergin byłby bodźcem dla leukopoezy. Wzmożona ilość leukergin, utrzymująca się jeszcze w okresie opadania ilości leukocytów nie wywołuje dalszej leukopoezy, ponieważ wszystkie leukerginy są związane; nastąpił stan równowagi między poziomem leukergin a ilością leukocytów. *Leukopoeza polegałaby więc na stymulacji przez leukerginy, wywołanej przez zapalny rozpad leukocytów, która to stymulacja byłaby regulowana przez zapas leukocytów krążących, absorbujących leukerginy.* Cytologi-

czna wybiórczość w procesie leukopoezy jest gwarantowana przez cytospecyficzność reakcji serologicznych między specyficznym antygenem komórki i jego autooprzeciwiaczem: takie cytoerginy powstają⁷⁾, jakie komórki się rozpadły i taki organ krwiotwórczy zostaje pobudzony, jakie cytoerginy powstały.

Hipoteza ta wymaga szczegółowego stwierdzenia, po znalezieniu metody dokładnego miareczkowania cytoergin wolnych i związanych. W każdym razie już teraz wiemy, że osocze z okresu spadku leukocytozy, jakkolwiek autoaglutynacja jest jeszcze bardzo silna, nie może wznieść aglutynacji normalnych leukocytów, tj. prawdopodobnie nie zawiera wzmożonej ilości wolnych cytoergin. Osocze takie nie będzie więc pobudzało leukopoezy. Trzeba przyjąć, że leukocyty, które w tym okresie giną, nie dają już — na wzór haptenu — bodźca do wzmożonej produkcji cytoergin, względnie do dalszej leukopoezy.

Czy opisane cytoerginy są czynnikiem warunkującym garniturowy układ ciałek białych?

Następujące doświadczenie (na modelu) rzuca pewne światło na tę sprawę: jeśli zmieszamy zawiesinę krwinek barana z zawiesiną drożdży piwnych, tak by krwinek było mniej więcej tyle co drożdży i zrobimy z tej mieszaniny preparaty rozarte na szkiełku, policzymy procent ciałek czerwonych lub drożdży, to przekonamy się, że rozmieszczenie obu rodzajów komórek w stosunku do siebie daje liczbę Lexisa znacznie większą niż 1, np. 2,5. Bardzo gruntowne mieszanie w trzęsawce zmniejszy tę liczbę np. do 1,2. Nigdy jednak przez mieszanie liczba ta nie spadnie poniżej 1. Jeśli natomiast dodamy teraz surowicy aglutynującej krwinki barana, będziemy lekko wstrząsali i robili co pewien czas preparaty, to z reguły znajdzie się moment kiedy liczba Lexisa spadnie poniżej 1, mniej więcej do 0,9—0,8. Nastąpi to wtedy, kiedy ciałka czerwone zaczynają się zbijać w drobne grupy o mniej więcej jednakowej ilości komórek, z którymi to grupami łączą się mniej więcej jednakowe ilości drożdży. Powstają tak garnitury o niemal jednakowym składzie, na podobieństwo garniturów ciałek białych we krwi. Moment ten nie trwa długo, ponieważ wkrótce krwinki zbijają się w duże grudki, nie dające się już zróżnicować pod mikroskopem. Otóż skoro aglutynina zasadniczo może dać podobne uporządkowanie, możemy przyjąć, że znalezione autoaglutyniny mogą odgrywać ważną rolę w powstawaniu garniturowego układu ciałek białych. Oczywiście mechanizm ten musi we krwi być znacznie zawilszy, niż w modelu: mamy szereg aglutynin, prawdopodobnie częściowo wspólne antygeny i cytobaryny zamiast adhezji. Ponadto działanie porządkujące występuje jeszcze przed zlepieniem się, jest więc pewnego rodzaju działaniem na odległość. Lecz podobne działanie musimy przyjąć, skoro w mieszaninie rozcieńczeń dwóch surowic aglutynujących różne gatunki bakterii, wypadają one w aglutynatach jednakogatunkowych.

Odnosnie do zagadnienia czy wzmożonej leukergii towarzyszy zmniejszona liczba Lexisa, przeprowadzone próby na królikach zdają się na to wskazywać. Jakkolwiek u królika zdrowego znajdowaliśmy często⁸⁾ liczbę $L > 1$, to z reguły spada ona u tego samego zwierzęcia w stanie wzmożonej leukergii poniżej 1. Czyni to wrażenie, jak gdyby częstość dopiero pod wpływem bodźca chorobowego następowała garniturowe uporządkowanie leukocytów.

Przykłady:

1. 20/XI. Królik zdrowy. Leukerginy: ślady po 3 godz. Procent neutrofilów w 10 kolejnych setkach ciałek białych:

33 31 23 33 32 23 40 33 36 28. Średnia: 31,2%.

$$\bar{G}_E = 5.3 \quad \bar{G}_B = 4.6 \quad L = 1.15$$

Dla limfocytów: $\bar{G}_E = 5.49 \quad \bar{G}_B = 4.9 \quad L = 1.1$.

21/XI. Ten sam królik, w 24 godz. po zastrzyku zawieszony zabitych pałeczek X_{11} . Leukerginy: +++

⁷⁾ Nie wiemy jeszcze, czy cytoerginy pojawiają się po raz pierwszy w ustroju po pierwszym bodźcu chorobowym, czy też drogą serogenyzy Hirsfelda.

⁸⁾ L. Fleck: Die Verteilung der Leukozyten im Blute. Acta Medica, Moskwa 1941.

⁹⁾ Uporządkowanie leukocytów jest u zdrowych królików znacznie słabsze niż u człowieka, poziom ich leukergin również niższy. Wogóle jest obraz krwi u zwierząt domowych znacznie mniej ustalony niż u ludzi. Granice normy są znacznie szersze, wahania okresowe u tego samego osobnika większe. Reakcje na najrozmaitsze bodźce szybsze i silniejsze. („Labilität des haemopoetischen Systems“ Wirth).

Data	Zabieg	Leukocytoza	Obraz krwi	Ilość pseudonozynofiliów w 1 mm ³	Ilość limfocytów w 1 mm ³	Ilość monocytów w 1 mm ³	Aglutynacja pseudonozynofiliów	Aglutynacja limfocytów	Aglutynacja monocytów
6/11		9900	Ps. 21% L. 69% M. 6% Kw. 2% Zas. 2%	2079	6831	594	±	+	-
7/11	w 3 godz. po zastrzyku	5200	Ps. 65% L. 30% M. — Kw. 3% Zas. 2%	3380	1560	—	±	±	-
8/11		17000	Ps. 70% L. 22% M. 6% Kw. 1% Zas. 1%	11900	3740	1020	nie oznaczono		
9/11	24 g. po drugim zastrzyku	8300	Ps. 47% L. 39% M. 11% Kw. 2% Zas. 1%	3904	3237	911	++++	±	++++
10/11		7300	Ps. 63% L. 28% M. 4% Kw. 1% Zas. 4%	4599	2044	292	++++	++++	-
12/11		7600	Ps. 34% L. 57% M. 8% Kw. 1% Zas. —	2584	4332	608	±	++	-
13/11		8800	Ps. 47% L. 43% M. 9% Kw. — Zas. 1%	4136	3784	792	±	++	++
20/11		9700	Ps. 28% L. 58% M. 8% Kw. 1% Zas. 5%	2716	5626	776	±	+	-
21/11	24 g. po trzecim zastrzyku	7000	Ps. 47% L. 47% M. 3% Kw. 2% Zas. 1%	3290	3290	210	++++	++++	++++
22/11		9100	Ps. 30% L. 50% M. 15% Kw. 1% Zas. 4%	2730	4550	1365	+++	++	+++
26/11		6300	Ps. 45% L. 44% M. 10% Kw. — Zas. 1%	2835	2772	630	++	++	-
27/11	24 g. po czwartym zastrzyku	8100	Ps. 53% L. 36% M. 8% Kw. 1% Zas. 2%	4293	2916	648	++++	+++	++
30/11		13000	Ps. 56% L. 33% M. 9% Kw. — Zas. 2%	7280	4290	1170	++	+++	+++
1/12	24 g. po piątym zastrzyku	12400	Ps. 38% L. 52% M. 9% Kw. — Zas. 1%	4712	6448	1116	++++	++++	++++

Tabl. 4.

Procent neutrofilów w 10 kolejnych sełkach ciałek białych:

44 54 48 44 54 51 59 52 43 53. Średnia: 50,7%.

$$\sigma_E = 4,7 \quad \sigma_B = 5 \quad L = 0,94.$$

Dla limfocytów 4,44 4,95 L 0,89.

II. Inny królik zdrowy. 29/XII. Leukerginy: +

Procent neutrofilów w 10 kolejnych sełkach ciałek białych:

12 24 27 16 20 19 10 21 23 15. Średnia: 18,7%.

$$\sigma_E = 5,4 \quad \sigma_B = 3,9 \quad L = 1,38.$$

Dla limfocytów

$$\sigma_E = 6,87 \quad \sigma_B = 4,31 \quad L = 1,58$$

31.XII. Ten sam królik, w 24 godz. po zastrzyku zawiesziny zabitych pałeczek X₁₀. Leukerginy: ++++

Procent neutrofilów w 10 kolejnych sełkach ciałek białych:

51 49 45 43 41 37 44 45 44. Średnia: 41,4%.

$$\sigma_E = 3,86 \quad \sigma_B = 4,96 \quad L = 0,78.$$

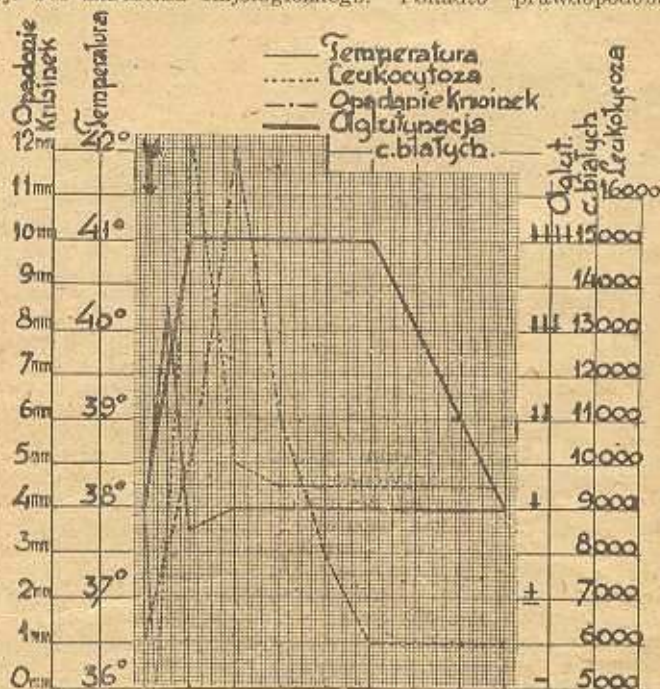
Dla limfocytów:

$$\sigma_E = 4,7 \quad \sigma_B = 4,98 \quad L = 0,94.$$

Ze wzrostem poziomu leukergin spada więc liczba Lexisa poniżej 1, równoległość między ilością autoaglutynin a uporządkowaniem garniturem jest wyraźnie widoczna. Już w r. 1939 stwierdziliśmy wyjątkowo niskie liczby Lexisa u ludzi w różnych stanach zapalnych, jak zapalenie płuc, zapalenie wyrostka robaczkowego itd.

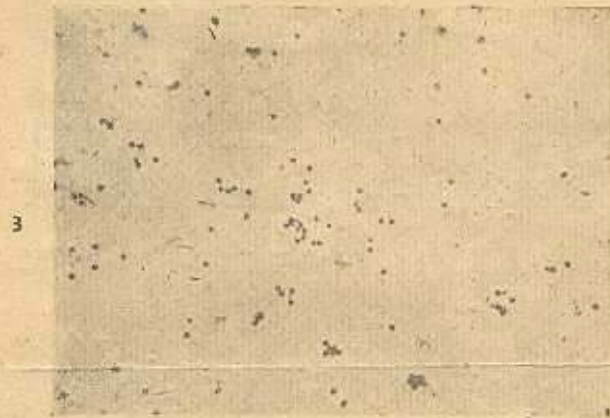
Jaką rolę odgrywają garnitury komórek w ogóle a w szczególności w procesie walki z bakteriami? Czy są to roboty zespoły, uzupełniające się nawzajem komórek, zawierających np. różne uzupełniające się fermenty? Też nie

wiemy, ale jest to możliwe. Lecz możliwe jest też, że garniturem układ leukocytów stanowi tylko wstępne stadium aglutynacji bez znaczenia fizjologicznego. Ponadto prawdopodobne



Działanie bodźca zapalnego u królika (Schemat)

wydarza się, że zlepiające się, tj. naładowane swoistymi cytoerginami ciałka białe są też bardziej lepkie w odniesieniu do ciał obcych, tj. bardziej zdolne do fagocytozy. Będzie to przedmiotem dalszych badań.



Ryc. 1—4: Krew ludzka, tyfus plamisty, 8-my dzień gorączki. Ryc. 1: Zawiesina ciałek białych w osoczu własnym chorego. Ryc. 2: Ta sama zawiesina po 1 godz. w cieplaree. Ryc. 3: Po 2 godzinach w cieplaree. Ryc.4: Po 3 godz. w cieplaree. Powiększenie 170. (Erytrocyty wylugowane).



Ryc. 5—8: Krew ludzka tyfus plamisty, 8-my dzień gorączki. Cytospecyficzna autoaglutynacja ciałek białych. (Erytrocyty zachowane).



Ryc. 6: Górna grupa w powiększeniu 700 razy. Wylączenie limfocyty.



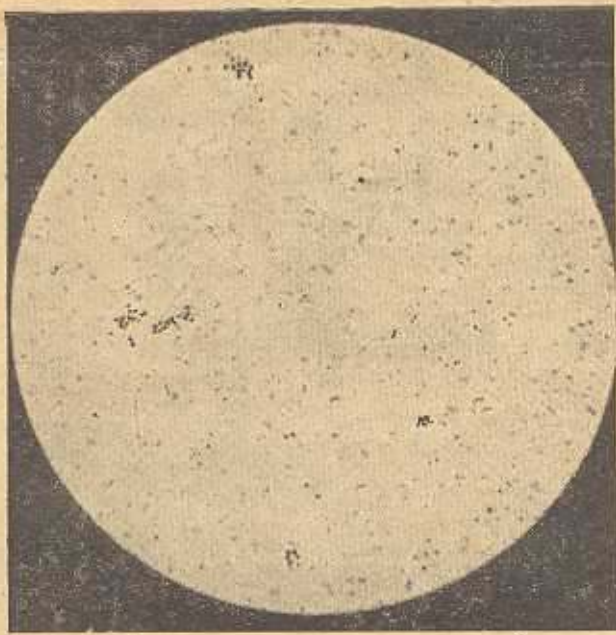
Rys. 7. Środkowa grupa w powiększeniu 700 razy. Wylączenie neutrofile.

Ryc. 5.

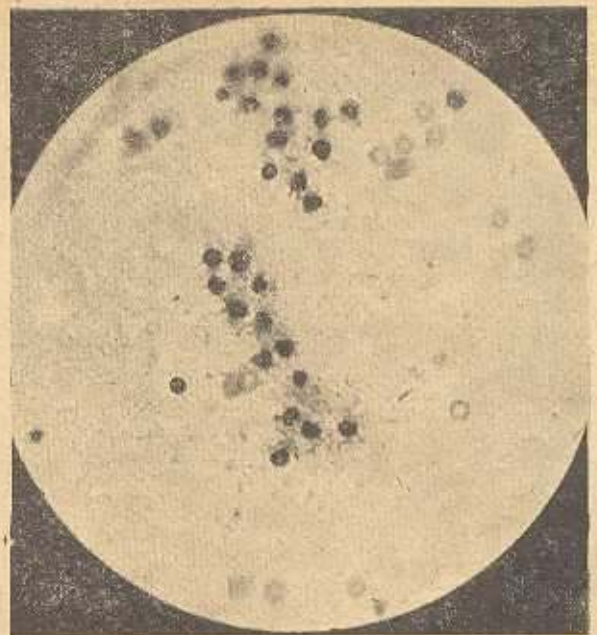
Widoczne trzy grupy ciałek białych i nieco ciałek rozrzuconych. Powiększenie 170 razy.



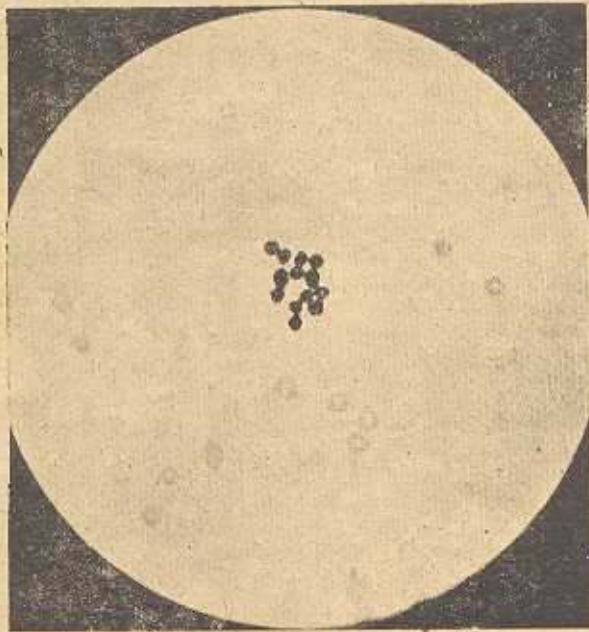
Ryc. 8: Dolna grupa w powiększeniu 700 razy. Wylączenie monoocyty.



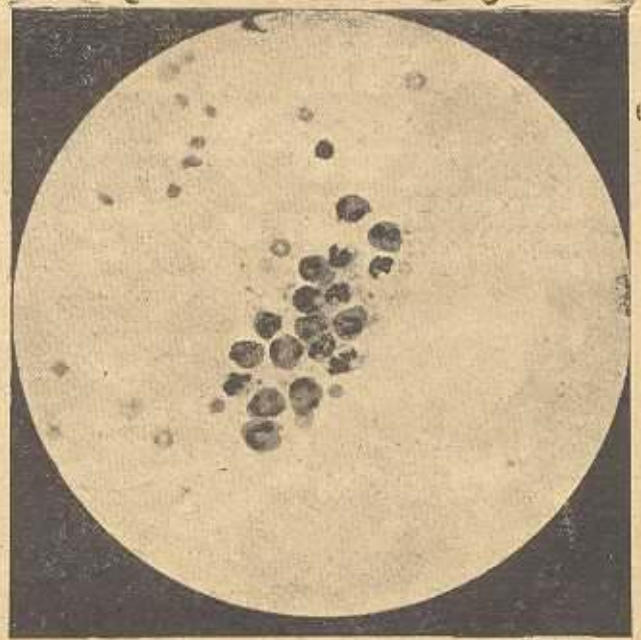
Ryc. 9.



Ryc. 10.



Ryc. 11.



Ryc. 12.

Ryc. 9 — 11: Krew świnki morskiej, tyfus plamisty, 6 dni po spadku gorączki. Cytospecyficzna autoaglutynacja ciałek białych.

Ryc. 9: Powiększenie 150. Kilka grup ciałek białych, nieco ciałek rozrzuconych. Liczne rozrzucone ciała czerwone.

Ryc. 10: Górna grupa w powiększeniu 700; neutrofile i obwódki z płytek.

Ryc. 11: Dolna grupa w powiększeniu 700: limfocyty wolne od płytek.

Ryc. 12: Krew świnki morskiej, tyfus plamisty, 7 dni po spadku gorączki. Powiększenie 700. Grupa z 12 eozynofików i 6 neutrofilów (w preparatach maza-nych z krwi: kilka procent eozynofików).



Ryc. 13: Krew świnki morskiej, tyfus plamisty, 8 dzień gorączki. Powiększenie 600. Grupa neutrofilów z płytkami, na lewo grupa monocytów bez płytek.

SEROLOGICAL FACTORS REGULATING THE PROPORTION AND DISTRIBUTION OF LEUKOCYTES IN BLOOD.

If we count the percentage of any kind of white blood cells in 10 consecutive drops of blood f. i. neutrophil leukocytes:

72 percent, 67 percent, 78 percent, 68 percent, 74 percent, 66 percent, 68 percent, 69 percent, 72 percent, 79 percent, and if we denote the spread of these values according to the

formula
$$\delta_E = \pm \sqrt{\frac{d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_n^2}{n-1}} \quad 3,66$$
 we shall find,

that the number is lower than the expected theoretical spread according to Bernoulli's formula
$$\delta_B = \pm \sqrt{mpq}$$

which in our case is 4,56. The quotient $\frac{\delta_E}{\delta_B}$ called Lexis

number is lower than 1. This being the rule in healthy people and in the majority of ill people we can assume, that the leukocytes are not scattered indiscriminately throughout the blood, but are so arranged as to appear being in teams with a more or less constant number of every kind of leukocytes. (L. Fleck, H. Steinhans, E. Altenberg 1939). This arrangement holds good only for the different kinds of white blood cells in relation to each other, but not however for the relation of the white blood cells to the blood cells.

We come to the same result if we make blood smears from 2 consecutive drops f. i. in 100 cases, count 100 cells in each drop and note the difference (D) in the percentage of the various kinds of cells (f. i. 51 proc. and 48 proc. neutrophil leukocytes, D=3). We find that the frequency of a small D is greater, and that of a high D is smaller than it should be according to the probability count for scattered elements.

We found f. i. only 11 times $\frac{D}{2} < \frac{1}{2} \delta_B$ instead of the expected 31,7 times. Only 3 times $\frac{D}{2} > \frac{3}{2} \delta_B$ instead of the

expected 13,4 times. A difference of over 4 δ_B (over 20% — i. e. for neutrophil leukocytes f. i. 67% in one smear and 90% in the next) practically does not occur, although we should expect this to occur in every twentieth blood smear if there were no arrangement of the leukocytes.

If we let a sample of blood with sodium citrate stand in a narrow tube, or if we centrifuge it even for a very short time, then this team arrangement disappears. The Lexis number increases to over 1. We find the same effect after a prolonged venous congestion in a strangulated extremity. Extremely small Lexis numbers were found in fever and high Lexis number in leukemia.

The factors causing this arrangement are probably of a serological nature. L. Fleck and Fr. Lillie have in 1940 verified former findings (Chew, Stephens and Lawrence 1936,

Hirszfeld and Halber 1936) on cytospecific antigens in neutrophil leukocytes, lymphocytes and thrombocytes and made new observations on antigens of lymphocytes, myeloblasts, monocytes and eosinophils. Thus the fundamental conditions for the existence of specific serological factors have been realised.

In 1942 L. Fleck found cytospecific autoagglutinins for white blood cells, for which we propose the terms cytoergins (leukergins, lymphergins, monocytobergins). Cytoergins are normally present in blood of men, rabbits and guinea pigs. The blood level of cytoergins increases in different diseases, or after injection of killed bacteria f. i. *B. coli* or proteus *X₁₀* and keeps on a high level for a certain time after recovery. The level of the different kinds of cytoergins is probably defined by the disease f. i. a high level of leukergins and monocytobergins in typhus fever and lymphergins in typhoid.

The leukergins unite with the white blood cells already within the organism. With the increasing level of the leukergins the Lexis number for the distribution of leukocytes in the blood drops, i. e. the team arrangement for the blood leukocytes increases.

In rabbits injected with killed bacteria we made the following observations: immediately after the injection (20—40 minutes) the number of leukocytes decreases rapidly, then (within 24 hours) leukocytosis appears and during the next 24 hours the number of leukocytes returns to the normal level. The leukergy rises after the drop of leukocytes, sometimes already within 5 hours after the injection. It gets stronger in the next 24 hours and keeps high for about 4 days.

The authors suppose that the destruction of leukocytes after an inflammatory stimulus, indicated by the presence of leukopenia after the injection, liberates (activates) the specific antigens of white blood cells and stimulates the production of leukergins. The leukocytosis which appears later might be caused by the leukergins, which on one hand react on the leukocytes in the blood stream and unite with them already in vivo, and on the other hand the free (non united) surplus of leukergins might be a stimulus for the production of leukocytes by reacting on the hemopoietic organs. The high level of leukergins, which remains also during the drop of leukocytes does not stimulate a further production of leukocytes, because all the leukergins are fixed: a balance has been established between the level of leukergins and the number of leukocytes. We must assume that the destruction of leukocytes during the post-inflammatory decrease of leukocytosis does not stimulate a further production of leukergins nor an increase of leukocytosis. The circulating leukocytes might be looked upon as haptens, which in contact with bacteria become full antigens for the own organism.

The leukergins would represent a serological factor regulating the proportion and distribution of blood leukocytes. What is the function of the white blood cell teams? Can they be work — groups whose function are complementary? What is the role of leukergy in phagocytosis? Are the leukocytes, which are loaded with leukergins and are more viscous in relation to each other, also more viscous towards bacteria?

Zakład Mikrobiologii Wydziału Lekarsko-Wet. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej
Kierownik: Prof. Dr JÓZEF PARNAS.

JÓZEF PARNAS, ZDZISŁAW MECIŃSKI, LEO ERENBERG, STEFAN STEPŃOWSKI

Studia nad przeciwbakteryjnym działaniem niektórych sulfamidów i penicilliny

(Różycy — pasturella — brucella — wąglik — szelstnica — pomór drobiu — paratyfus)

Etudes sur l'action antibactérienne de certains sulfamides et de la pénicilline.

Praca subwencionowana przez Ministerstwo Rolnictwa i Reform Rolnych

II

I. Ogólne uwagi o substancjach antagonistycznych i o penicillinie

W niemiejszym stopniu, niż badania nad syntezą nowych środków chemioterapeutycznych, które doprowadziły do stworzenia sulfamidów, absorbowana badaczy sprawa wykorzystania tych ciał antagonistycznych, które są zawarte w niektórych drobnoustrojach. Badania dotyczące się anta-

gonizmu bakterii sięgają czasów dosyć dawnych, bo już Pasteur zwrócił w 1877 r. uwagę na fakt znikania z gleby laseczek wąglika pod wpływem antagonistycznego działania innych drobnoustrojów. W 1887 r. Harri, w 1888 r. Freidenreich, w 1889 r. Buchard, w 1904 r. Frost i in. odkryli wpływ B. fluorescens i B. pyocyaneum na pałeczki grupy określcowo-durowej, wyrażający się nie tylko hamowaniem wzrostu tych zarazków w glebie, ale i ich zabijaniem. Podobne działanie ma zawarta w prątku ropy błękitnej pyocjanina, na laseczkę wąglika, co wykorzystano w Niemczech dla leczenia pustuła maligna.

* Zdziśław Meciński opracował część pracy, dotyczącą się wpływu sulfamidów na Pasteurellę.