

С. В. Голикова

Организация производства вакцин и сывороток в бактериологическом институте Пермского земства (конец XIX — начало XX века)

В статье представлена история изготовления иммунных сывороток и вакцин в бактериологическом институте (до 1912 г. лаборатории) Пермского земства. С возникновением этих учреждений в России началось формирование иммунобиологической промышленности. Лаборатория освоила производство антирабических препаратов и с 1898 по 1917 г. привила от бешенства более 2 тыс. человек, с 1908 г. выпускала противохолерную и противоскарлатинную вакцины. В годы Первой мировой войны институт стал производить брюшнотифозную вакцину и оспенный детрит. Вторым направлением его деятельности было изготовление антитоксических сывороток. Технология получения сыворотки против дифтерита была освоена в 1898—1900 гг., и объем ее производства постоянно рос. С 1910 г. лаборатория стала производить антискарлатинную и антидизентерийную сыворотки. Сотрудники института работали с возбудителями опасных инфекций и разнообразными животными (лошадьми, телятами, кроликами) и должны были соблюдать гигиенические правила, обеспечивать стерильность продукции.

Ключевые слова: инфекции, противорабические прививки, вакцина, сыворотка иммунная, бактериологический институт, земство.

Начало массовой вакцинации против COVID-19 вновь сделало актуальным все связанное с прививками, в том числе различные (и чисто технологические) вопросы производства вакцин. Для историка в этой связи перспективно обращение к истокам иммунобиологической индустрии в нашей стране.

В Российской империи первыми специализированными учреждениями по выпуску вакцин и сывороток стали бактериологические институты, как правило, выраставшие из так называемых «Пастеровских станций», начавших в стране борьбу с бешенством. Для историографии этот предмет не нов, однако специалисты касаются вопросов создания и деятельности этих учреждений при изучении истории становления и развития иммунологии и микробиологии [2; 13—14; 26; 28—29] или российских университетов [1; 3; 11; 27], биографий выдающихся ученых [15], т.е. с точки зрения истории науки и образования. Однако эти учреждения были и производственными площадками. Внутренняя «кухня» институтов — вопросы организации массового изготовления вакцин и сывороток, обеспечения их стерильности, эффективности, создание для этого производственных мощностей и технологических цепочек — практически остается вне исследовательского интереса.

Цель статьи — осветить данные проблемы на примере одного из таких провинциальных учреждений — бактериологического института Пермского губернского земства (до 1912 г. бактериологической лаборатории). В качестве источниковой базы преимущественно использованы доклады губернской управы земским собраниям, а также земские периодические издания. В 1922 г., к 25-летию своего учреждения, сотрудникам института удалось выпустить книгу, где подводятся итоги начального периода его деятельности и представлено собственное видение его дореволюционной истории [22]. Взгляд врачей-бактериологов дает возможность дополнения и перекрестной проверки сведений земских источников.

Вакцины

Первым достижением бактериологической лаборатории, появившейся по постановлению губернского собрания, датированному декабрём 1895 г., стала организация ан-

© Голикова С. В., 2021

тирабических прививок. Специфического лечения от бешенства — зооноза, вызывающего острый прогрессирующий энцефалит с летальным исходом, не изобретено до сих пор. Предложенная Л. Пастером постэкпозиционная профилактика антирабической вакциной стала первым большим прорывом в микробиологии. Этот способ по сей день остается единственным для предотвращения необратимых последствий от инфицирования вирусом при укусе зараженного бешенством животного. Даже сейчас, в отличие от многих прививок, лечение заключается в постановке 6 уколов. При своем возникновении процедура являлась гораздо более длительной. К тому же вирулентность вируса у отечественных кроликов, на что указала в статье «Наука в местном контексте: интересы, идентичности и знания в построении российской бактериологии» Э. Хектен, оказалась ниже, чем у более упитанных французских, и стандартный парижский протокол пришлось менять. По замечанию американской исследовательницы, «это означало, что ослабление (аттенуация) вакцины происходит гораздо быстрее и должно быть соответствующим образом скорректировано». В своей работе она много рассуждает об адаптации Н. Ф. Гамалеей рекомендаций французских ученых к условиям Одессы и указывает, что другие провинциальные пастеровские станции России также вынуждены были идти аналогичным путем [28, с. 53—56].

В Перми этим занялся недавний выпускник Казанского университета врач-бактериолог В. М. Здравосмыслов, которого, выполняя решение собрания, губернская управа в мае 1897 г. назначила заведующим лабораторией. Так называемый «фиксированный вирус» бешенства был взят из петербургского Института экспериментальной медицины в кролике 578 пассажа (т.е. прошел через такое количество поколений зверьков, поскольку поддерживать его существование можно было только в живом организме). Для этого нужно было заражать каждый день минимум одного животного. Пассажный кролик заболел на 5—6 день и умер на 7—8. На вскрытии его спинной мозг изымался, разрезался надвое и отправлялся в термостат вместе с едким кали сохнуть при температуре 20 градусов. Его продолговатый мозг использовали для инъекций в мозг следующим зверькам. Метод интрацеребрального (внутричерепного) инфицирования требовал большого количества этих мелких млекопитающих, поскольку из их высушенных мозгов (число дней сушки было обратно пропорционально силе вируса) получали эмульсию, годную для впрыскивания: 2 мл мозгов растирали с двумя кубиками физиологического раствора и в области живота впрыскивали человеку [7, с. 31—32].

С мая 1898 г. укушенные бешеными животными пациенты пермской станции ежедневно на протяжении 20 дней получали аттенуированную вакцину (содержащую живой ослабленный вирус). Профилактический период делился на три серии прививок. В первую — два дня использовали 7-дневный препарат спинного мозга, затем два дня — 6-дневный, еще два дня — 5-дневный и один день — 4-дневный. Вторая серия состояла из прививок в один день 7-дневного препарата, два — 6-дневного, еще два — 5-дневного и оставшиеся два — 4-дневного. Последняя серия была на один день короче и состояла из прививок в течение двух дней 6-, 5- и 4-дневными препаратами. Дозы у детей и взрослых были разными, курс прививок слегка меняли в зависимости от срока, прошедшего с момента укуса, тяжести, множественности и локализации ран на теле, а также от степени вирулентности полученного в лаборатории вируса. С 1905 г. отказались от самого «слабого» 7-дневного препарата, введя 3-дневный, в 1913 г. аналогичная участь постигла 6-дневный препарат, а количество прививок сократилось до 19. В 1917 г. прививали только 4-, 3- и 2-дневными препаратами [7, с. 33].

В 1898 г. этой процедуре подверглось 126 человек, в следующем году цифра привитых более чем удвоилась и достигла 294 человека, в 1903 г. из кроличьих мозгов при-

ходилось готовить эмульсию уже для 529 человек, в 1907 г. число пациентов достигло 1030 [7, с. 37]. В 1909/10 году (отчетный год в земских учреждениях длился с 1 октября одного года по 1 октября другого) лаборатория должна была запастись препаратом в количестве, достаточном для прививания 1689 человек, на следующий год — для 1760 [19, с. 28—29; 20, с. 39]. Соответственно этому требовалось увеличивать число зараженных бешенством кроликов. В 1916 г., несмотря на отток части посетителей в недавно открывшийся аналогичный институт Вятского земства, на антирабические прививки ежедневно приходило по 70—90 человек. К концу 1915 г. постэкспозиционной профилактики бешенства в его стенах подверглось до 19 тыс. человек [4, с. 170]. Можно смело считать, что в дореволюционный период число привитых от бешенства перевалило за 20 тыс. человек, а производство вакцины для них достигло значительных масштабов, если учесть, что спинной мозг кролика весит не более 5 г.

Через десятилетие после начала антирабических прививок, в 1908 г., лаборатория приступила к выпуску двух новых вакцин: холерной и скарлатинной. Хотя изготавливались они по разным методикам: первая — по методу В. Колле, вторая — по методу Г. Н. Габричевского — в их технологических цепочках было много общего: в обеих бактерии убивали тепловым воздействием. Различия состояли лишь в субстратах, на которых происходило выращивание микробов. Скарлатинный стрептококк сеяли в литровых колбах на «бульон Мартена», состоящий из мясного настоя, поваренной соли и пептона Мартена [10, с. 717], и на двое суток оставляли в термостате. Холерные вибрионы культивировали на агаре — твердой питательной среде и смывали их колонии физиологическим раствором той же поваренной соли. Обе вакцины подогревали в течение часа при температуре 60 градусов (инактивируя тем самым бактерии) и карболизировали с помощью фенола. Скарлатиновую вакцину еще сгущали «с таким расчетом, чтобы куб. см содержал 0,02 бактериальной массы». Готовый продукт «в целях гигиенических» разливали во флаконы по два кубика [17, с. 191]. Холерная вакцина, представляющая собой взвесь убитых бактерий в поваренной соли, не нашла в губернии широкого спроса. К 1916 г. институт изготовил ее всего 9 тыс. флаконов. Производство скарлатиновой, напротив, развивалось высокими темпами. В первый год выпуска потребителям было отпущено 4804 флакона, на следующий год приготовленные 19 л вакцины разлили в 8520 флаконов, еще через год объемы производства поднялись до 8860 флаконов. К 1916 г. было выпущено уже 55 тыс. флаконов этого востребованного из-за постоянных вспышек скарлатины продукта [17; 19, с. 32; 20, с. 43; 4, с. 170].

На втором году Первой мировой войны институт приступил к изготовлению брюшно-тифозной вакцины из разводов различных культур палочки Эберта, присланных бактериологами Петрограда, Москвы, Харькова, Киева, Одессы и Варшавы. Технология ее получения была аналогична холерной: она также представляла собой взвесь убитых высокой температурой возбудителей в растворе поваренной соли. В конце 1915 г. удалось произвести всего 2600 кубиков необходимого военным лазаретам препарата, в следующем — его объем за 10 месяцев вырос почти в 20 раз и был расфасован в 25 857 флаконов по 2 кубика [16, с. 65].

В 1916 г. при ветеринарном отделении института был открыт телятник. Приобретя пятерых телят, его сотрудники смогли вплотную приступить к изготовлению вакцины от натуральной оспы — оспенного детрита [16, с. 69]. Маточный детрит для прививки первому животному взяли в бактериологическом институте Вятского земства. С помощью иглы Франка (не дававшей много крови, могущей смыть втираемый шпателем прививной материал) по коже тельенка на груди, животе и боках делались надрезы в виде «кармашков» «для наиболее пышного последующего развития в нем кожных прыщей».

На прооперированного теленка надевали специальный фартучек с завязками на спине, за чистотой которого тщательно следили, меняя ежедневно (иногда и чаще). Через несколько дней острой фолькмановской ложкой с операционного поля делали соскоб. В сыром виде его растирали на «мельнице Пауль-Чокора». После размельчения смешивали в пропорции 1 к 5 с глицерином и примерно на месяц ставили в подвал института. Там происходило «самоочищение детрита». Благодаря бактерицидным свойствам глицерина первоначальная субстанция, все равно загрязненная, несмотря на строгое соблюдение во время манипуляций с животным правил асептики и антисептики, избавлялась от патогенных микробов, прежде всего золотистого стафилококка и столбняка. Первый соскоб с теленка институт получил 25 октября, готовый, практически стерильный детрит — 18 ноября 1917 г. [8, с. 69—70].

Сыворотки

10-летний перерыв между внедрением первой и последующих вакцин пермские бактериологи посвятили работе с антитоксической сывороткой. Налаживание производства такой антидифтерийной сыворотки началось с конца 1898 г. Нужную для этого американскую культуру палочки Леффлера позаимствовали вновь из петербургского Института экспериментальной медицины, а также Харьковского бактериологического института. В ноябре 1910 г. лаборатория приступила к выпуску двух новых сывороток — противоскарлатинной и противодизентерийной [5, с. 2—3]. Главным «агрегатом» в производстве сывороток до сих пор остается организм лошади, а «сырьем» — инфекционный агент, предварительно выращенный на питательных средах. Дифтерийный токсин созревал на телячьем щелочном бульоне в объемных колбах Фернбаха. Шигеллами и скарлатинными стрептококками засеивались колбы с «бульоном Мартена». Сосуды с дизентерийными микробами на 3 недели помещали в термостат, со скарлатинными поступали аналогично, но в термостате они созревали неделей раньше. Затем содержимое колб «сливалось на толуол», взбалтывалось с ним и помещалось в подвал «до полной декантации жидкости». Простоявший 3—4 месяца состав пропускали через свечу Шамберлана (бактериальный фильтр), позволявшую отделить бактерии от продуктов их обмена веществ (токсинов) [20, с. 37]. Этими, по выражению того времени, «свободными рецепторами» иммунизировали лошадей: в подкожную клетчатку на спине и боках делали 4—5 инъекций. Процедуру проводили несколько раз и заканчивали частичным кровопусканием (по 6—7 л). После чего животному-продуценту полагался отдых, и цикл повторялся. В 1909/10 отчетном году для впрыскиваний 13 лошадям было заготовлено 72 л дифтерийного токсина, в следующем — на 11 лошадей — 129 л [18, с. 96; 19, с. 31].

Для отделения сыворотки лошадиную кровь собирали в цилиндры, ставили в охлаждающую смесь, чтобы она не свертывалась, а разделялась на форменные элементы и плазму. Последнюю сливали, карболизировали 0,5% фенолом и помещали в комнатную температуру, при которой она свертывалась. Из свернувшейся плазмы прессом отжимали сыворотку. В 1907 г. этот, по оценке бактериологов, «малоопытный способ» заменили на отстаивание: после 2—3 суток пребывания цилиндров с кровью при комнатной температуре из сгустков свернувшейся крови самостоятельно отжималась сыворотка, которую сотрудники «стерильно, при помощи сифонов» сливали в большие бутылки. С 1910 г. вместо фенола для ее консервации использовали хлороформ. Бутылки с готовой сывороткой «с целью ее обезвреживания по отношению к возможным анафилактическим свойствам» 3—4 месяца выдерживали в подвале [12, с. 50].

Первую антидифтерийную сыворотку лаборатория получила в 1900 г. в объеме 1326 куб. см (т.е. чуть больше литра). В 1905/06 отчетном году 9 лошадей дали уже 32 447 куб. см сыворотки (часть которой разлили в 11 191 флакон, а часть оставили в

запасе). В 1908/09 году 5 лошадей дали 20,5 л сыворотки, в следующем — из такого же количества иммунизированных животных за 11 кровопусканий удалось извлечь почти 30 л готового продукта и отпустить потребителям 11 167 флаконов [12, с. 55; 6, с. 48; 17, с. 190; 18, с. 96—97]. В начале работы с дизентерийным токсином 64 л фильтрованных бульонных культур в течение 10 месяцев вводили двум лошадям и за 6 кровопусканий взяли от них примерно 42 л крови, получив из нее около 19 л сыворотки. В следующем году иммунизировали еще 2 лошадей и от 4 доноров приготовили около 33 л готового продукта [19, с. 32; 20, с. 36].

Стрептококковым токсином в объеме 48 л делали впрыскивания трем лошадям. За те же 10 месяцев провели иммунизированным животным 9 кровопусканий и изготовили около 27 л скарлатинной сыворотки. В следующем году число продуцентов также увеличили на 2 единицы и от 6 животных имели уже 78 л сыворотки [19, с. 32; 20, с. 37].

Тару для отпуска новых видов продукции брали объемнее употребляемой до этого. Дизентерийная сыворотка разливалась во флаконы вместимостью 10 куб. см, скарлатинная — 20. Лабораторией на «нужды губернии» первой было отпущено 1650 флаконов, второй — 921, в следующем году потребители получили 1595 флаконов дизентерийной и 4133 флакона скарлатинной сыворотки [19, с. 32; 20, с. 37]. Темпы производства дифтерийной сыворотки также росли, достигнув в 1910/11 отчетном году 64,5 л (от 6 лошадей за 30 кровопусканий) [19, с. 31]. Соотношение между продуцентами — количеством кровопусканий — промежуточным продуктом — конечным продуктом видны по сведениям следующего года: 9 животных выдержали 19 кровопусканий, на которых у них взяли 133 л крови и получили из нее почти 50 л сыворотки [20, с. 38]. Примерные пропорции в изготовлении дизентерийной сыворотки (но уже с учетом введенного лошадям токсина) можно установить по данным за 1915/16 отчетный год: 8 животных, получив 66 л дизентерийного токсина, за 18 кровопусканий дали 137 л крови, из которой изготовили 55,4 л сыворотки [16, с. 65]. К 1916 г. было выпущено 160 тыс. флаконов дифтерийной сыворотки, около 30 тыс. — скарлатинной, около 15 тыс. — дизентерийной [4, с. 170].

Уже при работе с первой сывороткой в процесс иммунизации лошадей пермские бактериологи внесли ряд изменений, отказавшись от методики петербургского Института экспериментальной медицины в пользу харьковской. Столичные специалисты предлагали сочетать редкие впрыскивания (с промежутками в 1—2 недели) с «форсированной надбавкой доз токсина при каждом последующем впрыскивании», харьковчане — делать уколы чаще (через 1—2 дня), но с «постепенным и осторожным повышением доз... с целью вызвать как можно меньшую реакцию у лошадей». Получая же средние и большие дозы, животное «реагировало местными инфильтратами... повышением температуры», а в результате сыворотка оказывалась менее крепкой. На ее качество влияли не только количество, но и «свежесть» токсина. Выяснилось, что начинать иммунизацию следовало не им, а его производным, которое в то время называли «токсоидом» (примерно соответствует анатоксину), при котором «выработка антител шла гораздо успешнее». Способ же его изготовления оказался прост: бактериальную массу с толуолом следовало лишь дольше (до 9 месяцев) держать нефильтрованной и лишь последние впрыскивания лошадям делать высокими дозами только что полученного «крепкого» токсина [12, с. 48]. При доведении его до 250—300 доз выходила самая качественная сыворотка [20, с. 37]. Вместо, по их мнению, «жестокого и неэкономного» способа полного обескровливания лошади за один раз, пермские бактериологи использовали «многолетнюю иммунизацию животного с получением от него в общей сложности неизмеримо большего количества сыворотки». Им удавалось «добыть» из своих подопечных все большее количество крови. Конь по кличке «Рыцарь» (№ 56) за 4 года дал 80,5 л крови, лошадь «Фиксатор» (№ 86) всего за

3 года 10 месяцев намного больше — 111 л, от «Султана» (№ 173) примерно за такое же время — 3 года и 10,5 месяцев удалось получить еще больше — 136 л, «Амбоцептор» (№ 135) за меньшее время — 3 года 4 месяца дал 124 л. Самой продолжительной иммунизации — 4 года и 2 месяца подверглась кобыла «Отрада» (№ 164), к тому же дав близкий к достижениям других «чемпионов» объем крови — в 133,5 л [12, с. 49].

Количество крови, соответственно и сыворотки, изготовленной за разные годы от разных животных, весьма разнилось. Для устранения элемента случайности в работе с «живыми фабриками лечебных сывороток» следовало заблаговременно вводить в число иммунизированных свежих лошадей. Старые могли перестать давать кровь для сыворотки нужного качества, и с ними приходилось расставаться. Устройство такого постоянного «конвейера» показывают данные за 1905/06 год: с семью животными, получавшими дифтерийный токсин, бактериологи работали с 1902 по 1904 г., к иммунизации еще двоих только приступили, и было неясно, к каким результатам она приведет [6, с. 48]. То, что они бывали отрицательными, свидетельствуют сведения за 1908/09 отчетный год — тогда из 13 иммунизированных лошадей только 5 дали сыворотку. В следующем году ситуация повторилась, хотя и по другой причине: из 18 купленных лошадей у 5 обнаружилось «тотчас болезненные признаки, в силу которых пришлось потратить время, содержание и оставить лошадей все же без иммунизации». В 1910/11 отчетном году из 15 новых животных 4 пришлось забраковать из-за болезней, одна лошадь пала, еще одна при впрыскивании, уже пройдя тесты на сепсис и туберкулез, обнаружила «повышенную чувствительность к дифтерийному токсину» [17, с. 190; 18, с. 102—103; 19, с. 31]. По данным следующего года можно оценить вклад «старых» и «новых» животных в годовой объем сыворотки. У 4-х уже иммунизированных лошадей удалось за 6 кровопусканий взять крови для изготовления 13,8 л сыворотки, а 5 купленных перенесли больше кровопусканий (13 раз), дали больше крови, соответственно и сыворотки — 35,8 л [20, с. 38].

С увеличением номенклатуры серотерапевтических препаратов подобные риски возрастали. В 1916 г. на конюшне института содержалось 26 иммунизированных разными токсинами животных [4, с. 170]. Для изготовления дифтерийной сыворотки предполагалось приобрести 9 лошадей, поскольку из 6 иммунизированных 5 заболели или стали давать слабую. В том же году произошла трагедия с тремя животными, получавшими дизентерийный токсин. Как признал директор института, она была рукотворной: первые сотрудники не рассчитали дозу, и та оказалась смертельной. Неудачи даже в военное время не сорвали стабильную работу института: 10 лошадей, получив 73 л дифтерийного токсина, дали 187 л крови, из которой было выделено 82,2 л сыворотки, а от 6 лошадей, иммунизированных стрептококковым токсином, за 16 кровопусканий получили 59,5 л готовой сыворотки. Потребителям было отправлено 23 тыс. флаконов дифтерийной, 6285 флаконов скарлатинной, 5700 флаконов дизентерийной сывороток. В запасе осталось не только 50 л дифтерийной, но и 29 л дизентерийной сыворотки [16, с. 65, 67].

Контроль за чистотой и эффективностью продукции

Практически любой технологический этап в производстве иммунобиологических препаратов завершался бактериологическим и бактериоскопическим контролем на чистоту и стерильность, а также установлением «силы» бактерий, токсинов и токсидов, вакцин и сывороток, которая проверялась экспериментально-биологическим путем на подопытных животных. При проведении антирабических прививок кусочек, отрезанный от спинного мозга каждого погибшего пассажного кролика, засеивался в бульон и ставился на сутки в термостат. По нему отслеживали «чистоту» полученного прививочного материала. Труп животного отправлялся на вскрытие «с целью осмотра... внутренностей» на поражение бешенством и другими болезнями [7, с. 32].

Действенность каждой партии холерной и скарлатинной вакцин проверяли на морских свинках. Если укол в кожу живота зверька кубиком испытуемого препарата вызывал на месте инъекции скоропроходящий инфильтрат и в то же время некоторую потерю веса, то полученный продукт считался пригодным для потребления. От этого метода, предложенного директором института В. М. Здравосмысловым, отказались в пользу получившей международное признание методики А. Райта, заключавшейся в подсчете бактерий на кубический сантиметр вакцины. Чтобы с ее помощью противостоять холере, в таком образце надо было насчитать 2 млрд. убитых микробов. Этот кропотливый способ оставили с 1916 г. после введения в практику Всероссийским съездом микробиологов ово-лецитиновых стандартов, что значительно облегчило титрование бактериальных вакцин. Тем более что институт мог изготавливать их самостоятельно [8, с. 57—60].

Первый оспенный детрит изготовили здесь еще в апреле 1916 г. сразу после открытия телятника, но, поскольку манипуляции с ним производились в ветеринарном отделе, в непосредственной близости от производства вакцины против сибирской язвы и других препаратов для животных, то новый продукт, как свидетельствовали проверки, оказался загрязненным примесью разнородной бактериальной флоры. Пришлось забраковать также серии вакцины, выработанные в течение мая и июня [16, с. 69]. Первые партии оспенного детрита 1917 г. ожидал полный цикл проверок на чистоту и качество. Бактериологический контроль заключался в посеве полученной субстанции на питательные среды (агар и желатин). После 2 суток пребывания их в термостате определяли степень загрязнения детрита посторонними микроорганизмами, а также анализировали его собственную «поросль» [8, с. 77]. Полученный детрит прививали кроликам для обнаружения в нем возбудителя рожистого воспаления, морским свинкам — туберкулеза, мышам — столбняка [24, с. 40]. Силу детрита проверяли на кроликах по способам, предложенным французскими бактериологами А. Кальметтом и Ж.-М. К. Гереном и основанным на подсчете пустул. Хотя чаще всего прибегали к простому тесту на внутренней поверхности уха зверька, которое при прививке давало типичную реакцию покраснения [9, с. 123, 125]. Проверки на животных заканчивались тестированием телят. Для клинических испытаний любой вакцины институт имел право ставить прививки всем желающим.

При производстве сывороток контролировали эффективность как токсинов, так и готового продукта. В 1905/06 отчетном году провели более 300 таких испытаний при изготовлении противодифтерийного продукта по методу Э. Беринга на отек у лабораторных животных. После 1907 г. от него отказались и стали проверять «по Эрлиху на выживание голубей и свинок» [6, с. 48; 17, с. 190]. Для этого сравнивали продукцию лаборатории со стандартом, шесть раз в год присылаемым из Франкфурта-на-Майне и представлявшим собой разведенную в глицерине сухую сыворотку Эрлиха [12, с. 50]. В 1908/09 отчетном году сделали 398 таких сравнений на морских свинках, в 1910/11 — для подобных опытов использовали 461 зверька, в 1915/16 — 225 [16, с. 65; 17, с. 190; 19, с. 31].

Дизентерийный токсин и приготовляемая с помощью него сыворотка тестировались на кроликах. Инъекция в кожу живота 0,4—0,6 кубика токсина должна была убить 1500-граммового зверька в течение двух суток [12, с. 52]. В 1910/11 отчетном году лаборатория израсходовала для этого 153 лабораторных животных, в 1915/16 году — еще 15 [16, с. 65; 19, с. 32]. Скарлатинную сыворотку поставить под контроль не удалось. Хотя на первых порах лаборатория пыталась проверять ее на животных, потратив на такие опыты 19 кроликов. Однако в 1912 г. В. М. Здравосмыслов признал: «За отсутствием точной методики сила получаемой сыворотки лабораторно не испытывалась, а действие ее контролировалось до некоторой степени клинически» [19, с. 32; 20, с. 37—38]. Популяризатор лечения скарлатины серотерапией профессор С. И. Златогоров считал продукцию

пермских бактериологов идеальной [12, с. 51—52]. Ее эффективность подтверждалась и другими врачами, в том числе уральскими. Доктора И. М. Напольский и Н. И. Окунь в 1911—1912 гг. применили эту сыворотку к 120 пациентам во время вспышки скарлатины в Лысьвенском заводе Пермского уезда и пришли к выводу, что она уменьшает смертность в 2,7 раза, осложнения от болезни — в 1,5 раза [21, с. 16].

Поскольку сыворотки, полученные от разных лошадей и даже от одной и той же, но на различных циклах иммунизации, оставались неодинаковыми по своей эффективности, бактериологи их смешивали и вновь проверяли на лабораторных животных. Однако применение такого приема не избавляло продукцию разных лет от различий в силе. В 1905/06 отчетном году тысяча единиц антитоксина находилась в 2,5—5 кубиках антидифтерийной сыворотки, в 1908/09 году этот диапазон стал шире — от 1,7 до 5 кубиков, в 1910/11 — сузился до 2,5—3,5, в следующем — вновь вырос до 3—5, в 1915/16 — повторил результат 1905/06 года [6, с. 48; 17, с. 190; 19, с. 31; 20, с. 38; 16, с. 65]. Выращивать одинаковые «урожаи» бактерий было проще: предварительно их разводку размножали на «косом агаре»: вещество застывало в пробирке косо и разные штаммы, располагаясь на его поверхности террасами, становились различимыми и по отдельности переносились в колбы. Врач Н. Е. Костромин пояснял преимущество такого способа изготовления вакцин: «...достигалось то, что различные расы данного микроба (холерного или тифозного) были представлены в отдельном виде, давая одинаковый рост, и тем исключалась возможность преобладающего роста одних, более сильных штаммов за счет других, менее резистентных видов, что неизбежно было бы при смешанном заражении каждой колбы зараз смешанными видами» [8, с. 60].

Другим узким местом производственного процесса оказалась нехватка свежих микробных культур, выступающих в качестве исходного сырья для производства вакцин и сывороток. Первоначальные штаммы, с которыми институт осваивал свою продукцию — одни быстрее, другие медленнее — теряли способность давать качественный результат. Требовался приток свежих, но чистых культур. Иногда проблема решалась их приобретением в бактериологических лабораториях и институтах России и заграницы. Кое-что сотрудники института сами выделяли на месте (например, холерный вибрион из испражнений больных). В его коллекции насчитывались 3 московских, 4 пермских, старый петербургский и томский штаммы дифтерийного микроба, 7 штаммов дизентерийного, масса московских, питерских и местных штаммов брюшнотифозного [25, с. 20—23]. Сложнее всего было добыть новые исходники для изготовления противоскарлатинных препаратов. «Не надо забывать, — указывал В. М. Здравосмыслов, обращаясь в 1911 г. к земскому собранию, — что бактерии как особый лабораторный материал получают при анатомических вскрытиях...» [23, с. 167]. Только с возникновением в институте своего патологоанатомического отдела появилась возможность при вскрытии свежих трупов людей, умерших от скарлатины, добывать из сердца кровь и таким образом ежегодно обновлять штаммы скарлатинного стрептококка.

К концу дореволюционного периода пермские бактериологи пришли к выводу, что комбинировать следует не только партии сыворотки, но и «чистые» культуры бактерий, прежде всего холерного вибриона и брюшнотифозной сальмонеллы. Объясняя необходимость этого приема, доктор Н. Е. Костромин писал: «...не следует вводить целиком одни только свежие, вновь выделенные штаммы, которые в силу своей сильной вирулентности или токсичности могут придавать на первое время вакцине нежелательные, очень резкие свойства. Но, с другой стороны, и старые лабораторные культуры, давно не освежаемые через животных, могут дать, будучи внесенными в таком виде в вакцину, малодейственную, инактивную вакцину. Поэтому, придерживаясь середины, мы теперь вводим в наши

серии частью старые, а частью свежие холерные штаммы; и практика применения таких вакцин вполне применила и оправдала вышеизложенный взгляд: реакция получается мягкая, без бурных явлений, как местных, так и общих» [8, с. 59].

Дореволюционная история бактериологического института при Пермском губернском земстве на многочисленных примерах показывает, что, несмотря на трудности роста, он успешно развивался, постоянно осваивая новые виды продукции и налаживая их массовый выпуск. Институт отличался от подавляющего большинства производств того времени не только применением сложных технологий. Он работал с особо опасными инфекциями и должен был с помощью «чистых» микробных и вирусных культур получать эффективные профилактические и лечебные препараты. Бактериологи должны были постоянно соблюдать правила асептики при работе с оборудованием и материалами. Тем более что конюшни, телятники, питомники для мелких животных в качестве производственных помещений мало способствовали поддержанию чистоты и стерильности. Применение в качестве производительных сил живых (микро)организмов вводило элемент случайности в работу технологической цепочки и затрудняло стабильную деятельность предприятия.

Список использованных источников и литературы

1. Алексеев И. Е. Предпосылки и основные этапы создания Бактериологического института при императорском Казанском университете // Развитие регионоведческих исследований в Российской Федерации: особенности и основные направления. Казань : Ин-т татарской энциклопедии АН РТ, 2018. С. 213—237.
2. Андриюшкевич Т. В., Мазинг Ю. А. Санкт-Петербургская пастеровская станция // Медицинский академический журнал. 2011. Т. 11, № 3. С. 112—121.
3. Гнеушев С. М. Бактериологический институт имени Ивана и Зинаиды Чуриных при Томском Императорском университете: к истории открытия // Судьба регионального центра в России (к 400-летию г. Томска). Томск : Изд-во Томского ун-та, 2005. С. 217—220.
4. Здравосмыслов В. М. Бактериологический институт Пермского губернского земства // Иллюстрированный сборник-ежегодник Пермского губернского земства. Пермь : Электро-тип. губ. земства, 1916. С. 169—170.
5. Здравосмыслов В. М. Исторический очерк развития Пермского бактериологического института // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г.: сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 1—12.
6. Здравосмыслов В. М. Отчет о деятельности бактериологической лаборатории Пермского губернского земства // Сборник Пермского земства. 1906. № 3—6. С. 43—48.
7. Карнаухова Е. И. Обзор деятельности пастеровского отдела Пермского бактериологического института за 25 лет // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 31—46.
8. Костромин Н. Е. Обзор деятельности оспенно-вакцинного отделения бактериологического института за 25 лет // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 56—79.
9. Костромин Н. Е. Опыт получения и применения «порцины» в качестве родовой штамм-лимфы // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 117—129.
10. Коцын М. Б. Питательные среды для бактерий // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. СПб. : Типолит. И. А. Ефрона, 1898. Т. 23а. С. 716—721.
11. Мазинг Ю. А., Андриюшкевич Т. В. Создание института, подобного Пастеровскому в Париже (К 125-летию указа императора Александра III) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013. № 4. С. 226—254.
12. Мартынов Л. Е. Обзор деятельности сыровоточного отдела бактериологического института // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 47—55.
13. Михель Д. В. Из лаборатории в поле: анализ кейса развития микробной теории в России // Социология власти. 2021. № 6—7. С. 52—66.

14. Михель Д. В. Общественное здоровье и холерный вибрион: Российская империя, медицина и бактериология начала XX века перед угрозой холеры // Известия Саратовского университета. Сер. История. Международные отношения. 2008. Т. 8, вып. 2. С. 64—74.
15. Нечаев М. Г. Ортобиоз по Здравосмыслову: творческий путь и биографические вехи выдающего ученого, врача и общественного деятеля Владимира Михайловича Здравосмылова // Вестник Пермского научного центра УрО РАН. 2016. № 1. С. 63—74.
16. О деятельности бактериологического института // Доклады Пермской губернской земской управы Пермскому губернскому земскому собранию 47-й очередной сессии. Отдел 2-й. Медицинская часть и общественное призрение. Пермь : Электротип. губ. земства, 1917. С. 65—71.
17. О деятельности бактериологической лаборатории // Доклады Пермской губернской земской управы Пермскому губернскому земскому собранию 40-й очередной сессии. Пермь : Электротип. губ. земства, 1909. С. 187—193.
18. О деятельности бактериологической лаборатории // Доклады Пермской губернской земской управы Пермскому губернскому земскому собранию 41-й очередной сессии. Отдел 2-й. Медицинская часть и общественное призрение. Пермь : Электротип. губ. земства, 1911. С. 93—104.
19. О деятельности бактериологической лаборатории // Доклады Пермской губернской земской управы Пермскому губернскому земскому собранию 42-й очередной сессии. Отдел 2-й. Медицинская часть и общественное призрение. Пермь : Электротип. губ. земства, 1912. С. 28—34.
20. О деятельности бактериологической лаборатории // Доклады Пермской губернской земской управы Пермскому губернскому земскому собранию 43-й очередной сессии. Отдел 2-й. Медицинская часть и общественное призрение. Пермь : Электротип. губ. земства, 1912. С. 36—49.
21. Окунь Н. И., Напольский И. М. Эпидемия скарлатины в Лысьвенском заводе Пермского уезда (сентябрь 1911 г. — май 1912 г.) и лечение скарлатины сывороткой доктора В. М. Здравосмылова // Врачебно-санитарная хроника Пермской губернии. 1913. № 1—2. С. 1—26.
22. Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. 186 с.
23. По вопросу о слиянии бактериологической, ветеринарной и химико-аналитической лабораторий в бактериологический институт // Журналы Пермского губернского земского собрания 46-й чрезвычайной сессии и доклады комиссий и управы. Отд. 3. Доклады управы. Пермь : Электротип. губ. земства, 1911. С. 164—179.
24. Проект оспопрививательного института // Высочайше учрежденная междуведомственная комиссия по пересмотру врачебно-санитарного законодательства. Петроград : [Б. и.], 1916. Т. 9. Приложения. Раздел 6. С. 1—70.
25. Рихтер В. А. Музей живых бактериальных культур при Пермском бактериологическом институте // Пермский бактериологический институт. 1897—1922 г. : сб. работ и исторический очерк развития и деятельности за двадцатипятилетие. Пермь : [Б. и.], 1922. С. 19—24.
26. Скороходов Л. Я. Материалы по истории медицинской микробиологии в дореволюционной России. М. : Медгиз, 1948. 356 с.
27. Трушин М. В. Развитие микробиологии в Казанском университете в начале XX в.: итоги первого десятилетия работы Бактериологического института // Историко-биологические исследования. 2020. № 2. С. 87—95. DOI: 10.24411/2076-8176-2020-12006.
28. Хектен Э. Наука в местном контексте: интересы, идентичности и знания в построении российской бактериологии // Вопросы истории естествознания и техники. 2001. № 3. С. 37—62.
29. Шерстнева Е. В. Первые Пастеровские станции в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. № 2. С. 56—59.

Поступила в редакцию 25.04.2021

Голикова Светлана Викторовна, доктор исторических наук, ведущий научный сотрудник
Институт истории и археологии Уральского отделения РАН
Российская Федерация, 620990, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 16
E-mail: avokilog@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8272-4763

UDK 94(475.5)“18/19”

S. V. Golikova

Production of immune serums and vaccines at the bacteriological institute of the Perm province zemstvo (late 19th — early 20th century)

The article presents the history of the production of immune serums and vaccines in Bacteriological institute (laboratory until 1912) of the Perm zemstvo. The emergence of these institutions meant the formation of the immunobiological industry in Russia. The laboratory mastered the production of anti-rabies drugs and from 1898 to 1917 inoculated more than 2 thousand people against rabies, since 1908 it produced cholera and scarlet fever vaccines. During the First World War, the institute began to produce typhoid vaccine and smallpox detritus. The second activity of the institute was the production of antitoxic sera. The technology for producing serum against diphtheria was mastered in 1898—1900 and the volume of its production was constantly growing. Since 1910 the laboratory began to produce sera against scarlet fever and dysentery. The institute employees worked with pathogens of dangerous infections and various animals (horses, calves, rabbits) and had to constantly comply with hygienic rules and ensure the sterility of products.

Key words: infections, anti-rabies vaccinations, vaccine, immune serum, bacteriological institute, zemstvo.

Golikova Svetlana Viktorovna, Doctor of Historical Sciences, Leading researcher
Institute of History and Archaeology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences
Russian Federation, 620990, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoy, 16
E-mail: avokilog@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8272-4763

References

1. Alekseev I. E. Predposylki i osnovnye etapy sozdaniya Bakteriologicheskogo instituta pri imperatorskom Kazanskom universitete [Prerequisites and main stages of the creation of the Bacteriological Institute at the Imperial Kazan University]. *Razvitie regionovedcheskikh issledovaniy v Rossiiskoi Federatsii: osobennosti i osnovnye napravleniya* [Development of regional studies in the Russian Federation: features and main directions]. Kazan, In-t tatarskoi entsiklopedii AN RT Publ., 2018, pp. 213—237. (In Russian)
2. Andryushkevich T. V., Mazing Yu. A. Sankt-Peterburgskaya pasterovskaya stantsiya [St. Petersburg Pasteur Station]. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 112—121. (In Russian)
3. Gneushev S. M. Bakteriologicheskii institut imeni Ivana i Zinaidy Churinykh pri Tomskom Imperatorskom universitete: k istorii otkrytiya [Bacteriological Institute named after Ivan and Zinaida Churin at Tomsk Imperial University: to the history of foundation]. *Sud'ba regional'nogo tsentra v Rossii (k 400-letiyu g. Tomska)* [The fate of the regional center in Russia (to the 400th anniversary of Tomsk)]. Tomsk, Tomskii un-t Publ., 2005, pp. 217—220. (In Russian)
4. Zdravosmyslov V. M. Bakteriologicheskii institut Permskogo gubernskogo zemstva [Bacteriological Institute of the Perm Provincial Zemstvo]. *Illyustrirovannyi sbornik-ezhegodnik Permskogo gubernskogo zemstva* [Illustrated yearbook of the Perm Provincial Zemstvo]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1916, pp. 169—170. (In Russian)
5. Zdravosmyslov V. M. Istoricheskii ocherk razvitiya Permskogo bakteriologicheskogo instituta [Historical essay of the development of the Perm bacteriological institute]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatel'nosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm bacteriological institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 1—12. (In Russian)
6. Zdravosmyslov V. M. Otchet o deyatel'nosti bakteriologicheskoi laboratorii Permskogo gubernskogo zemstva [Report on the activities of the bacteriological laboratory of the Perm provincial zemstvo]. *Sbornik Permskogo zemstva* [Collection of the Perm Zemstvo]. 1906, no. 3—6, pp. 43—48. (In Russian)
7. Karnaukhova E. I. Obzor deyatel'nosti pasterovskogo otdela Permskogo bakteriologicheskogo instituta za 25 let [Review of the activities of the Pasteur department of the Perm bacteriological institute for 25 years]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatel'nosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm bacteriological institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 31—46. (In Russian)

8. Kostromin N. E. Obzor deyatel'nosti ospenno-vaktsinnogo otdeleniya bakteriologicheskogo instituta za 25 let [Review of the activity of the smallpox vaccine department of the bacteriological institute for 25 years]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatel'nosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm bacteriological institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 56—79. (In Russian)

9. Kostromin N. E. Opyt polucheniya i primeneniya “portsiny” v kachestve rodovoi shtamm-limfy [Experience of obtaining and using “porcina” as a generic strain-lymph]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatel'nosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm Bacteriological Institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 117—129. (In Russian)

10. Kotsyn M. B. Pitatel'nye sredy dlya bakterii [Culture media for bacteria]. *Entsiklopedicheskii slovar' Brokgauza i Efrona* [Brockhaus and Efron Encyclopedic Dictionary]. St. Petersburg, Tipolit. I. A. Efrona Publ., 1898, vol. 23a, pp. 716—721. (In Russian)

11. Mazing Yu. A., Andryushkevich T. V. Sozdanie instituta, podobnogo Pasterovskomu v Parizhe (K 125-letiyu ukaza imperatora Aleksandra III) [Creation of the institute similar to Pasteur's in Paris]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina — Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2013, no. 4, pp. 226—254. (In Russian)

12. Martynov L. E. Obzor deyatel'nosti syvorotochnogo otdela bakteriologicheskogo instituta [Review of the activity of the serum department of the bacteriological institute]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatel'nosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm bacteriological institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 47—55. (In Russian)

13. Mikhel' D. V. Iz laboratorii v pole: analiz keisa razvitiya mikrobnui teorii v Rossii [From laboratory to field: case study of the development of microbial theory in Russia]. *Sotsiologiya vlasti — Sociology of Power*, 2021, no. 6—7, pp. 52—66. (In Russian)

14. Mikhel' D. V. Obshchestvennoe zdorov'e i kholernyi vibrion: Rossiiskaya imperiya, meditsina i bakteriologiya nachala XX veka pered ugrozoi kholery [Public Health and the Cholera Vibrio: Russian Empire, Medicine and Bacteriology of Early XX Century in the Face of Cholera Danger]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Ser. Istoriya. Mezhdunarodnye otnosheniya — Proceeding of Saratov University. New ser. Ser. History. International Relations*, 2008, vol. 8, is. 2, pp. 64—74. (In Russian)

15. Nechaev M. G. Ortobioz po Zdravomyslovu: tvorcheskii put' i biograficheskie vekhi vydayushchego uchenogo, vracha i obshchestvennogo deyatelya Vladimira Mikhailovicha Zdravomyslova [Orthobiosis by Zdravomyslov: the career and biographical milestones of the outstanding scientist, doctor and public figure Vladimir Mikhailovich Zdravomyslov (1869—1944)]. *Vestnik Permskogo nauchnogo tsentra UrO RAN — Perm Federal Research Centre Journal*, 2016, no. 1, pp. 63—74. (In Russian)

16. O deyatel'nosti bakteriologicheskogo instituta [On the activity of the bacteriological institute]. *Doklady Permskoi gubernskoi zemskoi upravy Permskomu gubernskomu zemskomu sobraniyu 47-i ocherednoi sessii. Otdel 2-i. Meditsinskaya chast' i obshchestvennoe prizrenie* [Reports of the Perm provincial zemstvo council of the Perm provincial zemstvo assembly of the 47th regular session. 2nd Division. Medical unit and public welfare]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1917, pp. 65—71. (In Russian)

17. O deyatel'nosti bakteriologicheskoi laboratorii [On the activities of the bacteriological laboratory]. *Doklady Permskoi gubernskoi zemskoi upravy Permskomu gubernskomu zemskomu sobraniyu 40-i ocherednoi sessii* [Reports of the Perm provincial zemstvo council of the Perm provincial zemstvo assembly of the 40th regular session]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1909, pp. 187—193. (In Russian)

18. O deyatel'nosti bakteriologicheskoi laboratorii [On the activities of the bacteriological laboratory]. *Doklady Permskoi gubernskoi zemskoi upravy Permskomu gubernskomu zemskomu sobraniyu 41-i ocherednoi sessii. Otdel 2-i. Meditsinskaya chast' i obshchestvennoe prizrenie* [Reports of the Perm provincial zemstvo council to the Perm provincial zemstvo assembly of the 41st regular session. 2nd Division. Medical unit and public welfare]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1911, pp. 93—104. (In Russian)

19. O deyatel'nosti bakteriologicheskoi laboratorii [On the activity of the bacteriological laboratory]. *Doklady Permskoi gubernskoi zemskoi upravy Permskomu gubernskomu zemskomu sobraniyu 42-i ocherednoi sessii. Otdel 2-i. Meditsinskaya chast' i obshchestvennoe prizrenie* [Reports of the Perm provincial zemstvo council of the Perm provincial zemstvo assembly of the 42nd regular session. 2nd Division. Medical unit and public welfare]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1912, pp. 28—34. (In Russian)

20. O deyatel'nosti bakteriologicheskoi laboratorii [On the activity of the bacteriological laboratory]. *Doklady Permskoi gubernskoi zemskoi upravy Permskomu gubernskomu zemskomu sobraniyu 43-i ocherednoi sessii. Otdel 2-i. Meditsinskaya chast' i obshchestvennoe prizrenie* [Reports of the Perm provincial zemstvo council of the Perm

provincial zemstvo assembly of the 43rd regular session. 2nd Division. Medical unit and public welfare]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1912, pp. 36—49. (In Russian)

21. Okun' N. I., Napol'skii I. M. Epidemiya skarlatiny v Lys'venskom zavode Permskogo uезда (sentyabr' 1911 g. — mai 1912 g.) i lechenie skarlatiny syvorotkoi doktora V. M. Zdravosmyslova [Scarlet fever epidemic in the Lysvensky plant of the Perm district (September 1911 — May 1912) and treatment of scarlet fever with the serum of Dr. V. M. Zdravosmyslov]. *Vrachebno-sanitarnaya khronika Permskoi gubernii*, 1913, no. 1—2, pp. 1—26. (In Russian)

22. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatelnosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm Bacteriological Institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922. 186 p. (In Russian)

23. Po voprosu o sliyanii bakteriologicheskoi, veterinarnoi i khimiko-analiticheskoi laboratorii v bakteriologicheskii institut [On the issue of merging bacteriological, veterinary and chemical-analytical laboratories into a bacteriological institute]. *Zhurnaly Permskogo gubernskogo zemskogo sobraniya 46-i chrezvychainoi sessii i doklady komissii i upravy. Otd. 3. Doklady upravy* [Journals of the Perm provincial zemstvo assembly of the 46th emergency session and reports of commissions and councils. Dept. 3. Reports of the Board]. Perm, Elektrotip. gub. zemstva Publ., 1911, pp. 164—179. (In Russian)

24. Proekt ospoprivivatel'nogo instituta [Project of the smallpox vaccination institute]. *Vysochaishe uchrezhdennaya mezhdovedomstvennaya komissiya po peresmotru vrachebno-sanitarnogo zakonodatel'stva* [The imperially established interdepartmental commission for the revision of medical and sanitary legislation]. Petrograd, 1916, vol. 9, app., pt. 6, pp. 1—70. (In Russian)

25. Rikhter V. A. Muzei zhivyykh bakterial'nykh kul'tur pri Permskom bakteriologicheskome institute [Museum of living bacterial cultures at the Perm bacteriological institute]. *Permskii bakteriologicheskii institut. 1897—1922 g.: sbornik rabot i istoricheskii ocherk razvitiya i deyatelnosti za dvadtsatipyatiletie* [Perm Bacteriological Institute. 1897—1922. A collection of works and a historical essay of the development and activities of the twenty-fifth anniversary]. Perm, 1922, pp. 19—24. (In Russian)

26. Skorokhodov L. Ya. *Materialy po istorii meditsinskoi mikrobiologii v dorevolyutsionnoi Rossii* [Materials on the history of medical microbiology in pre-revolutionary Russia]. Moscow, Medgiz Publ., 1948. 356 p. (In Russian)

27. Trushin M. V. Razvitie mikrobiologii v Kazanskom universitete v nachale XX v.: itogi pervogo desyatiletia raboty Bakteriologicheskogo instituta [The development of microbiology at Kazan University in the early 20th century: The results of the first ten years of the work of the Bacteriological Institute]. *Istoriko-biologicheskie issledovaniya — Studies in the History of Biology*, 2020, no. 2, pp. 87—95. DOI: 10.24411/2076-8176-2020-12006. (In Russian)

28. Khekten E. Nauka v mestnom kontekste: interesy, identichnosti i znaniya v postroenii rossiiskoi bakteriologii [Science in a local context: interests, identities and knowledge in the construction of Russian bacteriology]. *Voprosy istorii estestvoznaniya i tekhniki — Studies in the History of Science and Technology*, 2001, no. 3, pp. 37—62. (In Russian)

29. Sherstneva E. V. Pervye Pasterovskie stantsii v Rossii [The first Pasteur stations in Russia]. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2012, no. 2, pp. 56—59. (In Russian)