

ФИЗИОЛОГИЯ

Б. Г. Аветикян и Н. А. Апоян

**Влияние сульфидина и синтомицина  
на иммунологические явления в организме**

Успех современной химиотерапии бактериальных инфекций и широкое применение химиотерапевтических препаратов в медицинской практике делают особенно актуальным изучение действия химиотерапевтических препаратов на иммунологические функции организма. Несмотря на то, что за последнее время в ряде отечественных лабораторий начато глубокое изучение вопроса о зависимости иммунитета от химиотерапевтических воздействий на организм, еще нет достаточной ясности в вопросе о влиянии химиотерапевтических препаратов на процессы иммунологической перестройки.

Между тем едва ли можно сомневаться, что эффект специфической терапии первым долгом и в значительной мере зависит от того, в какой мере положительное специфическое химиотерапевтическое действие сочетается со специфическим иммунологическим воздействием организма на микробы-возбудители. Можно предполагать, что если химиотерапевтическое воздействие является особенно действенным на первых этапах инфекционного процесса, то также возрастает удельное значение и роль фактов иммунитета. Настоящее исследование было предпринято для выяснения вопроса о том, как действуют на иммунитет широко применяемые препараты как сульфидин и синтомицин. Имея целью выяснить зависимость иммуногенеза и фагоцитарной активности лейкоцитов от воздействия этих препаратов на организм животного, мы максимально упростили условия опытов, отказавшись от изучения вопроса на сложной инфекционной модели.

Опыты ставились на кроликах, которые иммунизировались гревными брюшнотифозной, паратифозной „А“ и дизентерийной вакциной. Вакцина вводилась однократно в небольшой дозе (50—100 мл микробных тел на 1 кг веса животных) — внутривенно. Подопытные животные до введения вакцины и в течение одной недели после введения скармливались массивными дозами сульфидина (1 г на кг веса в день) или синтомицина (0,3—0,45 г на кг веса в день). Контрольные животные химиотерапевтических препаратов не получали. Эффект иммунизации проверялся путем определения агглютинационных свойств сыворотки животных на разных сроках.

Наиболее ранним из этих сроков был недельный, наиболее отдаленным — 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> месячный. Были поставлены также опыты, имевшие целью выяснить влияние синтомицина на уже имеющийся иммунитет. В пос-

леднем случае определение агглютинационного титра производилось до дачи химиотерапевтического препарата и вскоре после скармливания. В этом опыте синтомицин давался 3 дня подряд и ежедневно бралась проба крови животного.

Все животные, на которых ставились опыты, предварительно исследовались на наличие в их сыворотке, так называемых „нормальных агглютининов“. Отбирались те животные, сыворотки которых вовсе не агглютинировали примененные нами штаммы. В таблице 1 представлены результаты опыта, в котором испытывался сульфидин.

Таблица 1  
Эффект иммунизации брюшнотифозной вакциной при  
одновременной даче сульфидина

№ кроликов	Дневная доза сульфидина в граммах	Однократная доза вакцины на кг веса	Агглютинационный титр сыв. через 7 дней
Опытные		100 миллионов микробных тел внутривенно	
65	4		1:1600
66	4		1:6400
91	3,6		1:800
Контрольные			
48	—		1:3200
39	—	1:6400	
67	—	1:400	

Как можно видеть, дача сульфидина в количестве 1 г на 1 кг веса животного в день не отражалась на иммунизаторном эффекте. Сыворотка всех кроликов, взятая спустя неделю после однократного внутривенного выделения брюшнотифозной вакцины, обладала примерно одинаковым агглютинационным титром. У трех подопытных кроликов (№№ 65, 66, 91) проба сыворотки агглютинировала брюшнотифозные палочки, будучи разведена соответственно 1:1600, 1:6400 и 1:800. У трех контрольных животных, не получавших сульфидина, титр сыворотки, взятый спустя неделю после введения вакцины выражался разведениями 1:3200, 1:6400 и 1:400. Как видно резких различий в иммунизаторном эффекте у подопытных и контрольных животных не отмечается. И в первой и во второй группах имеются животные (№№ 66, 39), обладающие относительно высоким титром сыворотки, и наряду с ними, есть кролики, сыворотка которых лишь в малых разведениях агглютинирует специфические палочки (№№ 91, 67). Можно предполагать, что здесь сказывается разница в индивидуальной иммунологической реакции различных животных. В описываемой ниже серии опытов было исследовано действие сульфидина на поствакцинальный А-паратифозный иммунитет.

Эксперименты этой серии имели ту же конструкцию. Грета А-паратифозная вакцина была введена животным однократно в количестве 100 мл микробных тел на килограмм веса. Доза сульфидина была уменьшена, так как примененные первоначально дозы сульфидина в первом опыте привели к гибели некоторых кроликов. В описываемом опыте с паратифозной А-вакциной было 8 кроликов, причем 4 из них были взяты из числа вошедших в опыт с тифозной вак-

диной. Животные, бывшие контрольными в первой серии, явились подопытными во второй. Кролики же, бывшие подопытными в опытах с тифозной вакциной, наоборот, вошли в контрольную группу в опыте с паратифозной вакциной.

Результаты испытания действия массивных доз сульфидина на иммуногенез при введении паратифозной вакцины приведены в таблице 2.

Таблица 2

Эффект иммунизации паратифозной А-вакциной при одновременной даче сульфидина

№ кролика	Дневная доза сульфидина в граммах	Однократная доза вакцины на кг веса	Агглютинационный титр сыворотки	
			через 7 дней	через 2 $\frac{1}{2}$ месяца
Опытные		Внутривенно введено 50 мл микробных тел		
38	2		1:400	1:400
85	2		1:1600	1:400
48	2		1:800	1:400
39	2		1:1600	
Контрольные				
86	—		1:400	
65	—		1:3200	1:1600
62	—		1:800	1:400
91	—		1:800	1:400

Как показывают данные таблицы, агглютинационные титры сывороток, полученных от кроликов, как спустя 7 дней, так и через 2 $\frac{1}{2}$  месяца, были примерно одинаковы. Через неделю после иммунизации сыворотка кроликов подопытной группы (№№ 38, 85, 48, 39) обладала агглютинационным титром 1:400, 1:1600, 1:800 и 1:1600. У животных, входящих в контрольную группу (№№ 86, 62, 91 и 65), сыворотки соответственно имели титр 1:400, 1:800, 1:800, 1:3200. Как видно не удалось установить заметной разницы титров сывороток, взятых от животных на поздних сроках после иммунизации.

Таким образом, данные опытов иммунизации животных, получающих массивные токсические дозы сульфидина, показали, что этот препарат сульфамидного ряда не влияет на процессы иммуногенеза в организме кролика.

Опыты, поставленные с дизентерийной вакциной, ставились при одновременной даче синтомицина. Этот препарат был выбран нами в силу широкого его применения для лечения дизентерии.

Откармливание кроликов синтомицином производилось в течение 7 дней (на килограмм веса животного давалось в день в 3 приема по 450 миллиграммов синтомицина). Синтомицин давался за день до введения вакцины и в течение 6 дней после вакцинации. Вакцина вводилась в вену однократно в количестве 50 мл микробных тел на 1 килограмм веса. Первая проба сыворотки бралась спустя 7 дней после инъекции, и определялся титр специфических агглютининов. Опыт был поставлен на 6 кроликах, из которых три были контрольными. Контрольным

кроликам, вакцинированным таким же способом, синтомицин не давался. Результаты опытов представлены в таблице 3.

Таблица 3  
Эффект иммунизации дизентерийной вакциной штамма флексенера при одновременной даче синтомицина

№ кролика	Дневная доза синтомицина в граммах	Однократная доза вакцины на кг веса	Агглютинационный титр сыворотки через 7 дней	
Опытные				
4	4,5	50 мл микробных тел внутривенно	1:1600	
6	4,5		1:800	
7	4,5		1:1600	
Контрольные				
68	—		1:3200	
2	—	1:1600		
9	—	1:3200		

Как видим, иммунитет у подопытных кроликов (№№ 4, 6 и 7) выражался агглютинационным титром в разведениях 1:1600, 1:800 и 1:1600. У контрольных кроликов, не получивших синтомицина (№№ 68, 2, 9), титр сыворотки был 1:3200, 1:1600 и 1:3200.

Здесь также нельзя усмотреть резкой разницы. Повидимому, дача массивных доз синтомицина не имеет сильного влияния на иммуногенез.

Таким образом, ни сульфидин, ни синтомицин существенного влияния на выработку антител не оказывают.

Затем был поставлен ряд опытов с целью определить влияние этих же препаратов на другую важную иммунологическую функцию, а именно на фагоцитоз.

Для выяснения последнего вопроса было использовано 7 кроликов. Из них 3 в опытах с сульфидином и 4 в опытах с синтомицином. Фагоцитарная активность лейкоцитов определялась в пробирочных опытах. С этой целью у кроликов бралась кровь для получения сыворотки и, отдельно, цитратная кровь для получения лейкоцитов. Взвесь лейкоцитов готовилась после двукратного промывания цитратной пробы крови для удаления остатков лимоннокислого натрия. Фагоцитарный опыт ставился по методу Райта. В качестве тест микроба применялся штамм белого стафилококка. У каждого кролика указанные пробы крови были взяты 2 раза: первый раз до дачи сульфидина или синтомицина и второй раз—спустя 2 часа после однократного скармливания массивных доз этих же препаратов. Сульфидин давался в количестве 1 г на 1 кг, а синтомицин 0,15 г на 1 кг веса животного.

Помимо прямых опытов фагоцитоза, в которых испытывались нормальные лейкоциты с нормальной же сывороткой, взятые на одном и том же сроке у каждого кролика, ставились также и перекрестные опыты с различными комбинациями четырех основных ингредиентов. Таким образом, одновременно были поставлены следующие опыты фагоцитоза:

- 1) нормальные лейкоциты испытывались с нормальной сывороткой;
- 2) лейкоциты, полученные после дачи испытуемого препарата, испы-

тывались с нормальной сывороткой; 3) лейкоциты, полученные после дачи препарата, испытывались с подобной же сывороткой; 4) нормальные лейкоциты испытывались с сывороткой, полученной после дачи препарата.

Результаты всех этих опытов представлены в таблицах 4 и 5.

Влияние сульфидина на фагоцитоз

Таблица

№ № кроликов	Фагоцитарное число при различных комбинациях ингредиентов		
	1. Сыворотка, взятая до дачи препарата 2. Лейкоциты, взятые до дачи препарата 3. Взвесь стафилококков	1. Сыворотка, взятая до дачи сульфидина 2. Лейкоциты, взятые после дачи сульфидина 3. Взвесь стафилококков	1. Сыворотка после дачи сульфидина 2. Лейкоциты, взятые после дачи сульфидина 3. Взвесь стафилококков
1	8,3	5,2	7,9
2	9	7,8	10
3	7,4	11	10

Влияние синтомицина на фагоцитоз

Таблица 5

№ № кроликов	Фагоцитарное число при различных комбинациях ингредиентов		
	1. Сыворотка, взятая до дачи синтомицина 2. Лейкоциты, взятые до дачи синтомицина 3. Взвесь стафилококков	1. Сыворотка после дачи синтомицина 2. Лейкоциты, взятые до дачи синтомицина 3. Взвесь стафилококков	1. Сыворотка, взятая после дачи синтомицина 2. Лейкоциты, взятые после дачи синтомицина 3. Взвесь стафилококков
1	7,6	—	4,5
2	7,7	6,4	7,7
3	8,2	—	7,5
4	6,2	8,6	7,5

Как видим, фагоцитарные числа, полученные в результате постановки опытов с различными комбинациями ингредиентов, не представляются резко отличными. Колебания от 5,2 до 11 (опыты с сульфидином) и от 4,5 до 8,6 (опыты с синтомицином), отмеченные нами, лежат в пределах возможных методических ошибок и нормальных физиологических, не зависящих от условий опыта, колебаний активности лейкоцитов животных. Кроме того, сопоставляя данные, полученные в результате наблюдений над разными кроликами, невозможно установить какую-либо определенную закономерность, указывающую на уменьшение или, наоборот, увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов крови после дачи животным больших доз сульфидина или синтомицина.

Таким образом, на основании приведенных результатов изучения

фагоцитоза, можно придти к заключению, что, повидимому, ни один из испытанных препаратов не влияет на фагоцитоз.

### Выводы

1. Наличие в организме высоких концентраций сульфидина и синтомицина, повидимому, существенно не влияет на процесс выработки противотел (агглютининов).

2. Наличие в организме высоких концентраций сульфидина и синтомицина не оказывает существенного влияния на фагоцитарную активность лейкоцитов.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Поступило 1 II 1954

Բ. Գ. Ավետիքյան, Ն. Ա. Ապոյան

## ՍՈՒԼՖԻԴԻՆԻ ԵՎ ՍԻՆՏՈՄԻՑԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ՏԵՂԻ ՈՒՆԵՑՈՂ ԻՄՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԵՐԵՎՈՒՅՑՆԵՐԻ ՎՐԱ

### Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ժամանակակից քիմիոթերապիայի հաջողութիւնները բաղկերիալ ինֆեկցիաների բուժման ասպարեզում և քիմիոթերապևտիկ պրեպարատների լայն կիրառումը թշկական պրակտիկայում՝ առանձնապէս կարևոր են դարձնում օրգանիզմի իմունոլոգիական ֆունկցիաների վրա այդ պրեպարատների ազդեցութեան ուսումնասիրութիւնը:

Տվյալ աշխատութեան նպատակն է՝ պարզել սուլֆիդինի և սինտոմիցինի ազդեցութիւնը իմունիտետի վրա:

Ուսումնասիրութիւնները կատարվել են ճագարների վրա, ստուգվել են սերոլոգիական ռեակցիաները (ագլյուտինացիա) և ֆագոցիտոզը: Մեր շարադրած էքսպերիմենտալ տվյալներից կարելի է անել հետևյալ եզրակացութիւնները:

1. Սուլֆիդինի և սինտոմիցինի բարձր կոնցենտրացիաներն օրգանիզմում ազդեցութիւն չեն դրժում ագլյուտինների արտադրման պրոցեսի վրա՝

2. Սուլֆիդինի և սինտոմիցինի բարձր կոնցենտրացիաներն ազդեցութիւն չեն գործում լեյկոցիտների ֆագոցիտար ակտիվութեան վրա: