

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

М. О. Мелкумян

**Влияние малых доз фенамина на активность
иммунсывороток**

Вопрос о роли нервной системы в выработке противотел является вопросом большого как теоретического, так и практического значения. С изучением этого вопроса связана возможность направленного повышения титра иммунсывороток. Кроме того, разрешение этой проблемы может привести к открытию новых путей стимулирования защитной реакции организма, в целях профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

И. П. Павлов отмечает огромное значение роли коры больших полушарий головного мозга в реакциях иммунитета.

Руководствуясь учением И. П. Павлова, советские иммунологи ставят перед собой задачи, связанные с разрешением вопроса участия нервной системы в иммунологических процессах (Адо, Гордиенко, Здродовский, Выгодчиков, Саканян, Караев, Гусейнов и Рагимова и др.).

В литературе имеются данные исследований ряда авторов, говорящие о том, что при воздействии на центральную нервную систему некоторых фармакологических веществ (фенамин, хлоралгидрат, уретан, веронал, бром, кофеин и др.) можно изменить активность лейкоцитов и титр противотел в иммунном организме (Саканян, Гордиенко, Гогочкин, Козин, Караев, Гусейнов и Рагимова, Рахматулин и др.).

В качестве стимулятора нервной системы мы использовали фенамин, как сильный корковый аналептик. Подопытными животными у нас были кролики, так как, во-первых, среди лабораторных животных кролики отличались особой чувствительностью к фенамину, во-вторых, они являлись хорошими продуцентами противотел, в третьих, кровь у кроликов можно было брать часто и легко, не нанося животному большого вреда.

Кролики (венские голубые, шиншиллы, советский мардер) отбирались по возможности одной масти, независимо от пола, весом не меньше двух килограммов. До постановки опыта кролики в течение недели находились под наблюдением: животные ежедневно взвешивались и термометрировались, кровь животных проверялась на содер-

жание в ней „нормальных агглютининов“, активных в отношении брюшнотифозной или паратифозной палочек. В качестве антигена, мы употребляли убитую вакцину. Опыт агглютинации нами ставился в виде пробирочной развернутой реакции. Результаты опыта агглютинации оценивались нами по общезвестной — трехкrestной системе.

В одной постановке серологического опыта испытывался ряд сывороток. Перед постановкой реакции агглютинации все сыворотки цифровались, что исключало возможность субъективной оценки результата. Фенамин применялся в малых дозах — 0,5 и 2,5 мг на килограмм веса животного, *per os*. Иммунизация кроликов производилась как путем однократного, так и трехкратного внутривенного введения гретой брюшнотифозной вакцины с четырехдневными интервалами. Реакция агглютинации ставилась в одной постановке со всеми пробами сывороток, взятых у кролика на разных сроках. Сыворотки хранились в холодильнике при 0°C до постановки опыта.

В первой серии опытов, кролики были иммунизированы брюшнотифозной вакциной однократно, спустя 12 дней после вакцинации у кроликов бралась кровь из вены, и сразу же им давалось по полмиллиграмма фенамина. Спустя 12 и 24 часа после дачи фенамина у животных брались пробы крови. Сыворотки, полученные из каждой пробы подопытных животных, испытывались в одной постановке серологического опыта реакции агглютинации с гомологическим штаммом брюшнотифозной палочки. Соответствующие результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Агглютинационные титры сывороток иммунных кроликов после разовой дачи малых доз фенамина (0,5 мг на килограмм веса)

№№ кроликов	Титр иммунсывороток		
	До дачи фенамина	После дачи фенамина спустя	
		12 часов	24 часа
26	1:300	1:600	1:900
27	1:200	1:300	1:1200
28	1:900	1:900	1:900

Как видно из данных таблицы, у кролика № 28, дача фенамина не привела к изменению титра иммунсыворотки; у остальных же кроликов фенамин вызвал нарастание титра сыворотки. Причем, у кролика № 27 нарастание титра (с 1:200 до 1:300) было отмечено через 12 часов после дачи фенамина, кролик № 26, более заметно реагировал на дачу фенамина: агглютинационный титр его сыворотки, при исходном уровне 1:300, соответственно возрос до 1:600 и 1:900.

В следующей серии опытов кролики скормливались фенамином также однократно уже в количестве 2,5 мг на килограмм веса животного. Как и в первом опыте кролики иммунизировались брюш-

нотифозной вакциной, спустя 12 дней после вакцинации у кроликов бралась кровь, после чего они скармливались фенамином. После дачи фенамина, кровь у кроликов бралась спустя 12 часов и 24 часа.

Результаты опытов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Агглютинационные титры сывороток иммунных кроликов после однократного скармливания фенамина (2,5 мг на килограмм веса)

№№ кроликов	Титр иммунсывороток		
	До дачи фенамина	После дачи фенамина спустя	
		12 часов	24 часа
7	1:80	1:640	—
8	1:640	1:640	—

У кролика № 8 фенамин не оказал никакого влияния на титр сыворотки, что же касается кролика № 7, то у него после дачи фенамина агглютинационная активность сыворотки резко возросла: с 1:80 до 1:640 через 12 часов после дачи фенамина.

Таким образом, результаты этих опытов показали, что дача фенамина в указанной дозировке приводит у части животных (кролики №№ 26, 27, 7) к повышению агглютинационного титра сыворотки; что касается отсутствия эффекта у двух кроликов (№№ 28 и 8), то можно было предположить, что как примененные нами дозы фенамина, так и сроки исследования не являлись оптимальными для всех кроликов.

В описанных выше опытах, обращало на себя внимание еще и то, что фенамин не повлиял на титр сыворотки как раз у тех кроликов, сыворотка которых до дачи фенамина уже имела сравнительно высокий титр, как например, кролик № 8—1:640 и кролик № 28—1:900.

Приведенные выше соображения определили ход наших дальнейших исследований. В следующей серии опытов, были сокращены интервалы между исследованиями крови, при даче тех же доз фенамина (0,5 мг и 2,5 мг), и были подобраны животные, имеющие различные исходные агглютинационные титры. По этой причине была изменена схема вакцинации. Вакцина вводилась два или три раза с интервалами в четыре дня. В течение всего курса кроликам соответственно внутривенно было введено по 100 млн. микробных тел два раза, и 200 млн. микробных тел в третий раз. Фенамин, также, как и в начальных опытах скармливался, сначала в количестве 0,5 мг, а затем 2,5 мг на килограмм веса животного. Исследование крови кроликов было начато спустя 12 дней после последней инъекции антигена. Пробы крови у кроликов были взяты до дачи фенамина и спустя 3, 6, 12, 24 и 48 часов после дачи фенамина в количестве 0,5 мг на килограмм веса животного.

Результаты опыта приведены в таблице 3.

Таблица 3

Агглютинационные титры сывороток иммунных кроликов после однократной дачи фенамина (доза — 0,5 мг на 1 кг веса животного)

№№ кроликов	Титр иммунсывороток					
	до дачи фенамина	После дачи фенамина спустя				
		3 час.	6 час.	12 час.	24 час.	48 час.
40	1:800	1:6400	1:12800	1:3200	1:3200	1:800
41	1:400	1:800	1:3200	1:800	1:800	1:800
42	1:1600	1:1600	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200
43	1:1600	1:1600	1:6400	1:1600	1:1600	1:1600
44	1:1600	1:1600	1:1600	1:6400	1:3200	1:1600

Как видно из данных таблицы, у всех подопытных кроликов скормливание малых доз фенамина приводило к увеличению активности иммунсыворотки в реакции агглютинации. Агглютинационный титр сыворотки всех животных заметно возрос уже спустя 3 часа после дачи им фенамина, однако максимального уровня он достиг у разных кроликов на разных сроках.

Аналогичный опыт был поставлен с фенамином в дозе 2,5 мг.

Результаты опыта приведены в таблице 4.

Таблица 4

Агглютинационные титры сывороток кроликов после однократной дачи фенамина (доза — 2,5 мг на один килограмм веса животного)

№№ кроликов	Титр иммунсывороток					
	до дачи фенамина	После дачи фенамина спустя				
		3 час.	6 час.	12 час.	24 час.	48 час.
35	1:1600	1:3200	1:3200	1:6400	1:3200	1:6400
36	1:400	1:1600	1:1600	1:400	1:800	1:800
37	1:1600	1:6400	1:1600	1:800	1:1600	1:800
38	1:6400	1:6400	1:51200	1:6400	1:1600	1:800
39	1:800	1:3200	1:3200	1:25600	1:1600	1:1600

В вышеприведенном опыте, у кролика № 36 максимальный титр был установлен уже через три часа после скормливания фенамина, у кроликов №№ 40 и 41 через 6 часов, а у кролика № 39 — через 12 часов. Закономерное повышение агглютинационного титра после дачи малых доз фенамина наблюдалось также у всех остальных кроликов.

Данные таблицы №№ 3 и 4 показывают, что отмеченный нами иммунологический эффект может иметь и разное количественное выражение, причем, продолжение исследования показывает, что титр сыворотки не удерживается на установившемся максимальном уровне, а начинает постепенно снижаться, имея тенденцию вернуться к исходному уровню.

В приведенных выше опытах обращало на себя внимание то, что различные животные различно реагировали на одну и ту же дозу фенамина, что на наш взгляд может быть объяснено различным функциональным состоянием центральной нервной системы во время дачи фенамина кроликам.

Для правильной трактовки полученных в настоящей серии опытов результатов надлежало выяснить, не являются ли установленные нами колебания в титрах иммуносывороток отражением хорошо известных колебаний активности различных физиологических функций в разное время суток. Были проведены соответствующие контрольные исследования. С этой целью, у неполучивших фенамина иммунизированных кроликов, в течение суток, в разные часы было взято несколько проб крови. Отстоявшаяся сыворотка титровалась. Данные этого контрольного опыта (табл. 5) показали, что суточные колебания ритма физиологических функций не дают заметных колебаний агглютинационной активности сыворотки животных.

Таблица 5

Суточные колебания агглютинационного титра сывороток кроликов

№№ кроликов	Титр сывороток				
	в 13 час.	в 16 час.	в 19 час.	в 22 час.	в 24 час.
20	1:200	1:200	1:200	1:300	1:200
21	1:450	1:450	1:300	1:300	1:300
22	1:3600	1:3600	1:3600	1:2400	1:2400

На основании полученных результатов мы полагаем, что фенамин, взятый в указанных дозах, действуя на центральную нервную систему, стимулирует общий тонус организма. В числе прочих систем, опосредованная через нервную систему стимуляция сказывается и на ретикуло-эндотелиальной системе, которая в основном и определяет выработку противотел.

Повышение концентрации противотел (агглютининов) в сыворотке указывает на сдвиги, происходящие в их балансе. Причем, логично предположить, что выработка противотел увеличивается, а разрушение их остается на прежнем уровне, что и приводит к повышению титра агглютинирующей сыворотки.

Полученные данные позволяют прийти к следующим выводам:

1. Фенамин, введенный в организм вакцинированных кроликов в количестве 0,5—2,5 мг на килограмм веса, как правило, повышает агглютинационный титр их сыворотки. Это повышение титра удерживается в течение ряда часов, после которых восстанавливается исходный титр.

2. Неодинаковая иммунобиологическая (продукция агглютининов) реактивность кроликов в ответ на введение малых (одинаковых) доз

фенамина не сопряжена с физиологическими суточными колебаниями титра агглютининов у подопытных животных.

Ереванский медицинский институт

Поступило 3 XII 1954

Մ. Հ. Մելքումյան

ՖԵՆԱՄԻՆԻ ՓՈՔՐ ԴՈՋԱՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՄՈՒՆ ՇԻՃՈՒԿՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Վերջին տարիներս բավարար քանակությամբ փաստեր են կուտակվել օրգանիզմի իմունոլոգիական սեպտիաներում, հատկապես հակամարմիններ գոյանալու հարցում ներվային սիստեմի գերի վերաբերյալ:

Այդ հարցով զբաղվել ենք և մենք: Տվյալ աշխատություն մեջ քրոնոարկված է ֆենամինի փոքր զոզանների ազդեցությանը իմունոլոգիայի ենթարկված ճագարի սեղեղի կեղևի վրա: Ճագարները իմունոլոգիայի են ենթարկվել սրտվայնային ախֆի սպանված վակցինայով (ապացրած), ներերակային ներարկումներով՝ 1—3 անգամ, 4 օր ընդմիջումներով:

Վերջին ներարկումից 12 օր հետո տրվել են peros ֆենամինի փոքր զոզաններ, այն է՝ 0,5—2,5 ճագարի 1 կգ քաշին, 12—24 ժամ հետո վերացված արյան շիճուկներով գրվել է ազդյալատինացիայի սեպտիա, սրտվայնային ախֆի համապատասխան կուլտուրայի հետ:

Բացի նշված փորձերից, փորձեր են գրվել նաև ֆենամինի նույն զոզաններով, սակայն արյունը վերցվել է տարբեր ժամկետներից՝ 3, 6, 12, 24 և 48 ժամից հետո: Որպես կոնտրոլ ծառայել են նույն ձևով իմունոլոգիայից կենդանիները, սրտնք, սակայն, ֆենամին չեն ստացել, ստուգելու համար թե արդյոք հակամարմինների ախտի փոփոխությունը կախված չէ՞ օրվա ժամանակից և վերջինի հետ կապված՝ օրգանիզմի ակտիվ ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաներից:

Փորձի արդյունքները ցույց են տալիս, որ ֆենամինի նշված զոզաններ իմուն ճագարի օրգանիզմում, որպես օրենք, բարձրացնում են շիճուկի ազդյալատինացնող ախտը, որը պահպանվում է մի քանի ժամ: Իսկ կոնտրոլ փորձերն ապացուցում են, որ օրգանիզմի օրվա նորմալ ֆիզիոլոգիական պրոցեսները չեն փոփոխում շիճուկի ազդյալատինացնող ախտը, Շիճուկի ախտի փոփոխությունները պետք է վերագրել միայն ֆենամինի ազդեցությանը ճագարի սեղեղի կեղևի վրա: