

А. Б. БОЯХЧЯН, М. М. АГАБАБЯН, Г. А. ВАРДАНЯН, Е. Л. МЕЛИКЯН,
О. Г. ТЕРОВАНЕСОВА, М. С. АРЕВШАТЯН

ДИНАМИКА ТЕРМОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ КРОЛИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ

Бруцеллез является инфекционно-аллергическим заболеванием, для течения и исхода которого реактивность организма играет решающую роль. При бруцеллезе больше, чем при каком-либо другом инфекционном процессе приходится считаться именно с аллергическим фактором, который выступает на первый план и накладывает яркий отпечаток на клиническую картину болезни и на течение процесса. Изучение аллергической перестройки и реактивности организма имеет огромное значение и проливает свет на многие вопросы патогенеза и диагностики бруцеллеза. Имеются некоторые исследования, доказывающие, что при бруцеллезе быстро наступает аллергическое состояние организма. Исследователи предлагают ряд методов лечения.

Перед нами была поставлена задача изучить динамику термоаллергической реакции при экспериментальном бруцеллезе кроликов при ряде воздействий специфических антигенов с применением радиоактивных изотопов и возможность ее применения в диагностике бруцеллеза.

Опыты, проведенные сотрудниками кафедры эпизоотологии на лабораторных животных, показали, что зараженные бруцеллезом животные всегда реагируют на введенный антиген повышением температуры тела.

За последние годы все чаще и чаще стали применять в микробиологических и иммуно-биологических исследованиях изотопы. В наших опытах также применялась радиоактивная культура из бруцеллезной вакцины штамма 19.

Для изучения термоаллергической реакции при экспериментальном бруцеллезе кроликов и степени накопления меченой метионином (радиоактивная сера — S 35) культуры, из бруцеллезной вакцины штамма 19, была проделана следующая работа.

Опыты проводились в трех сериях на 30 кроликах. Из них 26 заражались микробной культурой *br. melitensis*, в дозе 500 млн. микробных тел подкожно, 4 кролика служили контролем.

В первой серии опытов изучалась термоаллергическая реакция у кроликов через 20 дней после заражения.

Во второй серии изучалась реакция организма спустя 2 мес. после заражения, и в третьей определялась специфичность этой реакции.

Для проведения указанных опытов выращивалась радиоактивная культура из бруцеллезной вакцины штамма 19. Радиоактивным веще-

ством служил метионин (радиоактивная сера S 35). На 1 мл питательной среды расходовался метионин с активностью 45 μ Ci. Микробная масса промывалась путем центрифугирования (4—5 раз). Одновременно устанавливалась активность микробной суспензии на физиологическом растворе, которая при концентрации в 1 млрд. микробных тел в 1 мл равнялась 95130 имп./мин.

I серия опытов. Под опытом этой серии имелось 12 кроликов, из них 8 заражались культурой *br. melitensis*, 4 оставались контрольными. Определение термоаллергической реакции проводилось спустя 20 дней после заражения.

У каждого кролика перед опытом выводилась средняя нормальная температура. Затем кролики разбивались на 3 группы по 4 в каждой.

Первой группе кроликов (№ 1, 2, 3 и 4) интравенозно инъецировалась радиоактивная культура из бруцеллезной вакцины штамма № 19 в дозе 1 мл 10 млн. концентрации с активностью 1000 имп./мин.

Второй группе кроликов (№ 5, 6, 7 и 8) радиоактивная культура вводилась в концентрации 1 млрд. с активностью 95130 имп./мин.

Третьей группе кроликов (№ 9, 10, 11 и 12) контрольным, не зараженным, вводилась радиоактивная культура двум (№ 9, 10) в концентрации 10 млн. двум другим (№ 11, 12) — 1 млрд. микробных тел.

После введения радиоактивной культуры из бруцеллезной вакцины штамма 19, измерение температуры кроликов начиналось через 3 ч. и в дальнейшем производилось каждые 2 ч. в 11, 13, 15, 17, 19, 21 и в 23 ч. и еще раз через 24 ч., т. е. на следующий день в 8 ч. утра.

Таблица 1

Средние температурные данные

Группа кроликов	Концентрация культуры	Norma	После введения культуры через 3 часа								Разница
			11	13	15	17	19	21	23	8 ч. утра	
I	10 млн.	39,2	40,1	40,9	40,6	40,3	40,6	39,9	39,4	39,0	1,7
II	1 млрд.	39,1	39,6	40,0	40,0	40,0	40,8	40,1	39,9	39,0	1,7
Контрольная	10 млн.	38,5	38,5	38,8	38,4	38,5	38,8	38,8	38,6	38,4	0,3
	1 млрд.	39,2	40,0	39,7	39,3	39,1	39,1	39,1	39,1	39,2	0,8

Как видно из данных табл. 1, у подопытных кроликов через 5 ч. после введения радиоактивной культуры начинался подъем температуры. Повышенная температура держалась в течение 8 ч. У контрольных же повышение температуры не наблюдалось. Как видим, кролики, зараженные бруцеллезом, на введение радиоактивного антигена дают ярко выраженную специфическую термическую реакцию, в то время как у контрольных колебания температуры едва заметны. Причем эта реакция у зараженных выражается довольно закономерно.

В целях установления радиоактивности органов, опытные кролики, спустя 24 ч. после введения радиоактивной культуры, забивались и определялась активность торцовым счетчиком.

Таблица 2

Радиоактивность у забитых кроликов

Группа кроликов	№ кроликов	Радиоактивность культуры	Количество импульсов в минуту								
			кровь	печень	селезенка	почки	кост. мозг	голов. мозг	мышцы	моча	кал
I группа	1	10 млн.	29	32	30	28	29	26	28	43	36
	2	"	33	30	33	27	30	28	27	45	32
	3	"	28	31	32	30	32	27	26	48	35
	4	"	32	31	34	29	31	26	28	40	34
II группа	5	1 млрд.	42	48	61	39	52	35	34	39	37
	6	"	44	44	62	35	50	37	35	42	35
	7	"	45	52	56	38	46	42	33	45	30
	8	"	43	42	62	36	64	38	36	42	38
Контрольная	9	10 млн.		28	30	26	31	27	26	—	32
	10	"	27	30	31	28	29	26	28	48	35
	11	1 млрд.	52	66	72	55	58	42	38	45	32
	12	"	48	68	75	56	60	36	37	42	34

Если эту картину радиоактивности органов представить в целом по группе кроликов, тогда станет ясным, что большие дозы меченой культуры как у опытных, так и у контрольных пропорционально обуславливают большую радиоактивность в органах.

Кроме того, при тщательном изучении средних данных радиоактивности органов наблюдается некоторое угнетение со стороны больного организма по сравнению с контрольными при введении больших доз культуры (1 млрд.)

Таблица 3

Средние данные радиоактивности органов

Группа кроликов	Концентрация культуры	Количество импульсов в минуту								
		кровь	печень	селезенка	почки	костный мозг	головной мозг	мышцы	моча	кал
I	10 млн.	31,5	31	32	28,5	30,5	27	27,5	44	34
II	1 млрд.	43,5	48,5	60	37	53	38	34	42	35
Контрольная	10 млн.	13	29	30	27	30	26	27	24	67
	1 млрд.	50	67	74	55	59	39	37	43	33

Очевидно повышение температуры зараженного организма на вводимый антиген связано с реактивностью отдельных тканей и органов. При помощи изучения термоаллергии с применением изотопов обнаружили, что введенный антиген большей частью локализуется в РЭС, а именно в крови, селезенке, печени и костном мозгу (67, 74, 59 и т. д.).

Данные этой серии показали, что как здоровые, так и зараженные бруцеллезом кролики одинаково реагируют на введение радиоактивной культуры.

II серия опытов. Под опытом находились 10 кроликов, разбитые на 2 группы, по 5 в каждой. Термоаллергическая реакция у них изучалась через 2 мес. после заражения микробной культурой. Кроликам первой группы вводилась интравенно радиоактивная культура из бруцеллезной вакцины штамма 19 в дозе 10 млн. микробных тел, а кроликам второй группы в концентрации 1 млрд. в 1 мл.

Термоаллергическая реакция и радиоактивность органов изучались по той же методике, которая применялась при проведении опытов I серии. В качестве контроля служили контрольные кролики I серии.

Средние температурные колебания у кроликов II серии после введения радиоактивной культуры вакцины штамма № 19 спустя 2 мес. после заражения отражены в табл. 4. Следует отметить, что кролики, инъе-

Таблица 4

Средние данные термоаллергии

Группа кроликов	Концентрация культуры	Норма	После введения культуры спустя 3 часа								Разница
			11	13	15	17	19	21	23	8 ч. утра	
I	10 млн.	38,8	39,9	40,0	40,0	39,9	40,4	40,2	40,0	39,2	1,6
	1 млрд.	38,8	39,5	40,0	40,0	39,6	40,4	40,4	40,0	39,0	1,6
Контрольная	10 млн.	38,5	38,5	38,8	38,4	38,5	38,8	38,8	38,6	38,4	0,3
	1 млрд.	39,2	40,0	39,7	39,3	39,1	39,1	39,1	39,1	39,2	0,8

цированные радиоактивной культурой, спустя 2 мес. после заражения продолжают проявлять сильно выраженную термоаллергическую реактивность.

Так же как и при первой серии опытов, спустя 24 ч. после введения радиоактивной культуры все кролики этой серии забивались для изучения радиоактивности органов. Здесь обнаруживается более высокая радиоактивность органов там, где вводилась высокая концентрация культуры. Для краткости в дальнейшем приводим средние данные в целом по группе.

Таблица 5

Средние данные радиоактивности органов

Группа кроликов	Концентрация культуры	Импульсов в минуту								
		кровь	печень	селезенка	почки	костный мозг	головной мозг	мышцы	моча	кал
I	10 млн.	38	32	33	35	—	—	—	24	34
II	1 млрд.	49	106	84	74	—	—	—	69	37

В целях подтверждения специфичности термоаллергической реакции при бруцеллезе на введенную радиоактивную культуру из бруцеллезной вакцины штамма 19, нами проводилась третья серия опытов с неспецифичным антигеном.

III серия. Под опыт брались 8 кроликов, которые заражались микробной культурой *br. melitensis* и спустя 20 дней после подтверждения РА их заражения (титр положительный от 1:800 до 1:1600) испытывались не специфическим антигеном. Для этого выращивалась культура из сибиреязвенной вакцины СТИ на радиоактивной среде (к 1 мл питательной среды добавлялся метионин 45—50 μ Cu). Полученная микробная суспензия в концентрации в 1 млрд при активности в 1 мл 88000 имп./мин. и в 10 млн. концентрация при активности в 1 мл 6000 имп./мин. вводилась кроликам через 20 дней после заражения. Каждая доза вводилась 4 кроликам интравенозно. Аналогично первым 2 сериям в те же сроки измерялась температура.

Ниже приводим средние температурные данные кроликов после введения радиоактивной культуры из сибиреязвенной вакцины СТИ.

Таблица 6

Средние температурные колебания у кроликов после введения им радиоактивной культуры из сибиреязвенной вакцины СТИ

Группа кроликов	Концентрация культуры	Норма	t после введения культуры через 3 ч. и далее							Разница
			13	15	17	19	21	23	9 час. утра	
I	10 млн.	38,0	38,5	38,9	38,9	38,5	38,3	33,4	38,0	0,9
II	1 млрд.	38,0	38,6	39,0	38,9	38,9	38,9	38,6	38,0	1,0
Контрольные	10 млн.	38,5	38,5	38,8	38,4	38,5	38,8	38,8	38,6	0,3
	1 млрд.	39,2	40,0	39,7	39,3	39,1	39,1	39,1	39,2	0,8

Из данных табл. 6 видно, что у кроликов этой серии опытов при введении радиоактивной культуры из сибиреязвенной вакцины СТИ, повышение температуры по сравнению с кроликами первых двух серий было незначительным (разница 0,9—1,0)

Следовательно, специфический антиген вызывает повышенную термоаллергическую чувствительность лишь в зараженном данной инфекцией организме.

Таблица 7

Картина радиоактивности органов кроликов III серии опытов

Группа кроликов	Концентрация культуры	Импульсов в минуту								
		кровь	печень	селезенка	почки	костный мозг	головной мозг	мышцы	моча	кал
I	10 млн.	30	29	31	28,5	30	29	29	35	38
II	1 млрд.	29	61	90	44	53	31	29	48	46

При проверке специфичности термоаллергической реакции также отмечалось повышение температуры, хотя и не в такой бурной степени как это имело место при введении одноименного аллергена. Это повышение приближалось к пределам нормы.

В ы в о д ы

1. Спустя 3 ч. после интравенозного введения радиоактивной культуры из штамма 19, у зараженных бруцеллезом кроликов наблюдается резкое повышение температуры, которое по сравнению с нормой выше на 1,7 в среднем.

2. Термическая реакция организма в равной степени наблюдается после введения радиоактивной культуры как в дозе 10 млн. микробных тел, так и при 1 млрд.

3. Термоаллергическая реакция организма обнаруживается как спустя 20 дней, так и через 2 мес. после заражения. При первом испытании температура была непродолжительна и скоро проходила. При позднем же испытании, высокая температура была более продолжительна.

4. При исследовании радиоактивности органов во всех трех сериях, взаимосвязи локализации меченых атомов с термической реакцией не обнаруживались, однако следует отметить, что большее накопление их в печени, селезенке и костном мозгу лишней раз доказывают участие РЭС в термоаллергии.

5. Во всех случаях большие дозы радиоактивной культуры вызывают как у контрольных, так и у опытных групп больше импульсов в минуту по сравнению с малыми.

6. Испытание сибирязвенной радиоактивной культуры на бруцеллезных кроликах показало неспецифичность данного антигена. Термоаллергическая реакция обуславливалась только одноименным антигеном.

Кафедра эпизоотологии
Ереванского зооветеринарного
института

Поступило 29. VII 1961 г.

Ա. Բ. ԲՈՅՈՒՉՅԱՆ, Մ. Մ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Գ. Ա. ՎԱՐԳԱՆՅԱՆ, Ե. Լ. ՄԵԼԻՔՅԱՆ,
Օ. Գ. ՏԵՐՈՎԱՆԵՍՈՎԱ, Մ. Ս. ԱՐԵՎԷԱՏՅԱՆ

ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ ԶԵՐՄԱՆԵՐԳԻԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻՎՅԻ ԴԻՆԱՄԻԿԱՆ
ԲՐՈՒՅԵԼՅՈՋԻ ԴԵՊՔՈՒՄ ՌԱԴԻՈԱԿՏԻՎ ԻՋՈՏՈՊՆԵՐԻ
ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Բրուցելյոզը հանդիսանում է ալերգիական ինֆեկցիա, ուստի այդ հիվանդության ախտաձևության գործում խոշոր նշանակություն ունի օրգանիզմի հակազդեցության (սեպտիկության) ուսումնասիրությունը:

Օրգանիզմի ալերգիական վերակառուցման ուսումնասիրությունը կարող է պարզարանել բրուցելյոզի ախտածնությունը և ախտորոշմանը վերաբերող շատ հարցեր:

Մեր խնդիրն է եղել իզոտոպներով մշակված (նշված) հակածնի միջոցով ուսումնասիրել ջերմալերգիական ռեակցիան բրուցելյոզով վարակված ճագարների վրա:

Հայտնի է, որ բրուցելյոզավոր օրգանիզմը ալերգիական վիճակ է ապրում, խիստ զգայուն լինելով տվյալ հիվանդության հարուցիչի և նրա պրոդուկտների նկատմամբ: Սպեցիֆիկ այդպիսի նյութերի կրկնակի ներարկումն առաջացնում է օրգանիզմի կողմից ուժեղ արտահայտված ջերմային ռեակցիա: Բրուցելյոզով հիվանդ մարդկանց ալերգիական վերակառուցման աստիճանը որոշելու նպատակով Շապիրոն առաջարկում էր ներերակային եղանակով օրգանիզմ մտցնել բրուցելյոզային բուժիչ վակցինա: Այդ դեպքում ալերգիական զգայնության սահմանը որոշվում է արյան մեջ ներարկվող վակցինայի մինիմալ այն դոզայով, որն առաջացնում է ջերմության բարձրացում:

Գ. Երամյանի փորձերում 115 հիվանդներից 114-ը վակցինայի ներարկման նկատմամբ ցուցաբերեցին լավ արտահայտված ջերմային ռեակցիա: Տվյալ դեպքում վակցինայի դոզան հավասար էր 50 000—1 000 000 միկրոբային մարմնիկների:

էպիլոտոլոզիայի ամբիոնում կատարված բազմաթիվ փորձերով ապացուցված է, որ բրուցելյոզով վարակված լաբորատոր կենդանիները ներարկվող վակցինայի նկատմամբ միշտ ջերմային ռեակցիա են արտահայտում:

Ջերմալերգիական ռեակցիայի ուսումնասիրությունը կատարվել է 30 ճագարների վրա, որոնցից 26-ը վարակվել են *Br. melitensis*-ի կուլտուրայով, իսկ 4-ը թողնվել են կոնտրոլ: Ալերգիական ռեակցիան ուսումնասիրվել է բրուցելյոզի № 19 շտամի վակցինայի ներերակային ներարկումով, որը նախօրոք աճեցվել է ռադիոակտիվ նյութերով հարուստ (ծծումբ 35) սննդային միջավայրի վրա:

Մեր ուսումնասիրությունը հիմք է տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները.

1. № 19 շտամի ռադիոակտիվ կուլտուրայի ներերակային ներարկումը բրուցելյոզով վարակված ճագարների մոտ, ներարկումից 3 ժամ հետո, առաջացնում է ջերմաստիճանի խիստ բարձրացում, որը նորմայի համեմատությամբ, միջին հաշվով, 1,7⁰ բարձր է:

2. Օրգանիզմի ջերմային ռեակցիան հավասարապես է բարձրանում ռադիոակտիվ կուլտուրայի 10 մլն և 1 մլրդ միկրոբային մարմնիկների դոզայի ներարկման դեպքում:

3. Օրգանիզմի ջերմալերգիական ռեակցիան երևան է բերվում ինչպես ճագարների վարակումից 20 օր հետո, այնպես էլ 2 ամիս հետո: Առաջին ստուգման ժամանակ ջերմության բարձրացումը եղել է կարճատև, իսկ ուշ փորձարկման ժամանակ բարձր ջերմաստիճանը եղել է ավելի երկարատև:

4. Օրգանների ռադիոակտիվությունը որոշելիս նշված (меченый) հակածնի տեղակայման և օրգանիզմի ջերմության բարձրացման միջև օրինաչափական փոխադարձ կապ չի հայտնաբերվել: Սակայն պետք է նշել, որ լյարդում, փայծաղում և ոսկրածուծում հակածնի մեծ կուտակումները մի ավելորդ անգամ

ապացուցում են ուղիկուլո-էնդոթելիալ սիստեմի դերը ջերմալեռագիայի փոր-
ծում:

5. Ռադիոակտիվ կուլտուրայի մեծ զոզանների օգտագործման բոլոր դեպ-
քերում (ինչպես փորձնական, այնպես էլ կոնտրոլ կենդանիների մոտ) դիտվում
է իմպուլսների ավելի մեծ քանակություն, քան փոքր զոզանների դեպքում:

6. Սիրիրախտի ուղիոակտիվ կուլտուրայի փորձարկումը բրուցելյոզավոր
ճագարների վրա ցույց տվեց այդ հակածնի ոչ սպեցիֆիկ լինելը: Ջերմալեռ-
դիական ուսուցիչան պայմանավորվում է միայն համանման հակածնով: