

А. А. НАВАСАРДЯН

ВЛИЯНИЕ ПЕНИЦИЛЛИНА И СТРЕПТОМИЦИНА НА ПРОЦЕСС ВЫРАБОТКИ КОМПЛЕМЕНТСВЯЗЫВАЮЩИХ АНТИТЕЛ ПРИ БРУЦЕЛЛЕЗЕ

В предыдущем сообщении* мы изложили результаты наших исследований, касающиеся влияния пенициллина на процесс агглютининообразования при иммунизации кроликов сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19.

Учитывая то обстоятельство, что наличие в крови животных комплементсвязывающих антител также является одним из показателей иммунного состояния организма, в данной работе, мы ставили перед собой задачу изучить влияние пенициллина и стрептомицина на процесс выработки комплементсвязывающих антител при иммунизации кроликов сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19.

Тест организмами служили кролики породы «Советский мардер», весом 2—2,5 кг, 6—8 месячного возраста, находящиеся в одинаковых условиях ухода, кормления и содержания.

Опыты ставились на 10 группах животных от 2 до 5 голов в каждой.

Группы животных, получавших пенициллин, подверглись иммунизации сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19, производства Кашинцевской биофабрики, серии 1496, со сроком годности до 23.IX.61 г. Группы животных, получавших стрептомицин иммунизировались той же вакциной, серии 442 со сроком годности до III.1962 г.

Для иммунизации содержимое одной ампулы сухой живой вакцины растворялось в 45 мл свежеприготовленном стерильном физиологическом растворе и вводилось животным пятикратно подкожно, в нарастающих дозах: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8—1 мл с двухдневным интервалом между инъекциями.

Нами испытан пенициллин производства Мордовского завода Медпрепаратов, серии 43660, со сроком годности до XII.1962 г. и стрептомицин солянокислый, производства Киевского Совнархоза УССР, серии 36201, со сроком годности до I.VI.63 г.

Пенициллин и стрептомицин испытывались в двух дозах: 5000 ед. и трехкратно повышенной—15000 ед. с соответствующим пересчетом на 1 кг веса животного в сутки.

Для удлинения действия, а также для сохранения относительно постоянной концентрации их в крови у животных, пенициллин и стрептомицин растворялись в 0,5% растворе новокаина и вводились животным

* «Известия» АН АрмССР (биол. науки). т. XV, 5, стр. 89, 1962 г.

внутримышечно 2 раза в сутки с интервалом между инъекциями в 12 ч. в течение 20 дней после начала иммунизации.

Для выявления действия пенициллина на процесс образования специфических комплементсвязывающих антител в крови кроликов в процессе их иммунизации, исследование проводилось в следующих вариантах: а) животным первой и третьей групп пенициллин вводился одновременно с введением вакцин, первой группе в 500 ед/кг в сутки, а третьей—в трехкратно повышенной дозе; б) животным второй и четвертой групп пенициллин вводился через 7 дней после начала иммунизации; второй группе 5 тыс. ед/кг в сутки, а четвертой—в трехкратно повышенной дозе.

Аналогичные варианты были применены и по отношению групп подопытных животных, получавших стрептомицин.

Результаты исследований учитывались применительно к численно равным контрольным группам животных, иммунизированных без антибиотиков.

У всех групп животных предварительно дважды определялось наличие нормальных комплементсвязывающих антител к бруцеллезному антигену. Оказалось, что сыворотка в разведении 1 : 10 и выше отрицательна.

Индикацией наличия специфических комплементсвязывающих антител в организме животных служила реакция связывания комплемента, которая ставилась по общепринятой методике с разведением сыворотки в следующих отношениях: 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 150, 1 : 200, 1 : 250, 1 : 300 и т. д. до 1 : 3000. Продолжительность опыта у подопытных групп животных, получавших пенициллин, составляла 100 дней, а у групп, получавших стрептомицин—77 дней. В течение всего опыта через определенные промежутки времени у всех групп животных бралась кровь, в сыворотке которой определялся титр комплементсвязывающих антител. Первое исследование сыворотки производилось на 7 день после начала иммунизации.

В процессе исследования выявлено, что у подопытных групп животных, вакцинированных с одновременным введением пенициллина, гемолиз эритроцитов наступал при небольших разведениях сыворотки, что свидетельствует о низком титре комплементсвязывающих антител, по сравнению с контрольной группой животных.

У подопытных групп животных, вакцинированных с введением пенициллина через 7 дней после начала иммунизации, задержка гемолиза эритроцитов наблюдалась в сравнительно больших разведениях сыворотки, что указывает на высокий титр комплементсвязывающих антител (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, если до 17 дня опытов не было существенного различия в показателях среднего титра между отдельными группами, то с 22 дня это различие достигло большой величины. Еще с 12 дня опыта средний титр комплементсвязывающих антител первой группы имел тенденцию к снижению по сравнению с другими группами.

Таблица 1

Средний титр комплементсвязывающих антител подопытных групп кроликов, иммунизированных сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19 в комбинации с пенициллином

Исследование титра комплементсвязывающих антител после начала иммунизации	Получивших пенициллин				Не получивших пенициллин
	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
	5 тыс. ед/кг в сутки		15 тыс. ед/кг в сутки		контроль
	одновременно с вакциной	через 7 дней после начала иммунизации	одновременно с вакциной	через 7 дней после начала иммунизации	
Через 7 дней	50	37	50	50	50
• 12 "	133	250	183	250	250
• 17 "	166	250	250	250	250
• 22 "	175	450	175	225	275
• 27 "	300	1250	450	800	1250
• 32 "	325	1000	500	1050	1250
• 37 "	200	1000	275	1300	600
• 42 "	225	1500	250	750	650
• 57 "	125	800	150	550	650
• 87 "	75	600	150	600	225
• 100 "	75	400	125	500	150

При дальнейшем исследовании выяснилось, что средний титр комплементсвязывающих антител не только первой, но и третьей групп животных резко отставал от среднего титра остальных групп, в том числе от контрольной.

Комплементсвязывающие антитела в крови кроликов первой и третьей групп, медленно нарастая с 7-го дня опыта, достигали максимума на 32 день. Показатель среднего титра этого дня у первой группы составлял 325, а у третьей—500, не достигая уровня среднего титра контрольной группы животных. Снижение их титра шло постепенно и к 100 дню опыта показатели среднего титра были у животных первой группы—75, а у третьей группы—125.

Следовательно, пенициллин в отношении к первой и третьей группам животных оказывал отрицательное влияние, выражающееся в торможении процесса выработки специфических комплементсвязывающих антител.

Накопление комплементсвязывающих антител в крови животных второй и четвертой групп шло интенсивнее, чем у животных других групп. Показатель среднего титра у второй группы достигал максимума на 42 день опыта и составлял 1500, а четвертой группы на 37 день—1300.

Средний титр комплементсвязывающих антител животных второй и четвертой групп в течение опыта изменился в сторону сравнительно высоких показателей, что особенно ярко выражено в результатах реакции агглютинации (сообщение I) и превышал уровень среднего титра остальных групп, в том числе и контрольной. Это свидетельствует о стимулиру-

ющем влиянии пенициллина на процесс образования комплементсвязывающих антител. У подопытных животных второй и четвертой групп накопление комплементсвязывающих антител особенно интенсивно происходило в промежутке между 27 и 42 днями опыта.

В крови животных контрольной группы появление комплементсвязывающих антител отмечалось также с 7 дня опыта. В дальнейшем шло их постепенное накопление, однако степень нарастания среднего титра была значительно ниже по сравнению с средним титром животных второй и четвертой групп и несколько выше среднего титра первой и третьей групп.

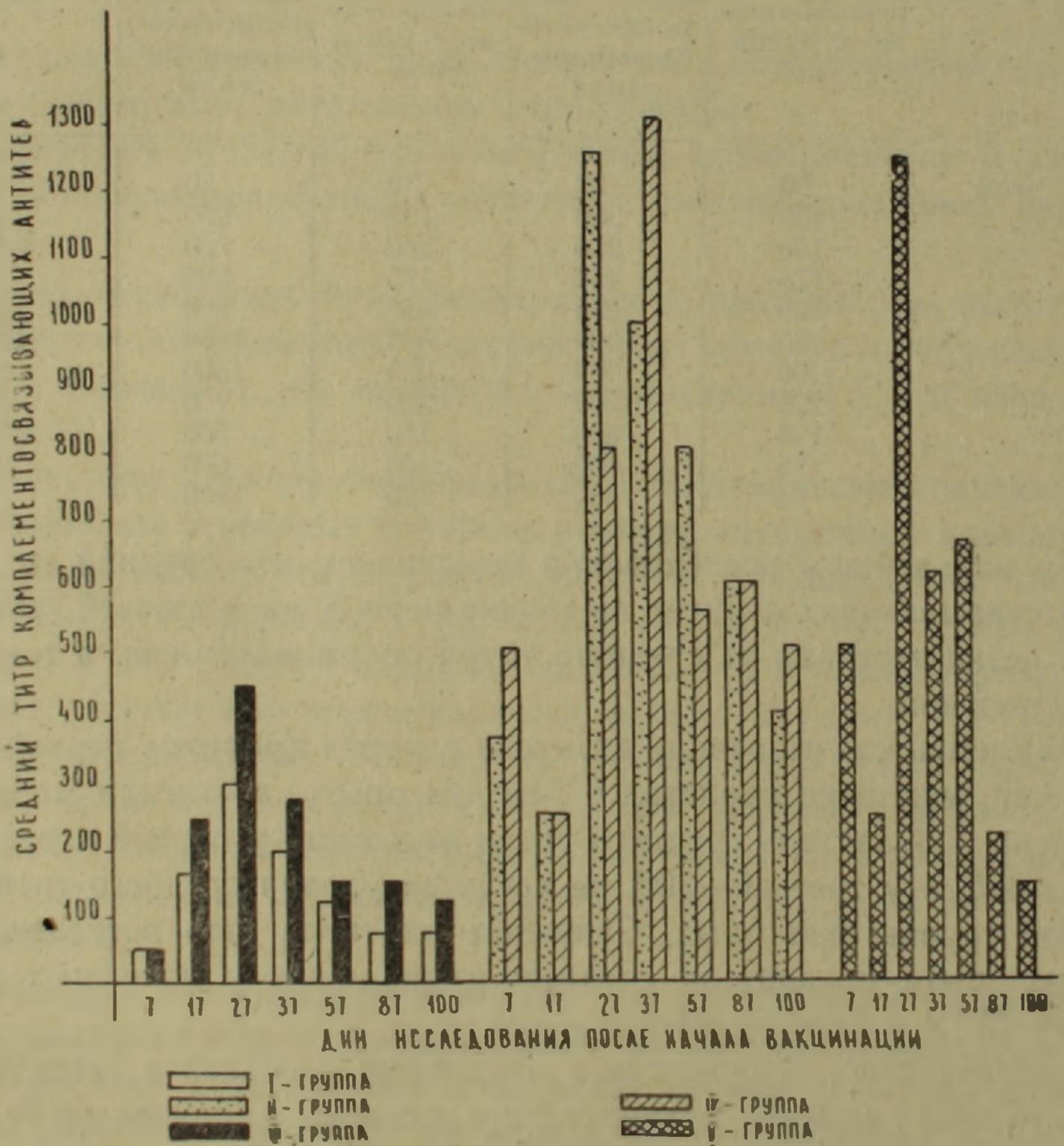


Диаграмма 1. Средний титр комплементсвязывающих антител подопытных групп кроликов, иммунизированных сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19 в комбинации с пенициллином.

Вышеприведенные данные дают основание считать, что характер реакции связывания комплемента в основном повторял закономерности, выявленные в реакции агглютинации (сообщение I), т. е. между средними титрами агглютининов и соответствующими комплементсвязывающими антителами в сыворотках соответствующих групп кроликов, иммунизированных сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19, в комбинации с пенициллином имел место параллелизм.

Как было упомянуто выше, для определения влияния стрептомицина на процесс выработки комплементсвязывающих антител, был поставлен аналогичный опыт.

В ходе исследований выяснилось, что у подопытных групп животных, вакцинированных с одновременным введением стрептомицина (первой группе в дозе 5 тыс. ед/кг в сутки, а третьей—в трехкратно повышенной дозе), гемолиз эритроцитов наступал при небольших разведениях сыворотки, что свидетельствует о низком титре комплементсвязывающих антител. У животных второй и четвертой групп, получавших стрептомицин через 7 дней после начала иммунизации (вторая группа в 5 тыс. ед/кг в сутки, а четвертая—в трехкратно повышенной дозе), гемолиз эритроцитов также наступал в небольших разведениях, что свидетельствует также о низком титре комплементсвязывающих антител.

У контрольной группы животных, иммунизированных без введения стрептомицина, гемолиз эритроцитов наблюдался в сравнительно больших разведениях сыворотки, что свидетельствует о высоком титре комплементсвязывающих антител (рис. 1).

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что накопление комплементсвязывающих антител в крови первой и третьей групп, начиная с 7 дня опыта, нарастая медленно, достигало максимума; первая группа к 27 дню опыта, показатель среднего титра—400, а третья группа—к 37 дню, показатель—350. В дальнейшем, показатели средних титров снижались и к 77 дню опыта составляли: у первой группы животных—137,5, у третьей группы—210, что несколько ниже показателей среднего титра контрольной группы этого же дня.

Следовательно, под влиянием стрептомицина у этих групп тормозился процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

Накопление комплементсвязывающих антител в крови животных второй и четвертой групп отмечалось также с 7 дня опыта, достигало максимума, вторая группа к 37 дню опыта—с показателем среднего титра—500, а четвертая группа к 27 дню, показатель—425, затем снижались и к 77 дню составляли: у второй группы—127,5, а у четвертой группы—87,5, что намного ниже показателя среднего титра контрольной группы того же дня. У этих групп под влиянием стрептомицина тормозился процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

У контрольной группы животных показатели среднего титра комплементсвязывающих антител были сравнительно высокие. Нарастая с 7 дня опыта, средний титр достигал максимума на 27 день с показателем—675, который долго держался на высоком уровне и к концу опыта составлял—250, что все же несколько выше от показателей среднего титра остальных подопытных групп животных того же дня (рис. 2).

Для более точного представления, мы приводим диаграмму процесса выработки комплементсвязывающих антител у подопытных животных.

Обобщая данные опыта, мы можем констатировать, что независимо

Таблица 2

Средний титр комплементсвязывающих антител подопытных групп кроликов, иммунизированных сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19 в комбинации со стрептомицином

Исследование титра комплементсвязывающих антител после начала иммунизации	Получивших стрептомицин				Не получивших стрептомицин
	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
	в дозе 5 тыс. ед/кг в сутки		в дозе 15 тыс. ед/кг в сутки		контроль
	одновременно с вакциной	через 7 дней после начала иммунизации	одновременно с вакциной	через 7 дней после начала иммунизации	
Через 7 дней	90	200	150	100	225
12	200	240	240	212	450
17	222	260	160	212	350
22	275	320	220	200	400
27	400	400	300	425	675
37	350	500	350	322	600
47	200	240	300	222	500
57	222	260	320	250	400
77	137,5	127,5	210	87,5	250

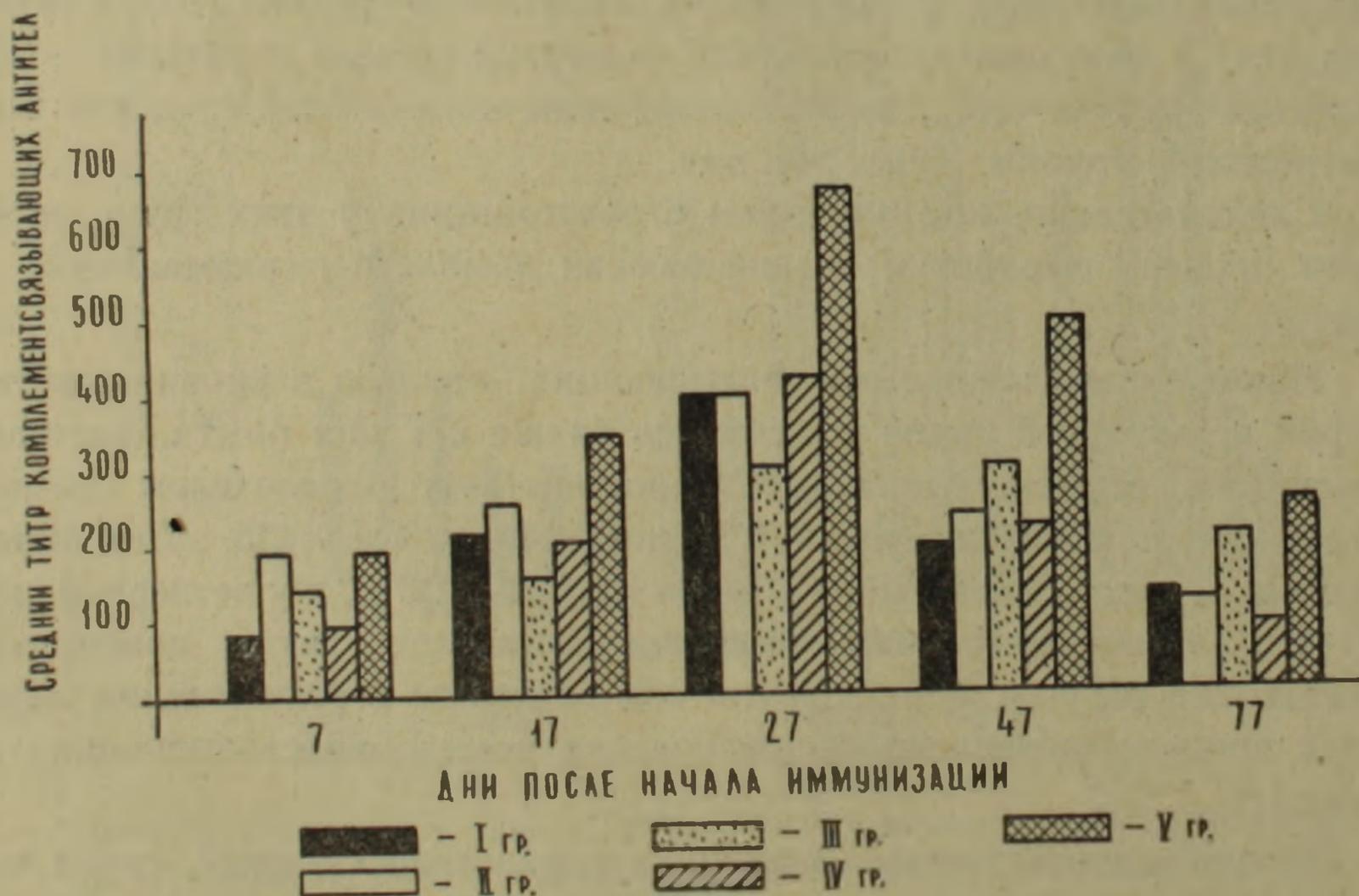


Диаграмма 2. Динамика среднего титра комплементсвязывающих антител иммунизированных кроликов под влиянием стрептомицина.

от времени и доз введения стрептомицина (имеется ввиду одновременно введение с вакциной и введение через 7 дней после иммунизации) в процессе иммунизации опытным животным, в обеих случаях стрептомицин оказывал тормозящее влияние на процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Пенициллин, введенный в дозе 5 тыс. и 15 тыс. ед/кг в сутки с одновременным введением сухой живой бруцеллезной вакциной из штамма № 19, у кроликов оказывал тормозящее влияние на процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

2. Пенициллин, при введении в таких же дозах через 7 дней после начала иммунизации, не оказывал тормозящего влияния на процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител, а иногда отмечалась стимуляция.

3. Стрептомицин, введенный в дозе 5 тыс. и трехкратно повышенной (15 тыс.) ед/кг в сутки одновременно с введением той же вакцины, у кроликов оказывал тормозящее влияние на процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

4. Стрептомицин, при введении в тех же дозах через 7 дней после начала иммунизации, также оказывал тормозящее влияние на процесс выработки специфических комплементсвязывающих антител.

Кафедра микробиологии
Ереванского зооветинститута

Поступило 14.IX 1962 г.

Ա. Ա. ՆԱԿԱՍԱՐԴՅԱՆ

ՊԵՆԻՑԻԼԻՆԻ ԵՎ ՍՏՐԵՊՏՈՄԻՑԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԿՈՄՊԼԵՄԵՆՏՄԻԱՑՆՈՂ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ ԳՈՅԱՑՄԱՆ
ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. լ. մ.

Այս հաղորդումը նվիրված է կոմսլենմենտմիացնող հակամարմինների փայտացման պրոցեսի վրա պենիցիլինի և ստրեպտոմիցինի ազդեցության արդյունքների շարադրմանը, երբ ճազարներն իմունացվում են բրուցելաների № 19 շտամի շոր կենդանի վակցինայով:

Փորձերը դրվել են 10 խումբ ճազարների վրա, յուրաքանչյուր խմբում 2 — 5 գլուխ: Իմունացման են ենթարկվել բոլոր խմբերի ճազարները:

Վերոհիշյալ վակցինայի մեկ ամպուլայի պարունակությունը լուծել ենք 45 մլ թարմ պատրաստված ստերիլ ֆիզիոլոգիական լուծույթի մեջ և սրսկել փորձնական կենդանիներին ենթամաշկային եղանակով, երկօրյա ընդմիջումներով, աճող դոզաներով՝ 02—04—06—08—1,0 մլ:

Պենիցիլինը և ստրեպտոմիցինը սկսել ենք փորձերի առաջին օրվանից հաշված 20 օրվա ընթացքում՝ ներմկամնային եղանակով, օրական երկու անգամ, 12 ժամ ընդմիջումներով:

Առաջին խմբի կենդանիներին վակցինան և պենիցիլինը բուժիչ դոզայով (օրինակ 5000 միավոր 1 կգ կենդանի կշռի հաշվով) սրսկել ենք միաժամանակ:

Երկրորդ խմբի կենդանիներին պենիցիլինը սրսկել ենք նույն դոզայով, սակայն իմունացման առաջին օրվանից հաշված 7 օր հետո:

Երրորդ խմբի կենդանիներին վակցինան և պենիցիլինը եռակի բարձր

դողայով (օրական 15000 միավոր 1 կգ կշռի հաշվով), սրսկել ենք միաժամանակ:

Չորրորդ խմբի կենդանիներին պենիցիլինը եռակի բարձր դողայով սրսկել ենք իմունացման առաջին օրվանից հաշված 7 օր հետո:

Հինգերորդ խմբի կենդանիներն իմունացվել են առանց պենիցիլին սրսկելու և ծառայել են որպես ստուգիչ:

Նախքան փորձերն սկսելը, բոլոր կենդանիներից երկու անգամ արյուն ենք վերցրել և նրանց շիճուկի մեջ որոշել նորմալ կոմպլեմենտ միացնող հակամարմինների առկայությունը՝ բրուցելաների հակածնի նկատմամբ. սլարզրվեց, որ շիճուկը 1,10-ի և բարձր նոսրացումների դեպքում բացասական է:

Փորձերի երկրորդ սերիայում փորձնական խմբերի կենդանիներին իմունացման պրոցեսում համանուն վարիանտներով սրսկել ենք ստրեպտոմիցին համապատասխան դոզաներով, նաև այնտեղ ունենալով ստուգիչ խումբ:

Երկու փորձերի շրջանում, որը պենիցիլին ստացած խմբերի մոտ տևել է 100 օր, իսկ ստրեպտոմիցինի ստացած խմբերի մոտ՝ 77 օր, որոշակի պարբերությամբ բոլոր խմբերի մոտ որոշել ենք կոմպլեմենտմիացնող հակամարմինների տիտրը:

Ստացված տվյալները մեզ հիմք են տալիս հանգելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Վակցինան և պենիցիլինը միաժամանակ սրսկելու դեպքում վերջինս ճնշում է կոմպլեմենտմիացնող հակամարմինների գոյացման պրոցեսը.

2. Պենիցիլինի սրսկումը, վակցինա սրսկելու առաջին օրվանից հաշված 7 օր հետո, ոչ միայն չի ճնշում կոմպլեմենտմիացնող հակամարմինների գոյացման պրոցեսը, այլև երբեմն նկատվում է որոշ խթանում:

3. Վակցինա և ստրեպտոմիցինը միաժամանակ սրսկելու դեպքում վերջինս ճնշում է կոմպլեմենտմիացնող հակամարմինների գոյացման պրոցեսը:

4. Ստրեպտոմիցինի սրսկումը, վակցինա սրսկելու առաջին օրվանից հաշված 7 օր հետո, նույնպես ճնշում է կոմպլեմենտմիացնող հակամարմինների գոյացման պրոցեսը: