

Г. А. ШАКАРЯН, А. Г. НУРАЗЯН, А. А. НАВАСАРДЯН  
ВЛИЯНИЕ МОНОМИЦИНА НА ИММУНОГЕНЕЗ  
ПРИ БРУЦЕЛЛЕЗЕ

Вопрос влияния антибиотиков на формирование иммунной реакции организма явился предметом изучения многих авторов. Фактические данные, полученные различными авторами, изучавшими этот вопрос как в условиях клиники, так и экспериментальных наблюдениях, весьма противоречивы.

Установлено, что применение антибиотиков оказывается небезразличным для макроорганизма при формировании им иммунитета. Наблюдениями ряда авторов подтверждено, что левомицетин и синтомицин при дизентерии [2, 14, 21, 28, 29], коклюше [5, 22], брюшном тифе [15, 26] у людей приводит к подавлению иммунообразовательных процессов.

Аналогичную картину получили исследователи при вакцинации различными вакцинами экспериментальных животных. Применение пенициллина, стрептомицина, синтомицина, левомицетина и декстрамицетина у кроликов и мышей, иммунизированных убитой брюшнотифозной вакциной, приводит к угнетению иммуногенеза [17, 23, 24].

Подавление иммуногенеза отмечено при применении пенициллина, стрептомицина, эхмоновоциллина, полимиксина, тетрациклина и других антибиотиков и их сочетаний при иммунизации лабораторных животных убитой нагреванием вакциной бреславльской палочки [12].

Вместе с тем, исследованиями других авторов установлено, что синтомицин, левомицетин, тетрациклин и хлортетрациклин при дизентерии, брюшном и сыпном тифе не вызывают подавление иммуногенеза [3, 4, 8]. Аналогичные результаты получены при применении синтомицина у кроликов с экспериментальной дизентерией [7].

Не вызывают изменений иммунных реакций и применение ауцеомпицина, и левомицетина при бруцеллезе [9, 10, 20], левомицетина и синтомицина при брюшном тифе [1, 6, 19].

Аналогичные результаты получены при применении хлортетрациклина при эмфизематозном карбункуле крупного рогатого скота, пенициллина, стрептомицина и хлортетрациклина при пастереллезе свиней [11].

Однако в литературе имеются работы, свидетельствующие о том, что антибиотики оказывают стимулирующее влияние на формирование иммунитета. Левомицетин и синтомицин при тифе, стрептомицин при туляремии оказывают стимулирующее влияние на иммуногенез [18, 27].

Проведенные на нашей кафедре наблюдения говорят о том, что применение пенициллина в большинстве наших опытов не оказывало угнетение иммунообразовательных реакций, в то время как стрептомицин, хлортетрациклин и мономицин угнетали иммунообразовательные про-

цессы при иммунизации кроликов и овец бруцеллезной вакциной из штамма № 19 [16, 25].

Таким образом, влияние антибиотиков на иммуногенез оказывается различным, в зависимости от их химической природы, вида инфекции и индивидуальной иммунологической реактивности организма.

Доступные литературные данные показывают, что вопрос о влиянии антибиотиков на иммунообразовательные процессы не является окончательно решенным и требует дальнейших исследований в этом направлении. Важность этого вопроса обосновывается тем, что в последние годы антибиотики получили широкое применение и мы не можем игнорировать возможность их влияния на иммунообразовательные процессы организма. Этот вопрос заслуживает внимания как в отношении профилактики, так и в лечении инфекционных заболеваний. Значительный интерес представляет изучение комбинации вакцин и антибиотиков при профилактике и лечении инфекционных заболеваний.

В данной статье обобщены результаты наших наблюдений, касающиеся влияния мономицина на выработку специфических агглютининов и комплементсвязывающих антител, а также на показатель естественной защиты организма — комплементарную активность сыворотки крови при иммунизации кроликов сухой бруцеллезной живой вакциной из штамма № 19.

Опыт был поставлен на 32 кроликах, со средним живым весом 2—2,5 кг. Животные были разделены на 4 аналогичные группы, по 8 голов в каждой и иммунизированы бруцеллезной вакциной.

Для иммунизации содержимое одной ампулы сухой живой вакцины растворяли в 45 мл свежеприготовленном стерильном физиологическом растворе и вводили животным однократно, подкожно в дозе 1 мл.

Мономицин растворялся в 0,5% стерильном растворе новокаина и вводился животным внутримышечно в дозе 20 тыс. ед/кг в сутки, в течение 7 дней.

Сочетание вакцинации с введением мономицина осуществилось в следующих вариантах: а) животным первой группы мономицин вводился одновременно с введением вакцины; б) животным второй группы мономицин вводился спустя 7 дней после введения вакцины; в) животным третьей группы мономицин вводился без применения вакцины; г) животные четвертой группы иммунизировались без введения мономицина, служили в качестве контроля.

Следует отметить, что по отношению к исследуемой инфекции все взятые в опыт животные серологически реагировали отрицательно, что подтвердилось предварительным двухкратным исследованием их сыворотки по РА и РСК.

Через определенные промежутки времени в опытный период в сыворотке крови подопытных животных 8 раз определялись титры агглютининов и комплементсвязывающих антител, а также комплементарная активность крови. Кровь от животных бралась в одни и те же часы из наружной краевой вены уха.

Полученные результаты серологических исследований подверглись статистической обработке по каждой группе в отдельности. При оценке результатов опыта учитывались средний титр серологических реакций.

Результаты наших наблюдений приведены в виде таблиц и кривых, характеризующих динамику продукции специфических антител и динамику комплементарной активности сыворотки крови.

При анализе данных в табл. 1 и рис. 1 можно легко заметить, что у групп иммунизированных животных, получавших мономицин, происходит торможение выработки агглютининов, причем оно резко выражено у кроликов, получавших мономицин одновременно с введением вакцины.

При изучении динамики накопления эгглютининов было установлено, что на 10 день исследования средний титр реакции агглютинации сыворотки крови кроликов, получавших мономицин одновременно с вакциной, был почти 2 раза ниже по сравнению с таковой у контрольной группы, в то время как у кроликов, получавших антибиотик спустя 7 дней после иммунизации, титр агглютининов держался на уровне контрольной группы. Однако на 20 день исследования титр агглютининов у кроликов опытных групп по сравнению с контрольной был соответственно 4,5 и 2,7 раза ниже. При дальнейших сроках исследования (27, 34 и 41 сутки) титр агглютининов у всех групп кроликов снижался, однако у кроликов контрольной группы по сравнению с кроликами опытных групп всегда от 2 до 5 раз был выше.

Таким образом, в наших наблюдениях мономицин, при иммунизации кроликов бруцеллезной вакциной, вызывал выраженное подавление процесса выработки агглютининов.

Аналогичные результаты получены при исследовании влияния мономицина на выработку комплементсвязывающих антител (табл. 1, рис. 2)

При анализе результатов, полученных в этой части опыта, выяснилось, что закономерность, выявленная нами при изучении влияния мономицина на агглютинообразовательный процесс в первой части настоящего исследования и влияние мономицина на выработку специфических антител у овец в предыдущих исследованиях [16], полностью сохраняется и здесь: она особенно четко выражена в группе кроликов, где мономицин применялся одновременно с введением вакцины.

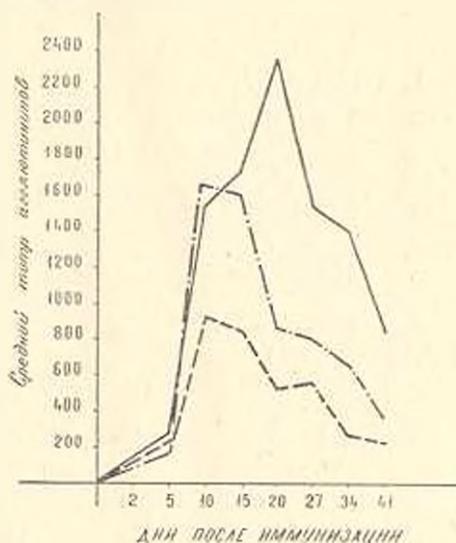


Рис. 1. Динамика накопления агглютининов под действием мономицина при иммунизации животных бруцеллезной вакциной — иммунизация без введения мономицина — — — — введение мономицина одновременно с вакциной — ····· введение мономицина через 7 дней после иммунизации.

Влияние мономина наработку еписифических антелл при имунизации крупянок брусничной вакциной на штамма № 19

Таблица 1

Число суток после иммунизации	Контроль		Вакцина + мономин				Вакцина + мономин через 7 дней после иммунизации			
	средний титр и его средняя квадратическая ошибка ( $\bar{x} \pm Sx$ )	доверительные границы среднего титра ( $\bar{x} \pm tSx$ )	средний титр и его средняя квадратическая ошибка ( $\bar{x} \pm Sx$ )	доверительные границы среднего титра ( $\bar{x} \pm tSx$ )	вероятности нулевой гипотезы (P)	статистическая значимость различия с контрольной группой (при 5% уровне значимости)	средний титр и его средняя квадратическая ошибка ( $\bar{x} \pm Sx$ )	доверительные границы среднего титра ( $\bar{x} \pm tSx$ )	вероятности нулевой гипотезы (P)	статистическая значимость различия с контрольной группой (при 5% уровне значимости)

2	208 ± 50	120 ± 206	262 ± 26	201 ± 323	P > 0,5	Незначимо	160 ± 34	80 ± 240	P > 0,5	Незначимо
5	1538 ± 191	1080 ± 207,6	925 ± 134	609 ± 1241	P < 0,05	Значимо	1602 ± 166	1199 ± 2125	P > 0,5	Незначимо
10	1719 ± 189	1367 ± 207,1	858 ± 85	656 ± 1070	P < 0,01	Значимо	1591 ± 96	1367 ± 1820	P > 0,5	Значимо
15	2344 ± 112	2009 ± 267,9	525 ± 80	335 ± 714	P < 0,01	Значимо	862 ± 121	576 ± 1148	P < 0,01	Значимо
20	1538 ± 198	1071 ± 206,5	575 ± 70	410 ± 740	P < 0,01	Значимо	800 ± 93	572 ± 1028	P < 0,01	Значимо
27	1394 ± 298	856 ± 19,2	975 ± 40	159 ± 391	P < 0,01	Значимо	652 ± 81	451 ± 863	P < 0,05	Значимо
31	831 ± 201	357 ± 130,5	237 ± 35	154 ± 320	P < 0,05	Значимо	571 ± 63	168 ± 574	P < 0,01	Значимо

Компьютерная обработка результатов эксперимента

2	15 ± 4	6 ± 24	16 ± 2	11 ± 21	P > 0,5	Незначимо	16 ± 2	11 ± 21	P > 0,05	Незначимо
5	95 ± 34	16 ± 175	72 ± 15	47 ± 107	P < 0,5	Значимо	95 ± 15	60 ± 130	P < 0,05	Значимо
10	300 ± 77	118 ± 482	62 ± 9	41 ± 83	P < 0,01	Значимо	100 ± 13	69 ± 131	P < 0,05	Значимо
15	82 ± 19	38 ± 126	45 ± 8	26 ± 64	P > 0,1	Незначимо	55 ± 7	38 ± 72	P > 0,01	Незначимо
20	55 ± 16	17 ± 93	26 ± 4	17 ± 35	P < 0,2	Значимо	40 ± 7	23 ± 57	P > 0,5	Значимо
27	90 ± 15	53 ± 125	77,5 ± 3,6	19 ± 36	P < 0,05	Значимо	63 ± 15,7	26 ± 100	P > 0,05	Значимо
31	62 ± 16	24 ± 100	13 ± 2	8 ± 18	P < 0,05	Значимо	20 ± 0	—	P > 0,05	Значимо

Средний титр комплементсвязывающих антител у кроликов контрольной группы за весь период наших наблюдений по сравнению с кроликами опытных групп всегда был значительно выше (2—5 раза). На 15 день исследования титр комплементсвязывающих антител у кроликов контрольной группы доходил до разведения сыворотки 1/300, у групп получавших мономицин одновременно с вакциной—1/62, а у групп с применением антибиотика спустя 7 дней после иммунизации 1/100. Следовательно, мономицин оказывает угнетение также процесса выработки комплементсвязывающих антител.

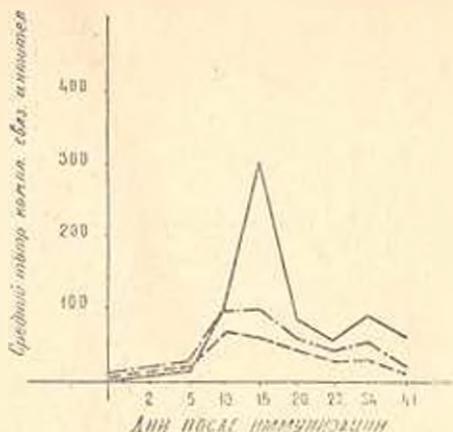


Рис. 2. Динамика накопления комплементсвязывающих антител под действием мономицина при иммунизации животных бруцеллезной вакциной. — иммунизация без введения мономицина — — — введение мономицина одновременно с вакциной — · — · — введение мономицина через 7 дней после иммунизации.

Отрицательное влияние мономицина на иммуногенез может распространяться и на механизмы естественной или неспецифической реактивности организма.

Как известно, одним из основных факторов естественной реактивности является наличие в организме комплемента. Поэтому мы решили изучить влияние мономицина также на комплементарную активность сыворотки крови иммунизированных кроликов. Титр комплемента дважды определялся до иммунизации и 4 раз после нее.

Таблица 2

Изменение комплементарной активности сыворотки подопытных животных под влиянием мономицина

Характер опыта	Начальный титр комплемента	Число суток от начала иммунизации							
		2	5	10	15	20	27	34	41
Вакцинация без введения мономицина (контроль) . . . . .	0,21	0,18	0,20	0,14	0,14	0,27	0,23	0,20	0,20
Введение мономицина одновременно с вакциной . . . . .	0,16	0,17	0,22	0,26	0,19	0,30	0,26	0,23	0,24
Введение мономицина через 7 дней после иммунизации . . . . .	0,17	0,14	0,13	0,19	0,18	0,24	0,18	0,16	0,20
Введение мономицина без иммунизации	0,18	0,25	0,26	0,22	0,29	0,36	0,29	0,28	0,27

Методика определения титра комплемента следующая: в ряд пробирок вносили сыворотку в разведении 1 : 5 в следующих концентрациях: 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 мл и т. д. Общий объем доводили физиологическим раствором до 0,6 мл и прибавляли 0,4 мл гемолитической смеси.

Пробирки помещали в термостат на 30 мин., после чего отмечали реакцию, учитывая степень гемолиза.

Как видно из табл. 2 и рис. 3, у подопытных групп кроликов на второй день исследования большой разницы в титре комплемента устано-

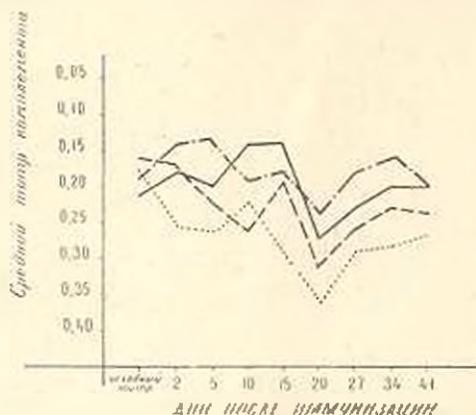


Рис. 3. Динамика комплементарной активности сыворотки подопытных животных под влиянием мономицина — иммунизация без введения мономицина — — — — введение мономицина одновременно с вакциной — — — — введение мономицина через 7 дней после иммунизации ..... введение мономицина без иммунизации.

На 20 день наблюдения титр комплемента у подопытных групп животных становится минимальным. Видимо, мономицин угнетает механизмы неспецифической защиты организма, тем самым препятствует их активации. В дальнейшем, когда организм полностью освобождается от действия мономицина, когда устраняется препятствие к активации указанных выше механизмов, тогда вновь происходит нарастание титра комплемента. Однако ни в одной из подопытных групп титр комплемента не достигает исходного уровня.

### В ы в о д ы

1. Мономицин, введенный в дозе 20 тыс. ед/кг в сутки кроликам одновременно с введением вакцины и спустя 7 дней после нее, оказывал угнетающее влияние на процесс выработки специфических агглютининов и комплементсвязывающих антител. Угнетающее влияние мономицина на выработку антител сравнительно лучше выражено при одновременном введении его с вакциной.

2. Мономицин, введенный в той же дозе, во всех вариантах постановки опыта, угнетал комплементарную активность сыворотки крови. Наибольшее угнетение активности комплемента отмечено у животных, получавших только мономицин, без введения им вакцины.

Кафедра микробиологии

Ереванского зооветеринарного института

Поступило 14.XI 1964 г.

Գ. Ա. ՆԱԲԱՐԱՅԱՆ, Ա. Գ. ՆՈՆՈՒԹՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱԿԱՍԱՐԳՅԱՆ

ՄՈՆՈՄԻՑԻՆԻ ԱԳԻԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՄՈՒՆՈՒԳԵՆԵԿՎԻ ԿՐԱ ԲԲՈՒՑՆԵԼՈՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿԻ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Ներկա հոդվածում ամփոփված են կենդանիներին բրուցելյոզի թուլացված շտամ N 19 վակցինայով իմունացնելիս իմունիտետի կարևոր դորժոնի՝ սպեցիֆիկ հակամարմինների առաջացման և օրգանիզմի բնական պաշտպանի՝ հարմարանքներից՝ արյան շիճուկի կոմպլեմենտի ակտիվության վրա մոնոմիցինի ազդեցության մեր փորձերի արդյունքները:

Փորձի համար վերցվել է 32 ճագար, որոնք բաժանվել են 4 համանուն խմբերի՝ յուրաքանչյուր խմբում 8 ճագար, և իմունացվել բրուցելյոզի վակցինայով:

Մոնոմիցինը լուծվել է նոթոկախնի 0,5% -անոց լուծույթում և փորձնական կենդանիներին ներարկվել է միջմկանային, 1 կգ կենդանի կշռին օրական 20 հազար միավոր, օրը 2 անգամ, 7 օրվա բնթացքում:

Մոնոմիցինի և վակցինայի զուգակցումը կատարվել է հետևյալ կերպ.

ա) առաջին խմբի ճագարներին մոնոմիցին ներարկվել է վակցինայի հետ միաժամանակ:

բ) երկրորդ խմբի ճագարներին մոնոմիցին ներարկվել է վակցինան ներարկելուց 7 օր հետո:

գ) երրորդ խմբի ճագարներին ներարկվել է միայն մոնոմիցին:

դ) չորրորդ խմբի ճագարներին ներարկվել է միայն վակցինա:

Ըստ ստացված արդյունքների՝ մոնոմիցինը ճնշում է իմունացված ճագարների մոտ ազդուախնին հակամարմինների առաջացումը, որը ավելի խիստ է գրսեորվում մոնոմիցինը վակցինայի հետ միաժամանակ ներարկելու ղեկորում: Եթե մոնոմիցին ստացած ճագարների արյան շիճուկում ազլյուտինինները առավելագույն չափի հասնում են հետազոտության 10-րդ օրը և նրանց միջին տիրույթը առաջին խմբի համար կազմում է 1/925, երկրորդ խմբի համար՝ 1/1662, սպա ստուգիչ խմբի մոտ ճագարների արյան շիճուկում ազլյուտինինները առավելագույն չափի հասնում են հետազոտության 20-րդ օրը և միջին տիրույթը կազմում է 1/2344:

Համանման արդյունքներ են ստացվել կոմպլեմենտ կապող հակամարմինների առաջացման վրա մոնոմիցինի ազդեցության հետազոտությունից: Միաժամանակ մոնոմիցին և վակցինա ստացված խմբի ճագարների արյան շիճուկում կոմպլեմենտ կապող հակամարմինների տիրույթը առավելագույնի հասնում է իմունացումից 10 օր հետո և կազմում է 1/62, իսկ ստուգիչ խմբինը առավելագույնի հասնում է 15-րդ օրը և կազմում է 1/300:

Վակցինան ներարկելուց 7 օր հետո ներարկված մոնոմիցինի բացասական ազդեցությունը որոշ չափով նվազում է:

Փորձերի արդյունքները մեզ հնարավորություն են տալիս եզրակացնելու, որ այն ղեկորում, երբ մոնոմիցինը վակցինայի հետ միաժամանակ և վերջինիս ներարկումից 7 օր հետո ներարկվում է ճագարներին, 1 կգ կենդանի կշռին 20

հազար միավոր, ճնշում է սպեցիֆիկ ազդյալիներին և կոմպլեմենտ կապող հակամարմինների առաջացման պրոցեսը և շիճուկի կոմպլեկտային ակտիվությունը: Հակամարմինների առաջացման վրա մոնոմիցինի ճնշիչ ազդեցությունը համեմատաբար խիստ 1 վակցինայի հետ միաժամանակ այն կիրառելու դեպքում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биланбин А. Ф. Клин. медицина, 2, 6, 1953.
2. Биргер О. Г. и Гусев А. Д. Педиатрия, 3, 58, 1952.
3. Букин К. В. Ж. Микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1, 63, 1953.
4. Букин К. В. Военно-медицинский журнал, 11, 47, 1957.
5. Гершенемко А. И. Антибиотики, 4, 68, 1960.
6. Губеринев М. Н. и Орехович В. Н. Нов. мед., 2, 29, 1952.
7. Журавлева Е. Д. и Горчякова Ю. П. Ж. Микробиол., эпидемиол. и иммунол., 6, 14, 1959.
8. Зентленок М. А. Сов. медицина, 4, 11, 1953.
9. Кабумилова Е. П. В кн. Аннотации и/работ АМН СССР, 30, 1956.
10. Кабумилова Е. П. Антибиотики, 5, 43, 1964.
11. Коваленко Я. Р. и Татарнишев Н. Т. Ж. Ветеринария, 2, 18, 1962.
12. Кокушина Г. М. Антибиотики и иммунитет, 1., 1903.
13. Кочина Е. А. Клин. медицина, 6, 37, 1953.
14. Кочина Е. А. Клин. медицина, 6, 45, 1953.
15. Макенюна В. А. Антибиотики, 4, 74, 1960.
16. Навасарյան А. А. Известия Минист. произв. и загот. с/хот. продуктов, АрмССР, 8, 95, 1963.
17. Плавельес Х. Х. и Чумаченко Н. В. Антибиотики, 1, 25, 7, 1956.
18. Савельева Р. А. и Углова Г. П. Клин. медицина, 6, 47, 1953.
19. Савицкая Е. П. Ж. Микробиол., эпидемиол. и иммунол., 11, 62, 1955.
20. Сисоева М. В. Тр. Крымского гос. мед. ин-та, т. 16, 1954.
21. Троицкий В. Л., Туманян А. П. и Джандже Э. К. Антибиотики, 12, 37, 1953.
22. Усольцев А. Н. Сов. медицина, 11, 29, 1953.
23. Чумаченко Н. В. Антибиотики, 3, 17, 1957.
24. Чумаченко Н. В. В кн. XIII Всес. съезд гигиен., эпидемиол., микробиол. и инфекцион., М., 462, 1959.
25. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Навасарյան А. А., Оганесян М. А. и Мартиросян Р. Э. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. XVII, 2, 53, 1964.
26. Шапиро С. Е. и Левинзон Э. И. Ж. Микробиол., эпидемиол. и иммунол., 6, 16, 1954.
27. Шуб Г. М. Тез. докл. XV съез. и конференции Саратовского гос. мед. института, 1953.
28. Шувалова Е. П. Антибиотики, 6, 54, 1962.
29. Шувалова Е. П. Антибиотики, 2, 162, 1963.