

С. Ш. САКАНЯН, Т. Г. МЕЛКОНЯН

ВЛИЯНИЕ БИЦИЛЛИНА-3 НА ВЫРАБОТКУ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ЭНДОГЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

В опытах на кроликах показано, что бициллин-3 при одновременном применении с противобруцеллезной вакциной из штамма 19 п с вакциной из штамма 82 вызывает в титре антител двусторонние колебания, но чаще нарастание, при применении тех же доз препарата за 5, 10 и 20 дней до вакцинации отмечается закономерное снижение уровня поствакцинального антителогенеза. Эти сдвиги связаны с параллельным влиянием бициллина-3 на биосинтез эндогенных ингибиторов антителогенеза.

Бициллины и особенно бициллин-3 получили весьма широкое применение в лечебной практике, поэтому выяснение характера их влияния на защитно-иммунологический ответ организма представляет большой научно-практический интерес.

Бициллины относятся к препаратам группы пенициллина. Сведений о характере влияния парентерально введенного пенициллина на иммунные ответы организма в литературе много, а о бициллине они крайне скудные. Причем данные о пенициллине весьма противоречивы. По мнению многих авторов [1—6], он угнетает, по данным других, наоборот, стимулирует [7, 8] или существенно не влияет на специфический антителогенез [9—12], а третьи [13] характер действия пенициллина ставят в зависимость от вида инфекций. По данным же нашей лаборатории [14], бензилпенициллин в дозе 5000 ЕД при даче внутрь и более умеренно при внутримышечном введении стимулирует у кроликов биосинтез поствакцинальных агглютининов, а в дозе 50000 ЕД подавляет его.

Отсюда видно, что характер действия пенициллина на антителогенез, независимо от путей введения, зависит от величины доз—малые дозы стимулируют, а большие угнетают. Тот факт, что пенициллин при даче внутрь, т. е. при антимицробной инактивации в пищеварительном тракте, не теряет иммунофармакологическую активность, указывает на независимость его иммунофармакологических свойств от антимицробных.

В опытах Батрака и Тихова [15] был установлен факт угнетения специфических и неспецифических проявлений иммунитета (белковая формула крови, фагоцитоз, антителогенез) при цикловой иммунизации кроликов на фоне действия бициллина-3. Так, если препарат в дозе 5 тыс. ЕД заметно не изменяет, то в более высоких дозах (20 и 100 тыс. ЕД) вызывает нарастающее угнетение иммунофармакологических реакций на антигенное раздражение. Констатируя факты, авторы, однако, не в состоянии объяснить интимный механизм действия антибиотиков на

иммунитет вообще и на поствакцинальный антителогенез в частности.

Учитывая сказанное, мы ставим задачу, с одной стороны, проверить характер действия бициллина-3 на поствакцинальный антителогенез в зависимости от величины доз и сроков применения, а с другой стороны, попытаться выяснить один из возможных механизмов его действия.

Здесь мы имели в виду особенности влияния бициллина-3 на выработку эндогенных ингибиторов антителогенеза (ЭИА).

Еще в 1971 г. нами было показано [16], что в организме по ходу иммунизации параллельно с биосинтезом антител образуются и в определенной динамике накапливаются в крови ЭИА, которые играют биологически важную роль в саморегуляции антителогенеза. Наличием ЭИА объясняется антителогенезугнетающее свойство поствакцинальных иммунных сывороток. Выяснив характер влияния фармакологических препаратов, в данном случае бициллина-3, на это свойство иммунных сывороток, т. е. на выработку ЭИА, можно понять сущность одного из механизмов их действия на антителогенез.

Материал и методика. Опыты ставили на интактных половозрелых кроликах породы «шиншилла» весом более 2 кг, разделенных на группы по 5 голов в каждой. Для иммунизации в одних опытах подкожно применяли противобруцеллезную вакцину из штамма 19 в дозе 2,5 млрд, а в других—вакцину из штамма 82 в дозе 5 млрд микробных тел.

В одном варианте опытов бициллин вводили кроликам одновременно с вакцинами, раздельно, а в другом—за 5, 10 и 20 дней до введения вакцины из штамма 82. Для выяснения особенностей влияния препарата на выработку ЭИА иммунные сыворотки, полученные на 30-й день иммунизации от кроликов первого варианта опытов, в дозе 1 мл/кг внутривенно, а вакцину подкожно вводили интактным кроликам-реципиентам и определяли у последних характер изменения биосинтеза поствакцинального антителогенеза. По степени снижения титра антител у реципиентов определяли уровень содержания ЭИА в иммунных сыворотках кроликов-доноров.

Во всех случаях соблюдали контроль на антигенную активность обеих вакцин соответственно; результаты опытов были статистически обработаны.

Результаты исследований. Как видно из данных табл. 1, бициллин-3 в дозе 5 тыс. ЕД/кг при одновременном применении с вакциной из штамма 19 вызывает в титре агглютининов двусторонние колебания, а титр комплементсвязывающих веществ проявляет недостоверную тенденцию к снижению. При дозе 50 тыс. ЕД/кг выработка антител вначале (на 10-й день) снижается, а затем (на 30-й день) достоверно нарастает. В этих же опытах на 20-й день вакцинации и на 10-й день ревакцинации наблюдается достоверный подъем титра комплементсвязывающих антител.

Судя по данным табл. 2, при применении в дозах 5 и 50 тыс. ЕД/кг в день иммунизации вакциной из штамма 82 бициллин на 20-й и 30-й дни вызывает стимуляцию выработки агглютининов. Явление стимуляции при действии остальных доз (15, 25, 75 тыс. ЕД/кг) оказывается недостоверным. При применении до иммунизации той же вакциной он, наоборот, вызывает угнетение агглютининогенеза в течение первых 5-и дней иммунизации. При этом явление угнетения оказывается достовер-

Таблица 1

Влияние бициллина-3 на выработку антител и ингибиторов антителогенеза при введении в день иммунизации вакциной из штамма 19 (подчеркнутые числа достоверны).

Условия опытов	Группы кроликов доноров	Показатели	Дни вакцинации						
			Вакцинация			Ревакцинация			
			10	20	30	40	50	60	
Контроль на вакцину	I	РА	1:640	1:800	1:640	1:320	1:711	1:640	
		РДСК	1:133	1:50	1:123	1:160	1:178	1:230	
Вакцина + бициллин-3, тыс. ЕД/кг	5	II	РА	1:533	1:1066	1:640	1:533	1:377	1:492
			РДСК	1:145	1:57	1:78	1:80	1:133	1:145
	50	III	РА	1:400	1:1066	1:914	1:356	1:582	1:582
			РДСК	1:160	1:78	1:160	1:267	1:100	1:291

Таблица 2

Влияние бициллина-3 на выработку агглютининов и ингибиторов агглютининогенеза при применении до и в день иммунизации вакциной из штамма 82

Условия опытов	Дозы бициллина, тыс. ЕД/кг	Дни исследований				
		5	10	20	30	
Опыты с применением бициллина-3	До вакцинации за дни	5	1:15	1:50	1:25	1:13
		10	1:33	1:73	1:38	1:33
		20	1:13	1:53	1:53	1:18
	Контроль на вакцину	5	1:22	1:23	1:57	1:24
		10	1:33	1:32	1:42	1:33
		20	1:17	1:29	1:32	1:17
	В день вакцинации	5	1:27	1:160	1:384	1:240
		15	1:36	1:128	1:183	1:53
		25	1:74	1:111	1:171	1:107
		50	1:85	1:122	1:366	1:213
		75	1:23	1:142	1:213	1:160
	Контроль на вакцину		1:46	1:58	1:160	1:69

ным при применении малой дозы (5 тыс. ЕД/кг) за 5 дней и большой дозы (75 тыс. ЕД/кг) за 20 дней до вакцинации. Аналогичный, но не достоверный сдвиг отмечается и в другие сроки применения различных доз бициллина.

Таблица 3
Влияние бициллина-3 на выработку ингибиторов антителогенеза

Условия опытов		Показатели	Дни исследований							
			Вакцинация			Ревакцинация				
			10	20	30	10	20	30		
Контроль на вакцину из штамма 19		РА	1:640	1:800	1:640	1:320	1:711	1:640		
		РДСК	1:133	1:50	1:123	1:160	1:178	1:230		
Вакцина + иммунная сыворотка кроликов-доноров, получавших:		только вакцину	РА	1:14	1:75	1:142	1:440	1:264	1:197	
			РДСК	1:7	1:34	1:36	1:209	1:98	1:116	
		вакцину + бициллин,	5	РА	1:36	1:133	1:75	1:192	1:240	1:160
				РДСК	1:7	1:28	1:75	1:320	1:213	
		тыс. ЕД/кг	50	РА	1:14	1:32	1:91	1:213	1:246	1:133
				РДСК	1:7	1:13	1:58	1:210	1:73	1:53
Контроль на вакцину из штамма 82		РА	1:142	1:160	1:69					
Вакцина + сыворотка кроликов-доноров, получавших:		только вакцину	РА	1:16	1:15	1:20				
		вакцину + бициллин в дозе 75 тыс. ЕД/кг	РА	1:11	1:10	1:10				

Данные табл. 3 показывают, что иммунные сыворотки кроликов, контрольно вакцинированных и ревакцинированных, а также кроликов, получивших бициллин в дозах 5 и 50 тыс. ЕД/кг, достоверно подавляют у реципиентов поствакцинальный антителогенез. Причем антителогенез-ингибирующая активность контрольной иммуносыворотки чаще оказывается более выраженной, чем таковая опытных. Иначе говоря, бициллин в какой-то мере угнетает у кроликов-доноров выработку ингибиторов антителогенеза. По-видимому, этим механизмом он стимулирует у кроликов-доноров поствакцинальный антителогенез (в случае применения одновременно с вакциной).

Из приведенных данных видно также, что бициллин-3 в испытанных дозах при применении в день вакцинации чаще стимулирует (или не изменяет), а при применении за 5, 10 и 20 дней до вакцинации, как правило, угнетает биосинтез антител.

По-видимому, при одновременном применении вакцина всасывается быстрее, чем крупномолекулярный бициллин, в результате чего на иммунокомпетентные клетки вначале действует вакцина и настраивает их на выработку антител, и эти функционально напряженные клетки становятся ареактивными к последующему действию бициллина-3. Во втором же варианте бициллин, будучи введенным до вакцинации, успевает даже при медленном всасывании оказать первичное воздействие и подавить функцию антигелообразующих клеток, тем самым снижая их реактивность на последующее действие вакцины. Примерно такая же картина наблюдается при аналогичных сочетаниях с вакциной других факторов. Например, такой могучий фактор, как ионизирующая радиация, при применении до вакцинации резко подавляет антигелогенез, а на фоне вакцинации эффект угнетающего действия не наступает или же оказывается весьма умеренным.

Результаты наших опытов позволяют указать на нецелесообразность применения бициллина-3 в течение 20 дней до вакцинации и на безвредность его применения со дня вакцинации.

Ереванский зооветеринарный институт,
проблемная лаборатория антибиотиков

Поступило 15.XI 1976

Ս. Շ. ՍԱԶԱՆՅԱՆ, Թ. Գ. ՄԵԼԵՈՅԱՆ

ԲԻՑԻԼԻՆ-3-Ի ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՏՎԱԿՑԻՆԱՅԻՆ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆԱԳՈՅԱՑՄԱՆ ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո Վ

Փորձերով ապացուցվել է, որ բիցիլին 3-ը 5 և 50 ԱՄ/կգ դոզաներով հակաբուցելյոզային 19 շտամի և 5, 15, 25 ու 75 ԱՄ/կգ դոզաներով 82 շտամի վակցինաների հետ միաժամանակ ճագարներին գործադրելիս առաջացնում է հակամարմինների տիտրի երկկողմանի տատանումներ, առավելապես հաճախ՝ տիտրի մակաճում: Մինչդեռ պրեպարատի նույն դոզաների գործադրումը կենդանիների վակցինացումից 5, 10, և 20 օր առաջ օրինաչափորեն բնկճում է հետվակցինային հակամարմինագոյացումը: Այդ տեղաշարժերը համապատասխանաբար առնչված են հակամարմինագոյացման էնդոգեն (ներքնածին) ինհիբիտորների գոյացման վրա բիցիլին 3-ի թողած ներգործության բնույթի հետ:

ЛИТЕРАТУРА

1. Грекова Г. Н. ЖМЭИ, 4, 135, 1964.
2. Навасардян А. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1965.
3. Рысаков Е. Н. Тр. 20-годовой научн. сессии Свердловского гос. мед. ин-та, 22, 113, 1957.
4. Хохлова А. И. Уч. записки Горьковского мед. ин-та, 165, 1959.
5. Voigt G. Dtsch. med. Wschr, 76, 13, 12, 1957.
6. Welschtein L. Proc. Soc. Exper., Biol., 63, 449, 1946.

7. Вольнов Ю. И. и Рудкая Л. Н. Сб. научн. работ Курского гос. мед. ин-та, 3, 53, 1956.
8. Чумаченко Н. В. и Соколова Е. И. Антибиотики, 6, 83, 1962.
9. Аверьянова Л. Л. ЖМЭИ, 4, 37, 1957.
10. Клемпарская Н. Н. Антибиотики, 3, 49, 1958.
11. Плательс Х. К. и Чумаченко Н. В. Антибиотики, 1, 25, 1956.
12. Шакарян Г. А. и др. Изв. АН АрмССР (биол.), 17, 2, 55, 1964.
13. Коваленко Я. Р. Проблемы иммунитета сельскохозяйственных животных, 209—211, М., 1966.
14. Сакарян С. Ш., Адамян Ф. Б., Павленко-Колесникова М. М. Журн. эксп. и клин. медицины, 17, 1, 11—15, 1977.
15. Батрак Г. Е., Тихий А. К. Принципы фармакотерапии инфекционных заболеваний, 72—76, Киев, 1967.
16. Сакарян С. Ш. Биологический журнал Армении, 24, 10, 1971.