

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЦИКЛИНА НА ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

А. А. НАВАСАРДЯН

Установлено, что при одновременном введении тетрациклина и эритроцитарного антигена в организм экспериментальных животных происходит угнетение накопления гемолизинов в периферической крови, уменьшение количества антителообразующих клеток и подавление плазмоклеточной реакции селезенки. При позднем введении препарата эти явления не наблюдаются.

Ключевые слова: тетрациклин, ингибция, иммуногенез, пролиферация, иммунокомпетентные клетки, гемолизин.

В литературе накопилось большое количество сведений о влиянии антибиотиков на различные показатели иммунитета. Однако ряд вопросов, связанных с выяснением нарушения некоторых интимных механизмов иммунообразования, остаются далеко еще не полностью разрешенными, и в частности, вопрос о влиянии антибиотиков на одно из важнейших звеньев этого сложного биологического процесса—выработку антител на клеточном уровне. Изучение этого процесса с помощью новейших методов исследования позволит вплотную подойти к раскрытию закономерностей механизма формирования иммунитета.

В настоящей работе изложены результаты изучения влияния тетрациклина на накопление антителообразующих клеток (АОК), плазмоклеточную реакцию селезенки и титр гемолизинов в периферической крови экспериментальных животных в различные периоды иммуногенеза.

Материал и методика. Опыты проводились на 150 белых мышах массой 16—20 г, разбитых на 3 группы, по 50 в каждой. Животных иммунизировали внутрибрюшинным введением 1%-ной взвеси бараньих эритроцитов в объеме 1 мл.

Тетрациклин, растворенный в 0,5%-ном стерильном растворе новокаина, вводили внутримышечно в дозе 1000 ЕД два раза в день с интервалом между инъекциями в 8—10 ч в течение 5 дней. Мыши первой группы получали антибиотик одновременно с бараньими эритроцитами; второй—спустя 7 дней после иммунизации; третьей—иммунизировали контрольно.

Условия кормления и содержания были одинаковыми для всех групп.

Через 7, 14, 21 и 30 дней после иммунизации животных обескровливали, вскрывали соответственно из каждой группы по 6—10 мышей и проводили соответствующие исследования.

С этой целью были использованы общепринятые реакции гемолиза, метод пассивного локального гемолиза в геле, предложенный Эрне, Нордин [6], и метод подсчета плазматических клеток в мазках-отпечатках из селезенки по Покровской с соавт. [3].

Результаты и обсуждение. При изучении антителообразования (гемолизинов) было установлено, что действие препарата на этот процесс у мышей подопытных групп происходит не одинаково. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что через 7 дней после одновременного введения антигена и антибиотика из 6-ти животных только у 3-х в сыворотке крови было выявлено наличие гемолизинов со средним титром, не превышающим 1:16, в то время как в остальных группах он достигал 1:128. Эти данные свидетельствуют о резком ингибировании процесса выработки гемолизинов в указанной группе животных (разница статистически достоверна). Дальнейшие наблюдения в период разгара иммуноного процесса (7—14-й день) и восстановления функции лимфоидного аппарата (21—30-й день) показали, что уровень гемолизинов в сыворотке крови животных, получавших препарат одновременно с антигеном, по-прежнему значительно отстает от контроля. Выявленная между сравниваемыми группами разница в указанные сроки исследования статистически достоверна ($P < 0,05$). При введении тетрациклина спустя 7 дней после иммунизации интенсивность накопления гемолизинов в периферической крови животных в эти сроки существенных изменений не претерпевает, т. е. препарат не оказывает влияния на этот процесс.

Нами изучались также особенности влияния тетрациклина на изменение количества антителообразующих клеток селезенки экспериментальных животных в разные периоды иммуногенеза.

Наиболее интенсивная пролиферация как ядерных, так и антителообразующих клеток селезенки подопытных животных отмечалась через 7 дней после иммунизации (рис. 1, 2). При этом в селезенке мышей, по-



Рис. 1.

Рис. 1. Динамика изменения ядросодержащих клеток селезенки иммунизированных мышей, получавших и не получавших тетрациклин. —.—.— Введение тетрациклина одновременно с антигеном (I гр.); —.—.— введение тетрациклина спустя 7 дней после иммунизации (II гр.); ——— контроль (III гр.).

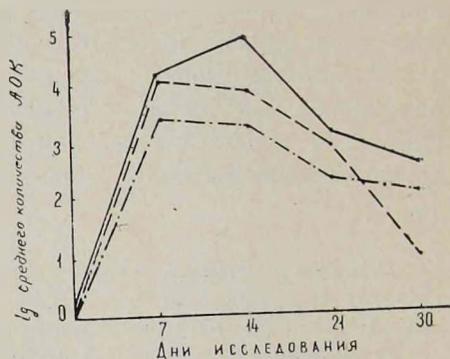


Рис. 2.

Рис. 2. Динамика антителообразующих клеток (АОК) селезенки иммунизированных мышей, получавших и не получавших тетрациклин. —.—.— Введение тетрациклина одновременно с антигеном (I гр.); —.—.— введение тетрациклина спустя 7 дней после иммунизации (II гр.); ——— контроль (III гр.).

Условия опыта	Д н и	
	7	
	$M \pm m$	P
Тетраниклин одновременно с иммунизацией	—	<0,05
Тетраниклин спустя 7 дней после иммунизации	1:128 \pm 0	>0,05
Контроль	1:128 \pm 0	—

лучавших препарат одновременно с антигеном, число ядросодержащих клеток на 20,5% было меньше, чем в контроле. То же самое можно сказать в отношении АОК, количество которых у подопытных животных на 81,4% было меньше, чем у контрольных.

Анализ приведенных данных показывает, что если в контрольной группе из общего числа ядросодержащих клеток селезенки в синтезе АОК участвует 0,01%, то в опыте лишь 0,0023%, разница статистически достоверна ($P < 0,05$). В описанном случае, очевидно, имела место гипоплазия, при которой наблюдалось уменьшение как общего числа ядерных клеток, так и количества АОК селезенки. Данные, полученные при вскрытии мышей на 14-й день после иммунизации, показали, что пролиферация ядросодержащих клеток селезенки во всех группах была несколько замедленной. Однако и при таком уровне ее в сравниваемых группах не трудно было заметить определенную разницу. Так, в группе мышей, получавших препарат одновременно с антигеном, число ядросодержащих клеток было на 8,6% меньше, чем в контроле; при этом из общего количества их в процессе синтеза антител участвовало лишь 0,0033%, против 0,01% в контроле. Эти данные свидетельствуют об угнетении пролиферации АОК в селезенке этой группы животных ($P < 0,05$).

В группе мышей, получавших препарат спустя 7 дней после иммунизации, вскрытых в тот же срок, общее количество ядросодержащих клеток, хотя и превосходило таковое контроля, однако процент клеток, участвующих в синтезе антител, был несколько меньше. Разница при этом не существенна ($P > 0,05$). В селезенке животных, вскрытых на 21-й день после иммунизации, вновь была отмечена активация пролиферации ядросодержащих клеток, однако количество клеток, ответственных за синтез антител, значительно уменьшилось. К тому же если в количестве ядерных клеток между опытом и контролем разницы не отмечалась, то в АОК она была ощутимой. Так, из общего числа ядросодержащих клеток селезенки мышей, получавших препарат одновременно с антигеном, в синтезе антител участвует 0,0002%, в контроле же 0,0011% ($P < 0,05$). В группе мышей, получавших препарат спустя 7 дней

мышей, получавших и не получавших тетрациклин

исследования

14		21		30	
$M \pm m$	P	$M \pm m$	P	$M \pm m$	P
1:10 \pm 1:32	<0,05	1:10 \pm 1:27	<0,05	1:8 \pm 1:21	<0,05
1:34 \pm 1:663	>0,05	1:47 \pm 1:148	>0,05	1:15 \pm 1:133	>0,05
1:51 \pm 1:470	—	1:91 \pm 1:370	—	1:32 \pm 0	—

после иммунизации, исследованных в тот же срок (спустя 21 день после иммунизации), в общем числе ядерных клеток и АОК не было отмечено достоверных изменений.

Через 30 дней после иммунизации у всех групп мышей выявлено резкое уменьшение количества клеток, принимавших участие в синтезе антител. При этом следует указать, что в количестве ядросодержащих клеток и клеток, ответственных за синтез антител, в сравниваемых группах не было выявлено достоверных различий. Следовательно, надо полагать, что к этому времени полностью снимается действие тетрациклина, в том числе и отдаленное, на лимфоидную ткань и происходит полное восстановление ее первоначальной функции.

Далее был изучен характер действия тетрациклина на плазмочлещную реакцию селезенки иммунизированных и получавших антибиотик мышей.

При подсчете в мазках-отпечатках, приготовленных из селезенки животных, получавших препарат одновременно с антигеном и вскрытых спустя 7 дней после иммунизации, общее число плазматических клеток было в два раза меньше, чем в контроле ($P < 0,05$). Спустя 14 дней после иммунизации картина по существу была такой же: наблюдалось статистически достоверное угнетение плазмочлещной реакции селезенки ($P < 0,05$), происходящее за счет угнетения всех видов клеток продуцентов. При этом количество зрелых форм клеток плазматического ряда было несколько выше.

В мазках-отпечатках, приготовленных из селезенки мышей, вскрытых спустя 21 день после иммунизации, наблюдалась незначительная активация клеточной пролиферации плазматического ряда, за счет увеличения зрелых форм. Однако при этом в сравниваемых группах выявленная разница оказалась статистически недостоверной ($P > 0,05$). Спустя 30 дней после иммунизации выявлено значительное уменьшение количества клеток плазматического ряда селезенки. При этом вновь наблюдалось достоверное угнетение пролиферации клеток продуцентов у мышей, получавших препарат одновременно с антигеном, по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

Что касается группы мышей, которым препарат вводили спустя 7 дней после иммунизации, то в те же сроки исследования в мазках-отпечатках в количестве плазматических клеток не было отмечено, по сравнению с контролем, существенной разницы.

Необходимо отметить, что, согласно полученным данным, между уровнем титра гемолизинов в периферической крови, количеством АОК и плазматических клеток селезенки экспериментальных животных существовала определенная корреляция.

Полученные нами результаты согласуются с данными Чумаченко [5], введившей тетрациклин мышам, крысам и кроликам, иммунизированным или реиммунизированным паратифозным и стафилококковым антигенами. Аналогичные результаты были получены Караевым [1] на тех же животных, применившим тетрациклин, тетраолеан, стрептомицин и пенициллин в дозах 25 и 50 тыс ЕД/кг одновременно с иммунизацией убитыми брюшнотифозной и противокандидозной вакцинами и эритроцитарным антигеном, а также Карпуть [2], введившим препараты тетрациклинового ряда в дозах 10 и 20 тыс ЕД/кг пороссятам и кроликам, иммунизированным паратифозной формолвакциной.

Однако наши данные противоречат результатам, полученным Чилингарян [4], использовавшей в своих исследованиях в качестве терапевтической дозы препарата (тетрациклина) 10 тыс ЕД/кг (200 ЕД на мышь), которая была в 5 раз меньше дозы, вводимой нами (1000 ЕД на мышь).

Различия в данных наших исследований и работ указанных выше авторов с данными, полученными С. Ц. Чилингарян, можно отнести за счет применения различных доз антибиотика и различных антигенов.

Таким образом, обобщение результатов проведенного наблюдения дает возможность заключить, что тетрациклин, введенный в индуктивной фазе иммуногенеза, вызывает у экспериментальных животных нарушение функциональной деятельности лимфоидной ткани, проявляющееся в угнетении пролиферативных процессов иммунокомпетентных клеток. Эти явления не отмечались при применении препарата в продуктивной фазе.

Греванский зооветеринарно-ветеринарный институт

Поступило 4.I 1979 г.

ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԻՄՈՒՆ ՊԱՏԱՍԵԱՆԻ ՎՐԱ ՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻՆԻ
ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՂ ՄԻ ՔԱՆԻ ՏՎՅԱԼՆԵՐ

Ա. Ա. ՆԱՎԱՍԱՐԳՅԱՆ

Խոչի էրիտրոցիտներով իմունացված սպիտակ մկներին տետրացիկլինի 1000 ԱՄ դոզա օրը երկու անգամ, հինգ օր անընդմեջ, ներմկանային սրսկելիս նկատում է հեմոլիզիների տիարի հավաստի իջեցում: Նույն մկներին փայծաղում որոշակիորեն ընկճվում է կորիզավոր և իմունակոմպետենտ

ՏՂԻՂՆԵՐԻ ԲԱՂՄԱԳՈՒՄԸ, ԻՆՂԱԿԵՍ ՆՈՒՆ ԱՂԱԳՄՈՅԻՄԱՐ ՈՒՆԱԿԳԻՎՅԱԿԻ ԱԿՏԻՎՈՒ-
ԹՅՈՒՆՆԵՐ:

Սակայն տետրացիկլինը մկնների իմունայզման համար ավելի ուշ (7 օր
հետո) ժամկետում գործադրելիս նշված երևույթները բացակայում են:

THE EFFECT OF TETRACYCLINE ON THE PRIMARY IMMUNE RESPONSE

A. A. NAVASARDIAN

It was established that during simultaneous injection of tetracycline and erythrocytal antigen in to the organism of experimental animals a decrease of haemolysin accumulation in the peripheral blood, a decrease of the number of antibodyforming cells and a depression of the spleen plasma-cell reaction take place. A delayed injection of the preparation does not cause these features.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караев З. О. Автореф. канд. дисс., Л., 1975.
2. Карпуть И. М. Ж. Антибиотики, 1, 71, 1976.
3. Покровская М. П., Краскина Н. А., Левенсон В. И. и др. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 3, 8, 1965.
4. Чилингарян С. Ц. Канд. дисс., Ереван, 1969.
5. Чумаченко Н. В. Ж. Антибиотиков, 5, 70, 1959.
6. Jerne N. K., Nordin A. A. Science, 140, 3565, 405, 1963.