

РАЗДЕЛЬНОЕ И СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИМИКСИНА—М СУЛЬФАТА И ФТАЗИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

С. Ш. САКАНЯН, М. М. ПАВЛЕНКО, Т. Г. МЕЛКОНЯН

Раздельное и сочетанное применение различных доз полимиксина-М сульфата и фтазина показало, что все дозы препаратов стимулируют три важные функции системы естественного иммунитета—фагоактивность клеток РЭС, комплементарную и лизоцимную активность крови.

Ключевые слова: иммунитет, полимиксин-М сульфат.

Одной из важных проблем дальнейшего развития учения об антибиотиках и повышения эффективности антибиотикотерапии является разработка мер преодоления микробного привыкания к ним. К числу таких мер относится сочетанное применение нескольких, обычно двух антибиотиков, при котором для микроба создается двойная блокада, затрудняющая реализацию процесса адаптации.

Однако, хотя и несколько поздно, микроб привыкает и к комбинированным антибиотическим препаратам.

Судя по данным сотрудников нашей лаборатории [1—5], наиболее эффективным в борьбе с микробным привыканием является сочетанное применение антибиотиков с синергидными сульфаниламидными препаратами. Это явствует из факта высокой терапевтической эффективности (96—100%) различных сочетаний антибиотиков и сульфаниламидов при лечении в течение трех лет (срок наблюдений) колибактериоза телят в хозяйствах республики.

Важно отметить, что не все антибиотики и сульфаниламиды можно сочетать, ибо в одном сочетании препараты могут быть синергистами, а в другом—антагонистами. Поэтому до клинического применения необходимо выяснить особенности взаимоотношений между сочетаемыми препаратами, критерием которых следует считать характер совместного действия на микроорганизмы и защитные механизмы макроорганизма, играющие важную роль в исходах инфекционных заболеваний. Первый аспект определения является микробиологическим, а второй—иммунофармакологическим. В нашем исследовании мы применили иммунофармакологический способ определения взаимоотношений испытуемого нами антибиотика полимиксина—М сульфата и сульфаниламидного препарата фтазина.

Материал и методика. Опыты ставили на половозрелых кроликах, разделенных по принципу равноценности на группы, по 5 голов в каждой.

Полимиксин-М сульфат из расчета на 1 кг массы тела животного задавали в дозах 10 и 30 тыс. ЕД, а фтазин—5 и 20 мг, в отдельности (контроль) и в сочетаниях, 2 раза в день в течение 7 дней.

Показателями эффективности действия препаратов служили: фагоактивность клеток РЭС, определяемая конторотовой пробой по Аллеру и Раймону в модификации С. И. Саканяна и Э. Д. Степаняна, комплементарная и лизоцимная активность крови—по общепринятой методике. Показатели определяли дважды, до и через 5 дней после дачи препаратов, до восстановления исходного уровня.

Результаты и обсуждение. Полученные данные в статистически обработанном виде представлены в таблицах.

Судя по данным табл. 1, при раздельном применении все дозы обоих препаратов, особенно большая доза полимиксина—М сульфата (30 тыс. ЕД/кг), достоверно стимулируют поглотительную способность клеток РЭС. Усиление этой функции, как правило, обнаруживается со 2-го дня и длится как в дни дачи препаратов, так и в течение последующих 5-ти дней. Исключение составляет малая доза полимиксина—М, при которой стимуляция усиливается только в период применения препарата.

Таблица 1
Эффекты раздельного и сочетанного применения полимиксина—М сульфата и фтазина на фагоактивность клеток РЭС (подчеркнутые числа достоверны) $P = 0,05$

Варианты применения препаратов	Дозы на 1 кг массы животного	Исходное	Исследование в дни:			
			дачи препаратов		после дачи	
			2	7	5	10
Полимиксин—М	10 тыс. ЕД	53,0	65,0 $\pm$ 5,0	71 $\pm$ 8,9	58 $\pm$ 2,0	54,4 $\pm$ 2,0
	30 тыс. ЕД	52,0	61 $\pm$ 0,3	72,8 $\pm$ 12,3	71,2 $\pm$ 10	54,4 $\pm$ 6,0
Фтазин	5 мг	55,6	60 $\pm$ 0	62 $\pm$ 0,3	62,5 $\pm$ 0,2	58 $\pm$ 3,0
	20 мг	57,2	60 $\pm$ 0,5	61,3 $\pm$ 0,2	61,3 $\pm$ 0,1	55 $\pm$ 7,6
Полимиксин — М + фтазин	10 тыс. ЕД	51,2	57 $\pm$ 0,1	54 $\pm$ 5,8	52 $\pm$ 1,6	51,0
	5 мг					
Полимиксин — М + фтазин	10 тыс. ЕД	51,6	60 $\pm$ 1,5	54 $\pm$ 2,0	54,4	54
	20 мг					
Полимиксин — М + фтазин	30 тыс. ЕД	53,0	68 $\pm$ 3,1	57,5 $\pm$ 0,1	58 $\pm$ 0,3	53
	5 мг					
Полимиксин — М + фтазин	30 тыс. ЕД	51,0	60 $\pm$ 3,5	58,7 $\pm$ 7,35	58,7 $\pm$ 3,7	55,0
	20 мг					

Фагоцитозстимулирующий эффект отмечается и в опытах с сочетанным применением этих препаратов, причем более продолжительный при сочетании большой дозы полимиксина—М сульфата с большой и малой дозами фтазина, чем в других сочетаниях.

Наряду с этим, все дозы обоих препаратов как при раздельном, так и сочетанном применении (табл. 2), как правило, повышают лизоцимную активность крови, с той, однако, разницей, что при совместном

Таблица 2

Влияние полимиксина—М сульфата и фтазина на содержание лизоцима в крови (подчеркнутые числа достоверны) $P < 0,05$

Варианты применения препаратов	Дозы на 1 кг массы животного	Исходное	Исследования в дни:			
			дачи препаратов		после дачи	
			2	7	5	10
Полимиксин — М	10 тыс. ЕД	1 : 10	<u>1 : 20</u>	<u>1 : 32</u>	<u>1 : 24</u>	1 : 20
Полимиксин — М	30 тыс. ЕД	1 : 23	<u>1 : 27</u>	<u>1 : 40</u>	<u>1 : 25</u>	1 : 23
Фтазин	5 мг	1 : 23	<u>1 : 23</u>	<u>1 : 64</u>	1 : 20	1 : 20
Фтазин	20 мг	1 : 23	<u>1 : 23</u>	<u>1 : 53</u>	1 : 24	1 : 23
Полимиксин—М+фтазин	30 тыс. ЕД	1 : 23	<u>1 : 32</u>	<u>1 : 46</u>	1 : 23	1 : 22
	20 мг					
Полимиксин—М+фтазин	10 тыс. ЕД	1 : 23	<u>1 : 46</u>	<u>1 : 40</u>	1 : 23	1 : 20
	5 мг					
Полимиксин—М+фтазин	30 тыс. ЕД	1 : 23	<u>1 : 56</u>	<u>1 : 46</u>	1 : 23	1 : 23
	5 мг					
Полимиксин—М+фтазин	10 тыс. ЕД	1 : 27	<u>1 : 40</u>	<u>1 : 40</u>	1 : 40	1 : 23
	20 мг					

применении препаратов нарастание ее наступает сравнительно раньше, чем при раздельном. Характерно также, что повышение содержания лизоцима в крови наблюдается в дни дачи препаратов, за исключением раздельного применения полимиксина—М сульфата, при котором этот сдвиг имеет место и в течение последующих 5-ти дней после его дачи. Иначе говоря, полимиксин—М сульфат является более сильным стимулятором, чем фтазин.

Данные табл. 3 свидетельствуют о стимулирующем влиянии всех доз испытуемых препаратов и на комплементарную активность крови, что отмечалось в обоих вариантах лишь в дни их дачи; интенсивность усиления комплементарной активности в обоих вариантах почти одинакова.

При обобщении данных не трудно заключить, что полимиксин—М сульфат (10 и 30 тыс. ЕД/кг) и фтазин (5 и 20 мг/кг) как при раздельном, так и сочетанном применении стимулируют три важнейших функции системы естественного иммунитета—фагоактивность клеток РЭС, лизоцимную и комплементарную активность крови. Явление стимуляции отмечается главным образом в дни их применения и редко—в течение последующих 5-ти дней. Кроме того, в сочетанном действии препаратов иногда наблюдается некоторый синергизм.

Полученные результаты наших клинических опытов свидетельствуют также о важной роли защитных механизмов естественного иммунитета в фармакодинамике противомикробного действия полимиксина—М сульфата и фтазина. Иначе говоря, полимиксин—М сульфат и фтазин, обладающие свойством противомикробного действия, одновременно способны оказывать стимулирующее влияние на иммунозащитные

Таблица 3

Влияние полимиксина—М сульфата и фтазина на комплементарную активность крови (подчеркнутые числа достоверны) $P < 0.05$

Варианты применения препаратов	Дозы на 1 кг массы животного	Исходное	Исследования в дни:			
			дачи препаратов		посли дачи	
			1	7	5	10
Полимиксин—М	10 тыс. ЕД	0,41	<u>0,35</u>	<u>0,10</u>	0,43	0,48
Полимиксин—М	30 тыс. ЕД	0,48	<u>0,42</u>	<u>0,20</u>	0,41	0,47
Фтазин	5 мг	0,48	<u>0,35</u>	<u>0,44</u>	0,46	0,48
Фтазин	10 мг	0,50	<u>0,32</u>	<u>0,40</u>	<u>0,40</u>	0,49
Полимиксин—М + фтазин	30 тыс. ЕД	0,52	<u>0,40</u>	<u>0,37</u>	0,49	0,50
	20 мг					
Полимиксин—М + фтазин	10 тыс. ЕД	0,50	<u>0,39</u>	<u>0,40</u>	0,50	0,50
	5 мг					
Полимиксин—М + фтазин	30 тыс. ЕД	0,50	<u>0,37</u>	<u>0,40</u>	0,49	0,52
	5 мг					
Полимиксин—М + фтазин	10 тыс. ЕД	0,50	0,37	0,37	0,50	0,50
	20 мг					

функции организма, что характеризует их как этиопатогенетические средства. Поэтому следует считать научно обоснованным не только раздельное, но и сочетанное применение полимиксина—М сульфата и фтазина внутрь при инфекциях, особенно желудочно-кишечного тракта. Однако мы отдаем предпочтение совместному применению, так как при раздельном микробы быстрее привыкают к препаратам, особенно к полимиксину—М. В то же время нами, а также местными специалистами было отмечено быстрое снижение начальной высокой лечебной эффективности раздельного применения полимиксина—М сульфата при колибактериозе телят, что обусловлено адаптацией возбудителя болезни к этому антибиотику.

Наконец, из всего сказанного явствует перспективность применения иммунофармакологического метода для выявления новой грани фармакодинамики действия лечебных средств, определения характера их взаимоотношений по показаниям реакции системы иммунитета и выбора синергидных препаратов с целью сочетанного применения их в клинической практике.

Ереванский зооветинститут,
проблемная лаборатория антибиотиков

Поступило 10.IX 1980 г.

ՊՈԼԻՄԻԿՍԻՆ—Մ ՍՈՒԼՖԱՏԻ ԵՎ ՖՏԱԶԻՆԻ ԶՈՒՐԴԱԿՅԱԿԱՄ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԲՆԱԿԱՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ս. Շ. ՆԱՔԱՆՅԱՆ, Մ. Մ. ՊԱՎԵՆԿՈ, Թ. Գ. ՄԵԼՔՈՆՅԱՆ

Հորվածում շարադրված են ճափարների բնական իմունիտետի վրա պո-
լիմիքսին Մ սուլֆատի և ֆթազինի առանձին (ստուգիչ) և համատեղ ազդե-
ցության առանձնահատկությունները բնորոշող տվյալները:

Ներկու պրեպարատներն էլ ներմուծվել են բերանի միջոցով 7 օր անընդմեջ, օրը երեք անգամ: Ըստ որում, կենդանու 1 կգ քաշի հաշվով, պոլիմիքսին Մ սուլֆատի միանվագ դոզան կազմել է 10 և 30 հազ. ԱՄ (ազդեցության միավոր), իսկ ֆթազինի դոզան՝ 5 և 20 մգ.:

Պարզվել է, որ երկու պրեպարատների փորձարկված բոլոր դոզաներն էլ ինչպես զատ-զատ, այնպես էլ համատեղ գործադրման դեպքում խթանում են բնական իմունիտետի սխտեմի կարևոր մեխանիզմների՝ ռետիկուլո-էնդոթելային սխտեմի (մէՄ) բջիջների կլանողական ֆունկցիան և արյան լիզոցիմային և կոմպլեմենտային ակտիվությանը: Պրեպարատների զուգորդված գործադրման փորձերում երբեմն նկատվել է նաև սիներգիզմի երևույթ, որը դրականապես բնութագրում է դրանց համատեղ գործադրումը:

Ս. Սաքանյանի առաջարկված պոլիմիքսին Մ սուլֆատի (20 հազ. ԱՄ/կգ) և ֆթազինի (20 մգ) զուգորդված գործադրումը հորթերի կոլիբակտերիոզի դեպքում զրոսեորել է բարձր բուժարդյունավետություն, որը մի նոր ապացույց է իմունոֆարմակոլոգիական սկզբունքով սիներգիստ քիմիոթերապևտիկ պրեպարատների ընտրության և բուժգործադրման գիտականորեն հիմնավորված լինելու մասին:

EFFECT OF COMBINED ACTION OF POLYMXINE-M SULPHATE AND PHTAZINE ON SOME INDICES OF NATURAL IMMUNITY

S. Sh. SAKANIAN, M. M. PAVLENKO, T. G. MELKONIAN

It has been shown that under the separate and combined application of different doses of polymyxine-M sulphate and phtazine all the doses of preparations in both variants of tests stimulate three important functions of natural immunity system-phagoactivity of RES cells, complementary and lysozyme activity of blood.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аревшатян М. С. Изв. с.-х. наук МСХ Армянской ССР, 1, 1978.
2. Саканян С. Ш. Сб. научн. тр. Моск. вет. академии, 74, 1974.
3. Саканян С. Ш. Ветеринария, 5, 1979.
4. Саканян С. Ш., Совдагарова Э. М. Изв. с.-х. наук МСХ Армянской ССР, 1, 1978.
5. Саканян С. Ш., Оганесян М. А. Изв. с.-х. наук МСХ Армянской ССР, 9, 1978.