

УДК 616.912:615.371

Տ. Ա. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Վ. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՀԱԿԱՄԱՀԱԿԱՅԻՆ Բ-51 ՎԱԿՑԻՆԱԼ ՇՏԱՄԸ ՏԱՐԲԵՐ ՈՒՂԻՆԵՐՈՎ
ՀԱԳԱՐՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄ ՆԵՐՄՈՒԾԵԼՈՒՑ ԱՌԱՋԱՑԱՄ
ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Աշխատանքում ուսումնասիրված են բնական ծաղկի դեմ տարբեր մեթոդներով ճազարեն-
րին պատվաստելուց հետո նրանց օրգանիզմում առաջացած իմունոլոգիական տեղաշարժերը:

Բնական ծաղկի հիվանդությամբ բարձր ընկալվածությունը և ծանր ընթացքը
համաճարակային բռնկման ժամանակ անտիպոմ են մասնագետներին սեղմ
ժամանակամիջոցում կատարելու բնակչության մասսայական պատվաս-
տումներ: Վերամաշակային պատվաստումը իր բարձր արդյունավետությամբ և
իմունոլոգիական պահանջներին քաղաքացիներին հետ մեկտեղ պահանջում է
պատվաստման ժամանակ բազմաթիվ բժշկական մասնագիտացված անձնա-
կազմ և այդ նպատակի համար հատուկ պատվաստային կետեր: Միաժամա-
նակ պատվաստման այդ ուղին միշտ չէ, որ անվտանգ է, հատկապես առաջին
անգամ պատվաստվողի մոտ (մեծահասակների) կարող են լինել մի շարք
բարդություններ՝ ընդհանուր ուժեղ ռեակցիա, գեներալիզացված վակցինային
ռեակցիա, վահցինալ էկզեմա, նեկրոտիկ վակցինա, տարբեր օրգանների
վնասվածքներ, ախտահարումներ և այլն (11): Ենթերկվալից, հետազոտողնե-
րը փնտրում են պատվաստանյութի ներմուծման այլ ուղիներ:

Գրականության մեջ կան տվյալներ այլ ինֆեկցիաների պերորալ պատ-
վաստումների վերաբերյալ, պերորալ հաջող պատվաստումը մարդկանց մոտ
պոլիոմիելիտի դեմ (15), էքսպերիմենտում նույն մեթոդով պատվաստումից
դրական արդյունքներ են ստացվել տոպարեմիայի (12), ժանտախտի (9),
Չ-տենդի (8), գրիպի (2, 1, 14), ադենովիրուսների (13), տղային էնցեֆա-
լիտների (3) դեմ:

Այս ամենը հուշել են հեղինակներին՝ հետազոտելու բնական ծաղկի դեմ
պերորալ պատվաստման ավելի հեշտ ուղին [7, 6, 16]: Հետազոտման ար-
դյունքները ցույց են տվել, որ իմունազման այդ մեթոդի դեպքում կենդանի-
ների և մարդկանց մոտ առաջանում է ծաղկի հիվանդության նկատմամբ
իմունիտետ, որի մեխանիզմը դեռևս լրիվ պարզաբանված չէ, հայտնի չեն
նույնպես ոչ սպեցիֆիկ իմունիտետի մի շարք հարցեր՝ կապված վակցինա-
ցիայի հետևանքով էնդոգեն ինտերֆերոնի պրոդուկցիայի հետ:

Ներկա աշխատանքի նպատակն է եղել կենդանիների տարբեր ճանա-
պարհներով (պերորալ և վերամաշակային) ծաղկի Բ-51 վակցինալ շտամով
պատվաստելուց հետո առաջացած իմունոլոգիական ռեակցիաների ուսում-
նասիրությունը: Փորձի համար ընտրել են հետևյալ նյութերը:

1. Ծաղկի պատվաստանյութ Բ-51 շտամը (սերիա 624), պատրաստված
Մինսկի էպիդեմիոլոգիայի և միկրոբիոլոգիայի ինստիտուտում: Ակտիվությո-

յունը $1,1 \cdot 10^9$ օսպին առաջացնող միավոր, որոշված է համար 12 օրական սաղմի խորիոն ականտոսային թաղանթի վրա ընդունված մեթոդով պատվաստանյութով վարակելով [17]:

2. Մաղկի վակցինայի անտիգեն՝ ստացված Տոմսկի վակցինաների և շիճուկների գիտահետազոտական ինստիտուտից:

3. Մաղկի վակցինայի նկատմամբ ճագարի իմուն շիճուկ՝ ստացված վերը նշված ինստիտուտից:

4. Վակցինայի վիրուսի նկատմամբ աքլորի զգայուն էրիթրոցիտներ:

Զգայնությունը որոշվել է համապատասխան անոթային բնակցիայով: Պիտանի է համարվել այն արյունը, որը անտիգենին ազդեցությանցից է նրա հայտնի տիտրից ոչ պակաս տիտրով:

Փորձի համար ընտրվել են ճագարների երկու խումբ՝ 2,3—2,5 կգ կշռով, որոնք պատվաստվել են պերօրալ և վերմաշկային մեթոդներով: Պերօրալ իմունացնելու համար շոր պատվաստանյութը լուծվել է 3 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթում և ռետինե խողովակի օգնությամբ տրվել է կենդանիներին բերանից: Ի նկատի ունենալով, որ վակցինայի վիրուսը չեզոքանում է ստամոքսահյութից, իմունիզացիան կատարվել է ճագարների կերակրելուց 2—3 ժամ հետո, շատ դանդաղ (5—6 րոպե), որպեսզի մատերիալի մի մասը ներծծվի բերանից և ստամոքս-աղիքային տրակտի վերին հատվածներից:

Վերամաշկային ճանապարհով իմունացնելու համար կենդանու աջ թիակի շրջանի մազերը մաքրվել է, մշակվել էլիերով, $2,5 \times 2,5$ սմ տարածության վրա 3 տեղ կաթեցվել 0,1 մլ քանակով պատվաստանյութ և սկարիֆիկատորով կատարվել մակերեսային թեթևակի կտրվածքներ: Երկու խումբն էլ ունեցել են ստոպիչ վենդանիներ, որոնց տրվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթ՝ համապատասխանաբար 3 մլ և 0,1 մլ քանակով: Բոլոր կենդանիներից 15 օր տեղում լուծված վերցվել են քիթ-ըմպանային և մաշկային (վակցինալ էլեմենտներից) քսուկներ: Արյունը վերցվել է կենդանու ականջի եզրային երակից մինչև փորձը, այնուհետև փորձի 1, 2, 3, 4, 5, 9, 16, 24, 30, 40-րդ օրերին: Իմունացված վենդանիների 2 խմբերից էլ փորձի 2-րդ և 4-րդ օրերին վերցվել են լիմֆատիկ հանգույցները, ներքին օրգանները և մինչև հետազոտելը պահվել են -20°C պայմաններում:

Էնդոգեն ինտերֆերոնը որոշելու նպատակով արյան շիճուկները, մաշկային և քիթ-ըմպանային քսուկների մզվածքները, թոքերի և լիմֆատիկ հանգույցների 10%-անոց կախուկը մշակվել են 40%-անոց HCl-ով, PH-ը հասցնելով 2-ի պահվել են 120 ժամ $+40^\circ\text{C}$ պայմաններում, այնուհետև PH-ը 40%-անոց, NaOH-ով հասցվել է 7,4-ի: Վերահիշյալ նյութերի ստերիլիզացիան ստուգելուց հետո № 199 միջավայրի միջոցով վատարվել է կրկնակի նոսրացումներ և յուրաքանչյուրից 1,0 մլ չափով լցվել է առաջնային տրիպտինացված հոմոլոգիկ բջջային կուլտուրայի վրա, նախապես թափելով կուլտուրալ հեղուկը: Ինկուբացիան տևել է 24 ժամ $+37^\circ\text{C}$ -ում: Բջջային կուլտուրան ստացվել է նորածին ճագարների երկամյաններից՝ ընդունված մեթոդով: Որպես տեստ վիրուս օգտագործվել է վեզիկուլյար ստոմատիտի հարուցիչը՝ «Ինդիանա շտամը» 100 ЦПД₅₀ տիտրով: Վիրուսի տիտրացիան կատարվել է նախապես, նույն բջջային կուլտուրայի վրա: Որպես ինտերֆերոնի տիտր ընդունվել է նրա այն վերջին նոսրացումը, որը բջջային կուլտուրան 50%-ով պաշտպանել է վիրուսի ազդեցության հետևանքով առաջացած

դեգեներացիայից: Արյան շիճուկները ինակտիվացնելով $+56^{\circ}\text{C}$ 30 րոպե, հետագոտվել են հեմագլոտինացիայի արգելակման ռեակցիայով՝ ծաղկի անտիգենի և վակցինային վիրուսի նկատմամբ աբրորի զգայուն էրիթրոցիտների 1% -անոց լուծույթի միջոցով:

Պրեցիպիտացնող հակամարմինների առկայությունը որոշելու նպատակով նույն շիճուկները հել-ազարի վրա հետադոտվել են պրեցիպիտացիայի ռեակցիայով՝ լոնգոմված մեթոդով [10]:

Առաջին սերիա փորձում իմունացման երկու մեթոդի դեպքում էլ շիճուկային ինտերֆերոնի տիտրերը ստացվել են $1:16-1:32$, ըստ որում մաքսիմումի են հասել փորձի 5-րդ օրը: Հաջորդ փորձերում շիճուկային ինտերֆերոնի տիտրացիան նորից չի առվել նկատելի տարբերություն, իմունիզացիայի երկու մեթոդի դեպքում էլ փորձի 3-4-րդ օրերին տիտրերը առաջվել են $1:8-1:16$: Քիթ-ըմպանային քսոսկոմ ինտերֆերոնը պերօրալ իմունացված կենդանիների մոտ ի հայտ են եկել փորձի 24-րդ ժամում, $1:16$ տիտրով և հայտնաբերվել է մինչև փորձի 4-րդ օրը: Վերամշակային մեթոդով իմունացված կենդանիներին քիթ-ըմպանային քսուկներից ոչ մի դեպքում չի հաջողվել ինտերֆերոն անջատել:

Պատվաստման 4-րդ օրը երկու մեթոդների դեպքում էլ կենդանիների լիմֆատիկ հանգույցների կախույթում հայտնաբերվել է ինտերֆերոն՝ $1:16$ տիտրով: Վերամշակային ուղիով իմունացված կենդանիների մաշկային քերուկում նույնպես հայտնաբերվել է ինտերֆերոն՝ $1:16$ տիտրով, սկսած փորձի 2-րդ օրից մինչև 5-րդ օրը: Հայտնի է [4], որ կենդանիների օրգանիզմում ինդուկցված ինտերֆերոնը վակցինալ պրոցեսում ունի կարևոր դեր, իմունիզացիայի առաջին շաբաթում նրանք անընկալ են ինֆեկցիայի նկատմամբ: Գրականության մեջ մեզ չի հանդիպել տվյալներ ծաղկի պերօրալ մեթոդով իմունիզացիայի դեպքում ինտերֆերոնի պրոդուկցիայի և նրա ունեցած դերի մասին: Մեր փորձերից երևում է, որ ինտերֆերոնի ինդուկցիան իմունիզացիայի (աղյուսակ 1) երկու մեթոդների դեպքում էլ նկատելի տարբերություն չի տալիս և վիրուսի տարածումը օրգանիզմում ուղեկցվում է նրա արտադրմամբ:

Հեմագլոտինացիայի արգելակման և պրեցիպիտացիայի ռեակցիաների արդյունքներից պարզվել է, որ իմունացման երկու մեթոդների դեպքում էլ կա բավականին իմունոլոգիական տեղաշարժ՝ հակամարմինների առաջացման տեսակետից: Հակամարմինների առաջացումը երկու դեպքում էլ մաքսիմումի է հասել փորձի 3-4-եղ շաբաթում, ըստ որում վերամշակային պատվաստման դեպքում (աղյուսակ 2) հայտնաբերվել են ավելի բարձր տիտրերով:

Ստացված տվյալները փիճակագրորեն հավաստի են: Պերօրալ մեթոդով իմունացված կենդանիների արյան շիճուկում հակամարմինները ունեն ավելի ցածր տիտրեր, քան պարէնտերալ պատվաստման դեպքում: Բացառված չէ [5], որ հակամարմինների մի մասը ընթացիկ ապարատից անցնում է աղիների լուսանցքը, որը տեղի չի ունենում պարենտերալ իմունիզացիայի ժամանակ: Հակավիրուսային իմունիտետում անտի-հեմագլոտինների դերից բացի մեծ նշանակություն ունեն վիրուս չեզոքացնող հակամարմինները և բջջային իմունիտետը: Հայտնի է [5], որ կենդանիներին ծաղկի վակցիան պերօրալ տալուց ինչպես շրջակա, այնպես էլ հեռավոր լիմֆատիկ հանգույցներ

Ինտերֆերոնի ինդուցիան պերօրալ և վերմաշկային մեթոդով պատվաստված հազարների օրգանիզմում

Իմունիզացիայի մեթոդը	Իմունիզացնող պրեպարատը	Դոզան	Կենդանիների քանակը	Ինտերֆերոնի տիտրացիան 100 ԱՈՃ 50 ՎՎՏ-ի նկատմամբ					
				արյուն	քիթ-բնայա- նային քսուկ- ներ	մաշկի քերուկ	թոք	լիմֆատիկ հանգույցներ	
Պերօրալ	ծաղկի չոր վաղցինա	$1,1 \times 10^9$ ՕԱՄ/մլ	փորձակենդա- նիներ	13	1:8—1:32	1:16	—	բացասա- կան	1:16
	Ֆիզիոլոգիական լուծույթ	3 մլ	ստուգիչ կեն- դանիներ	2	բացասական	բացասա- կան	—	—	—
Վերմաշկային	ծաղկի չոր վաղցինա	$1,1 \times 10^9$ ՕԱՄ/մլ	փորձակենդա- նիներ	9	1:8—1:32	բացասա- կան	1:8—1:16	բացասա- կան	1:16
	Ֆիզիոլոգիական լուծույթ	0,1 մլ	ստուգիչ կեն- դանիներ	2	բացասական	բացասա- կան	բացասա- կան	—	—

Եանրթուփյուն. (-) չի կատարված, ՕԱՄ/մլ — օսպին առաջացնող միավոր/մլ:

Անտիհեմազլլուտինների դինամիկան տարբեր մեթոդներով իմունիզացված
ճաղարների արյան մեջ

Իմունիզացիայի մեթոդը	Իմունիզացնող պրեպարատը	Դոզան	Կենդանիների քանակը		Միջին երկրաչափական տիտրերի հակազարծ մեծությունը (ըստ շաբաթների)				
					1	2	3	4	5
Պերօրալ	Ժադկի շոք վակցինա	1,1 10 ⁹ ՕԱՄ/մլ	իմունիզացվածներ	11	3,0	3,0	32,0	32,0	15,0
	Ֆիզիոլոգիական լուծույթ	3 մլ	ստուգիչ կենդանիներ	2	բացասական	բացասական	—	բացասական	բացասական
Վերամշակային	Ժադկի շոք վակցինա	1,1 × 10 ⁹ ՕԱՄ/մլ	իմունիզացվածներ	8	4,0	8,0	14,0	26,0	15,0
	Ֆիզիոլոգիական լուծույթ	0,1 մլ	ստուգիչ կենդանիներ	2	բացասական	բացասական	—	բացասական	բացասական

բում լինում է բջիջների հիպերպլազիա, բջջային էլիմենտների ուժեղացած պրոլիֆերացիա, պլազմոցիտների թվի ավելացում, որը վստույն է բջջային իմունոլոգիական ռեակցիայի առաջացման մասին: Գ. Տ. Պատրիկեևի և համահեղինակների [5] աշխատանքներից պարզվել է, որ ԽՍՀ Վերամշակային իմունիզացման ժամանակ անտիհեմազլլուտինները և վիրուս չեզոքացնող հակամարմինները առաջանում են հավասարաչափ, ապա պերօրալ պատվաստման դեպքում հիմնականում առաջանում է վիրուս չեզոքացնող հակամարմիններ, որոնք ավելի մեծ դեր ունեն հակավիրուսային իմունիտետում: Ըստ հեղինակների՝ տարբեր տիպի հակամարմինների առաջացման մակարդակը կախված է նույն անտիգենը տարբեր ճանապարհներով օրգանիզմ ներմուծումից:

Այսպիսով հակաժադկային վակցինայի կենդանի վիրուսը՝ Р-51 շտամը էքսպերիմենտում առարբեր մեթոդներով փնտրանքներին իմունացնելով առաջացնում է իմունոլոգիական տեղաշարժ՝ անտիհեմազլլուտինների, պրեցիպիտինների, էնդոգեն ինտերֆերոնի առաջացում արյան շիճուկում և այլ հեմակարգերում: Եղած այդ ցուցանիշները իմունացման երկու մեթոդների դեպքում էլ չի տարբերակատել տարբերություն:

Իմունացման պերօրալ մեթոդից առաջացիծ իմունոլոգիական տեղաշարժերը, իմունիտետի արդյունավետությունը և մեխանիզմի պարզաբանումը կարիք ունի հետազոտ հետազոտման ֆեյսպերիմենտում՝ կենդանիների և ապա մարդկանց մոտ:

ՀՍՀ Առողջապահության մինիստրության
Աշխատանքային կարմիր դրոշի շքանշանակիր
Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվան էպիդեմիոլոգիայի,
վիրոսոլոգիայի և բժշկական պարազիտալոգիայի
գիտահետազոտական ինստիտուտ

Ստացված է 5.2.1975 թ.

Т. А. АРАКЕЛЯН, В. А. АВЕТИСЯН

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КРОЛИКОВ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ ОСПЕННОЙ
ВАКЦИНЫ ИЗ ШТАММА Б-51

Резюме

В работе приведены результаты вакцинации кроликов против оспы (штамм Б-51) при различных путях введения—накожно и перорально. В итоге выполненных исследований определены иммунологические сдвиги и продукция эндогенного интерферона в различных системах.

Данные проведенного эксперимента показали, что при введении противосспенного живого вакцинального вируса у животных наблюдаются иммунологические сдвиги—возникают антигемагглютинины, преципитины и эндогенный интерферон в сыворотке крови и других системах. Эти показатели при двух путях введения почти одинаковы, но преимущество перорального метода в простоте его применения.

Иммунологические сдвиги, эффективность вакцинации и механизм иммунитета при пероральной вакцинации нуждаются в дальнейшем изучении в эксперименте на животных, а затем на людях.

Գ Ր Ա Շ Ո Ւ Ն Ո Ւ Յ Ո Ւ Ն

1. Александрова Г. И., Гефт Р. А., Беляева Н. М. В кн.: Актуальные вопросы противовирусного иммунитета при гриппе и других респираторных заболеваниях. Л., 1969, стр. 110.
2. Алексеева А. К., Яковлева Л. А. Вестн. АМН СССР, 1968, 9, стр. 45.
3. Анджапаридзе О. Г., Степанова Л. Г. Вопр. вирусол., 1970, 4, стр. 428.
4. Бектемиров Т. А., Шенкман Л. С., Маренникова С. С. Вопр. вирусол., 1971, 5, стр. 555.
5. Воробьев А. А. ЖМЭИ, 1973, 7, стр. 3.
6. Воробьев А. А., Васильев И. И., Кравченко А. Т. Азиатоксины. М., 1965, стр. 488.
7. Воробьев А. А., Патрикеев Г. Т. ЖМЭИ, 1966, 8, стр. 69.
8. Воробьев А. А., Путов В. И. ЖМЭИ, 1964, 8, стр. 41.
9. Воробьев А. А., Земсков Е. М., Лебединский В. А. ЖМЭИ, 1969, 8, стр. 112.
10. Лукина Р. И. В кн.: Руководство по лабораторной диагностике вирусных и риккетсиозных болезней. М., 1965, стр. 172.
11. Маренникова С. С., Мацевич Г. Р. ЖМЭИ, 1971, 9, стр. 3.
12. Михайлов И. Ф., Сергеев В. В., Елкина С. И. ЖМЭИ, 1968, 11, стр. 10.
13. Селиванов А. А., Гипп Г. А., Лозановская М. Б. В кн.: Труды Ин-та экспериментальной медицины АМН СССР, 1967, 9, 5, стр. 84.
14. Смородинцев А. А. В кн.: Интерферон. Л., 1970, стр. 3.
15. Чумаков М. П., Дзагуров С. Г. Полиомиелитная пероральная живая вакцина. М., 1961.
16. Huber H., Stiekl H., Hochstein-Mintzel V. Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 1970, 118, 6, 381.
17. Westwood L. et al. J. Hyg., (Lond), 1957, 55, 123.