

УДК 616—001.17—085.47

Э. Н. ЧОБАНЯН, Н. Р. ДАВИДЯН, Л. Г. СЕВУНЦ, В. А. МКРТЧЯН

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩАЯ БЦЖ-ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОЖОГАХ

Изучалась функция клеток иммунокомпетентной системы экспериментальных животных с индуцированной термической травмой. Разработан способ лечения поверхностных ожогов при помощи живой вакцины БЦЖ. Показано, что иммуностимуляция быстро восстанавливает нарушенную функцию системы иммунитета, развивающуюся вслед за термической травмой.

Изучение патогенеза и разработка эффективных методов консервативного и хирургического лечения термических поражений являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Успехи последних лет в области различных медицинских и биологических дисциплин, в частности, регенерации тканей, инфекционной и неинфекционной иммунологии, трансплантологии позволили разработать ряд способов лечения ожогов. К их числу относятся антиинфекционная, противошоковая, дезинтоксикационная терапия, стимуляция восстановительных процессов, применение иммунных сывороток [2, 3, 5, 6].

В настоящей работе мы задались целью изучить характер иммунных сдвигов при ожоге у крыс, а также найти эффективный способ повышения иммунологической реактивности обожженных животных.

Исследования проведены на крысах Wistar. Учитывая, что ожог пламенем встречается часто и сопровождается более глубокими тканевыми изменениями, мы использовали именно этот термический агент.

Из области спины за 24 часа до нанесения травмы удаляли шерсть с помощью 10% раствора сернистого натрия. Предохраняя остальную поверхность кожи от повреждающего действия тепла асбестовой повязкой, струю горящего спирта направляли на оголенную поверхность кожи в течение 30 сек. При этом полученный ожог II—III ст. составлял 20—25% поверхности тела. Наркотические средства не использовались. Животные разделялись на 3 группы. В I группу вошли 15 интактных крыс; 40 животным II группы наносили ожог; крысам III группы (40 животных) в день нанесения ожога вводили в подушечки лапок вакцину БЦЖ в дозе 0,1—0,2 мг (в 2—4 точках).

Применялись следующие методы исследования: реакция торможения миграции макрофагов [4]; тест агрегации макрофагов [8]; реакция аллергической альтерации нейтрофилов [7]; кожно-лапочные пробы [9]; клеточный перенос повышенной чувствительности; определялись показатели фагоцитоза [1], а также титр антистрептолизина 0.

Лимфоциты подопытных животных рестимулировали *in vitro* стафилококковым, стрептококковым аллергенами, экстрактом нормальной и обожженной кожи, а также лизатом лимфоцитов и туберкулином.

Иммунологические исследования проводились через 10 и 25 дней после нанесения травмы.

Результаты исследований по реакции торможения миграции макрофагов показали, что через 10 дней после нанесения ожога (табл. 1) наблюдается статистически недостоверное увеличение числа положительных реакций у III группы животных (получившие БЦЖ) под действием как стафилококкового, так и ожогового антигенов. Через 25 дней после термической травмы по указанным параметрам разница была статистически достоверной ($P < 0,01$). Интересно заметить, что между I и II группой животных к этому сроку статистически значимой разницы обнаружить не удалось, несмотря на некоторое увеличение частоты положительных реакций у II группы крыс.

При постановке реакции агрегации макрофагов (табл. 2) уже к 10-му дню увеличивается частота положительных ответов при использовании стафилококкового и ожогового антигенов ($P < 0,05$ и $< 0,01$ соответственно антигенам), если ожог сопровождался вакцинацией БЦЖ. Через 25 дней после термической травмы значимая разница не обнаружена ($P > 0,05$), однако по сравнению с интактными животными она статистически достоверна (только в отношении ожогового антигена).

Постановка лапочных проб с антигенами микробной природы и экстрактом обожженной кожи через 10 дней после термической травмы показала, что статистически достоверное утолщение лапок выявляется под влиянием туберкулина и ожогового антигена лишь у животных, получивших БЦЖ. Несмотря на некоторое увеличение толщины лапок к 25-му дню эксперимента данные, полученные в обеих группах крыс при тестировании стрептококковым и стафилококковым аллергенами, статистически недостоверны ($P > 0,05$). В отношении туберкулина и ожогового антигена показатели статистически достоверно различаются, как в предыдущем сроке исследований (табл. 3).

При осуществлении клеточного переноса повышенной чувствительности (табл. 4) в группе животных с ожогами нам удалось выявить статистически достоверное увеличение толщины лапок в ответ на введение гомогената аллогенной кожи и ожогового антигена, свидетельствующее о том, что лимфоциты обожженных крыс сенсибилизируются антигенами не только измененной кожи, но и нормальной. Лимфоциты крыс, получивших вакцину БЦЖ, передают гиперчувствительность в основном к ожоговому антигену ($P < 0,01$) и туберкулину. Из этого становится очевидным, что иммуностимулирующий эффект БЦЖ в большей степени усиливает иммунологический конфликт, возникающий в ходе термической травмы.

Из табл. 5 видно, что титр АСЛ—О к 10-му дню опыта был несколько выше лишь у животных II группы, стимулированных БЦЖ. Между

Таблица 1

Данные реакции торможения миграции макрофагов при ожогах в эксперименте

Группа животных ¹	Через 10 дней после ожога						Через 25 дней после ожога					
	стафилококковый аллерген			ожоговый аллерген			стафилококковый аллерген			ожоговый аллерген		
	число крыс	p*	число положительных ответов	число крыс	p	число положительных ответов	число крыс	p	число положительных ответов	число крыс	p	число положительных ответов
Интактные (I)	15	>0,05	1	15	>0,05	0	20	>0,05	4	20	>0,05	4
С ожогом (II)	20		3	20		2	20		4	20		4
Терапия с вакциной БЦЖ (III)	20	>0,05	8	20	<0,01	10	20	<0,01	12	20	<0,01	17

Примечание. * по t критерию Фишера

Таблица 2

Данные реакции агрегации макрофагов при термической травме в эксперименте

Группа животных	Через 10 дней после ожога				Через 25 дней после ожога					
	число крыс	стафилококковый аллерген		ожоговый аллерген		число крыс	стафилококковый аллерген		ожоговый аллерген	
		положительная реакция	p	положительная реакция	p		положительная реакция	p	положительная реакция	p
Интактные (I)	15	1	>0,05	0	>0,05			>0,05		<0,01
Ожог (II)	20	2		4		20	6		10	
Терапия с вакциной БЦЖ (III)	20	8	<0,05	12	<0,01	20	5	>0,05	16	<0,05

Таблица 3

Данные кожно-лапочных проб

Группа животных	Число животных	Через 10 дней после ожога					Через 27 дней после ожога				
		исходные данные	а н т и г е н				исходные данные	а н т и г е н			
			стрептококковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберкулин	ожоговый антиген		стрептокок- ковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберку- лин	ожоговый антиген
С ожогом	20	0,37±0,01	0,40±0,01	0,41±0,02	0,37±0,01	0,42±0,02	0,38±0,01	0,41±0,01	0,48±0,02	0,38±0,01	0,45±0,01
Получившие тера- пию с БЦЖ	20	0,39±0,02	0,41±0,01	0,44±0,01	0,42±0,01	0,55±0,02	0,41±0,01	0,45±0,02	0,50±0,02	0,51±0,02	0,49±0,01
Р*		>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

Таблица 4

Результаты исследования по клеточному переносу

Группа животных (доноров клеток)	Количество исследований	Исходная толщина лапок	А н т и г е н			
			лизат донорских лимфоцитов	гомогенат нормальной кожи доноров	ожоговый антиген	туберкулин
Ожог	20	$0,35 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01^*$ 2	$0,45 \pm 0,01$ 5	$0,52 \pm 0,01$ 10	$0,38 \pm 0,01$ 5
Терапия ожога с БЦЖ	20	$0,36 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,01$ 3	$0,39 \pm 0,01$ 2	$0,55 \pm 0,01$ 18	$0,53 \pm 0,01$ 5
Р	P_1^{**}		$>0,05$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$
	P_2		$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,01$

Примечание. * — числитель — толщина лапок, знаменатель — число положительных реакций

** — между исходными данными и результатами кожного тестирования с антигеном

Таблица 5

Изменение титра АСЛ—0 в различных условиях эксперимента

Группа животных	Количество исследований	Через 10 дней после ожога	Количество исследований	Через 25 дней после ожога	Р*
Ожог (I)	20	$226 \pm 15,0$	20	339 ± 31	$<0,01$
Терапия с БЦЖ (II)	20	336 ± 58	20	420 ± 24	$>0,05$
Интактные (III)	15			$125 \pm 5,6$	

* между показателями, полученными через 10 и 25 дней после нанесения травмы.

показателями животных I и II групп заметной разницы нет. Однако при сопоставлении данных, полученных к 10-и 25-му дням термической травмы, выявляется статистически достоверная разница между ними.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что повышение титра АСЛ О при введении БЦЖ происходит раньше и держится на относительно высоком уровне более продолжительное время. По-видимому, именно по этой причине между показателями титра АСЛ—О у этой группы животных в различные периоды эксперимента не обнаруживается статистически выявляемой разницы.

Динамика изменений показателей фагоцитарной активности (ФА) и фагоцитарной интенсивности (ФИ) незавершенного и завершенного фагоцитоза отражена в табл. 6, из которой видно, что через 10 дней после нанесения ожога показатели ФА и ФИ незавершенного и завершенного фагоцитоза несколько выше при даче вакцины БЦЖ, тем не менее статистически достоверная разница выявляется лишь между ФА завершенного фагоцитоза. Между выявленными через 10 и 25 дней

Таблица 6

Показатели незавершенного и завершеного фагоцитоза при экспериментальных ожогах

Группа животных	Количество исследований	Через 10 дней после ожога				Количество исследований	Через 25 дней после ожога				
		незавершенный		завершенный			незавершенный		завершенный		
		ФА	ФИ	ФА	ФИ		ФА	ФИ	ФА	ФИ	
Интактные (I)	20	61,1±1,2	9,6±1,1	75,0±1,2	14,1±0,7						
С ожогом (II)	20	46,2±1,5	6,8±0,8	56,1±1,8	8,6±1,0	20	58,1±1,8	7,9±1,2	66,4±2,9	8,1±1,1	
Получившие терапию БЦЖ (III)	20	56,1±2,5	7,6±1,2	69,2±2,8	8,1±1,3	20	60,2±1,5	9,2±1,2	71,5±2,5	10,8±2,4	
P				P ₁ <0,01	P ₂ >0,05				P ₃ >0,05	P ₄ >0,05	
				P ₅ >0,05	P ₆ >0,05				P ₇ >0,05	P ₈ >0,05	

Примечание. P₁₋₄ — между аналогичными показателями II и III групп животных.P₅₋₈ — между аналогичными показателями II и III групп животных в различные сроки опыта.

показателями ФА и ФИ завершено фагоцитоза не обнаружено статистически значимой разницы как во II, так и в III группе животных.

Таким образом, из проведенных исследований становится очевидным, что введение неспецифического иммуностимулятора—вакцины БЦЖ приводит к акселерации некоторых параспецифических иммунологических процессов, благоприятно влияющих на течение термической травмы. Действительно, раннее становление антимикробного и антитканевого иммунитета у обожженных крыс (на фоне вакцинации) заметным образом сокращает сроки отторжения струпа, развития грануляционной ткани и заживления ожоговых ран с последующей полной эпителизацией раневой поверхности. БЦЖ, по-видимому, влияет на процессы пролиферации и трансформации клеток в иммунокомпетентной ткани и тем самым увеличивает пул прекоммитированных иммуноцитов, в силу чего чрезмерная и многообразная антигенная агрессия приводит не к развитию приобретенного иммунодефицита, а способствует продукции клеточных и гуморальных антител нужной специфичности, а также различных медиаторов замедленной гиперчувствительности.

Из вышесказанного следует, что повышение пролиферативной и функциональной активности ретикуло-лимфоцитарной системы с помощью экзогенного иммуностимулятора при индуцированных ожогах существенным образом меняет темпы развития ответной реакции макроорганизма и способствует быстрейшему заживлению ожоговых ран.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна МЗ Арм. ССР

Поступила 11/V 1977

Է. Ն. ՉՈԲԱՆՅԱՆ, Ն. Ռ. ԴԱՎԻԴՅԱՆ, Լ. Գ. ՍԵՎՈՒՆՑ, Վ. Ա. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

ՓՈՐՁԱՌԱԿԱՆ ԱՅՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԻՄՈՆՈՍԵՍԻՄՈՆԻՅԱՑԻՈՆ
ԲՅԺ—ԹԵՐԱՊԻԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքի նպատակը եղել է ուսումնասիրել իմունոկոմպենստ հյուսվածքում տեղի ունեցող ֆունկցիոնալ տեղաշարժերը և ըստ այնմ մշակել բուժման նոր մեթոդ՝ մաշկի այրվածքների ժամանակ:

Բջջային և հումորալ իմունիտետի ցուցանիշները միկրոբային և հյուսվածքային ծաղման հակածիսների նկատմամբ ուսումնասիրվել են Wistar ցեղի 95 առնետների մոտ: Կենդանիներից 80-ի մոտ առաջացվել է մաշկի այրվածք, որից 40-ին շերմային տրավմայից անմիջապես առաջ ներարկվել է ԲՅԺ վակցինա:

Փորձի արդյունքները ցույց են տվել, որ այրվածքի առաջացման սկզբնական օրերում առավելապես ճնշվում է իմունիտետի բջջային օղակը: Իմունոստիմուլյացիայի հետևանքով կարճ ժամանակամիջոցում վերականգնվում է

խմուն պատասխանի լիարժեքությունը՝ նկատվում է միկրոբային և մաշկային հակաժինների նկատմամբ գերզգայնության զարգացում, որն ապահովում է ալրվածքի բարորակ ընթացքը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Берман В. М., Славская Е. М. ЖМЭИ, 1958, 8, стр. 8.
2. Виноградова О. И., Логинов Л. П., Ступина З. Н. Хирургия, 1969, 10, 36.
3. Вишневский А. А., Шрайбер М. И. В кн.: Ожоговая болезнь. Киев, 1966, стр. 12.
4. Мкртчян В. А., Закарян С. А., Чобанян Э. Н. Ж. эксперим. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1974, 3, стр. 11.
5. Попова В. А. Клинич. хирургия, 1964, 9, стр. 67.
6. Федоров Н. А. В кн.: Вопросы иммунопатологии. М., 1963, стр. 31.
7. Фрадкина В. А. Аллергодиагностика in vitro. М., 1975.
8. Гогофф С., Лолекха С., Дрей Ш. В кн.: Методы изучения in vitro клеточного иммунитета. М., 1974 стр. 89.
9. Taubler J. H. J. Immunol., 1968, 101, 3, 546.