

УДК 615.33+615.37

С. Ш. САКАНЯН

ХАРАКТЕР ВЫРАБОТКИ ЭНДОГЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО АНТИТЕЛОГЕНЕЗА ПРИ ВВЕДЕНИИ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА ВНУТРЬ И ВНУТРИМЫШЕЧНО

В опытах на кроликах показано, что бензилпенициллин при даче внутрь, особенно в малой дозе (5 тыс. ед.), угнетает, а при внутримышечном введении (5 и 50 тыс. ед.) стимулирует выработку эндогенных ингибиторов антителогенеза (ЭИА). Доказано, что при внутреннем применении угнетающее влияние бензилпенициллина на ЭИА не зависит от его противомикробного свойства.

В одном из наших исследований [4] установлено, что бензилпенициллин как при внутримышечном, так и особенно при внутреннем 10-дневном применении в малой дозе (5 тыс. ед.) стимулирует, а в большой (50 тыс. ед.) угнетает у кроликов выработку поствакцинальных антител против бруцеллеза. Если учесть, что пенициллин при даче внутрь теряет противомикробное свойство, то нетрудно признать отсутствие сопряженной зависимости между противомикробной и иммунофармакологической активностью пенициллина. Независимость этих двух свойств бензилпенициллина подтверждается и в настоящем исследовании, результаты которого показывают различие в характере влияния внутреннего и внутримышечного введения бензилпенициллина на другой показатель иммунитета—биосинтез эндогенных ингибиторов антителогенеза.

Давно известный факт о тормозящем влиянии иммунных сывороток на поствакцинальный антителогенез некоторые авторы [1—3, 5, 6] объясняют угнетающим влиянием высокого титра антител на собственную продукцию. Нами еще в 1972 г. показано, что в организме при иммунизации наряду с выработкой антител образуются особые вещества, которые накапливаются в иммунных сыворотках и обуславливают их антителогенезингибирующее свойство [4]. Эти вещества мы назвали эндогенными ингибиторами антителогенеза (ЭИА). Своим тормозным действием ЭИА регламентируют интенсивность и продолжительность выработки антител на вакцину, предотвращая тем самым возможность истощения белкового запаса организма, могущего привести его к гибели. Отсюда следует, что ЭИА являются особой формой гуморальной защитной реакции организма на действие антигена и одним из механизмов саморегуляции антителогенеза.

Опыты проведены на половозрелых кроликах породы шиншилла весом не менее 2 кг, разделенных на группы по 5—6 в каждой. Для иммунизации кроликам подкожно вводили вакцину против бруцеллеза из штамма 19 в дозе 2,5 млрд микробных тел, а в качестве ЭИА внутривенно применяли иммунную сыворотку в дозе 1 мл/кг веса животного.

Кролики предварительно были разделены на 5 групп доноров и 5 групп реципиентов. Кролики-доноры I и II групп со дня их иммунизации в течение 10 дней (по одному разу в день) получали внутрь, а кролики III и IV групп внутримышечно бензилпенициллин в дозах 5 и 50 тыс. ед. соответственно. Кролики-доноры V группы получали только вакцину. Спустя 30 дней после начала вакцинации от первых 4 групп кроликов по группам получали опытные иммунные сыворотки (ОИС), а от кроликов V группы—контрольную иммунную сыворотку (КИС). Затем эти сыворотки параллельно с вакциной вводили отдельным группам кроликов-реципиентов и через 5, 10, 20 и 30 дней определяли у них титр антител по реакциям агглютинации (РА) и связывания комплемента (РСК). Одновременно соблюдали контроль на антигенную активность вакцины и на нативную (неиммунную) сыворотку.

Результаты

Рассмотрение данных сводной таблицы показывает, что КИС, как и следовало ожидать, достоверно угнетает, а нативная сыворотка не оказывает существенного влияния на поствакцинальный антителогенез. Угнетающее действие КИС выражается, с одной стороны, в удлинении индуктивной фазы антителогенеза, вследствие чего антитела появляются в крови на 10-й день иммунизации вместо 5-го дня, а с другой стороны, в торможении интенсивности их выработки и снижении титра агглютининов (РА) и комплементсвязывающих антител.

Судя по другим данным той же таблицы, ОИС кроликов-доноров, получавших вместе с вакциной пенициллин внутрь в дозе 5 и 50 тыс. ед., поствакцинальный антителогенез угнетают слабее, т. е. меньше содержат ЭИА, чем КИС. В самом деле, в этих опытах антитела, особенно агглютинины, появляются на 5 дней раньше, чем в опытах с применением КИС. Однако слабое антителогенезугнетающее влияние ОИС ограничивается первой декадой иммунизации. Причем ОИС кроликов-доноров, получавших внутрь малую дозу пенициллина (5 тыс. ед.), антителогенез угнетают гораздо слабее, чем ОИС кроликов-доноров, получавших большую дозу (50 тыс. ед.) этого препарата. Иными словами, пенициллин при даче внутрь в малой дозе более интенсивно угнетает выработку ЭИА, чем в большой дозе. По-видимому, этим объясняется стимулирующее влияние дозы пенициллина при первичной иммунизации кроликов.

Влияние пенициллина, введенного внутрь и внутримышечно, на выработку
эндогенных ингибиторов антителогенеза

Условия опыта	Реакция	Дни исследования титра антител								
		5-й	Р	10-й	Р	20-й	Р	30-й	Р	
Контроль на вакцину	РА	1:320		1:355		1:145		1:106		
	РСК	1:33		1:89		1:40		1:16		
Нативная сыворотка + вакцина	РА	1:267	>	1:320	>	1:800	<	1:256	<	
	РСК	1:46	<	1:80	>	1:133	<	1:35	<	
Вакцина + ОИС кроликов-доно- ров, получава- вших пеницил- лин внутрь в дозе	5 тыс. ед.	РА	1:229	<	1:67	<	1:67	<	1:128	>
		РСК	1:8	<	1:8	<	1:14	<	1:20	>
		РА	1:89	<	1:80	<	1:64	<	1:53	<
		РСК	1:8	<	1:20	<	1:20	<	1:8	<
Контроль на вакцину	РА	1:915		1:710		1:530		1:256		
	РСК	1:25		1:40		1:60		1:26		
Контрольная иммунная сыворотка + вакцина	РА	1:0	<	1:32	<	1:106	<	1:183	<	
	РСК	1:0	<	1:10	<	1:16	<	1:16	<	
Вакцина + ОИС кроликов-доно- ров, получава- вших пенициллин внутримышечно в дозах	5 тыс. ед.	РА	1:0	<	1:23	<	1:45	<	1:91	<
		РСК	1:0	<	1:6	<	1:10	<	1:12	<
	50 тыс. ед.	РА	1:0	<	1:20	<	1:23	<	1:52	<
		РСК	1:0	<	1:6	<	1:10	<	1:8	<

Примечание. $P < 0,5$.

ОИС кроликов-доноров, обработанных внутримышечным введением как малой, так и особенно большой дозы пенициллина, наоборот, более сильно угнетают биосинтез специфических антител, чем КИС. Причем явление угнетения отмечается в течение всего опытного периода. Стало быть, в данном случае ОИС содержат ЭИА больше, чем КИС. Отсюда следует, что пенициллин при внутримышечном введении несколько стимулирует выработку ЭИА.

Таким образом, пенициллин при внутреннем применении, особенно в малой дозе, подавляет, а при внутримышечном введении независимо от величины дозы способствует образованию ЭИА.

Действие пенициллина на выработку ЭИА отличается также в зависимости от вида антител. По нашим данным, клетки, синтезирующие

ингибиторы агглютининообразования, к действию пенициллина проявляют более высокую реактивность, чем клетки, образующие ингибиторы комплементсвязывающих антител.

Приведенные факты вновь подтверждают ранее высказанное нами мнение о том, что противомикробная инаktivация задаваемого внутри пенициллина не лишает его иммунофармакологической активности вообще, а в данном случае в отношении биосинтеза эндогенных ингибиторов поствакцинального антителогенеза. Следовательно, нет коррелятивной связи между иммунофармакологической активностью бензилпенициллина и его противомикробным свойством. Это расхождение, по-видимому, объясняется тем, что на выработку специфических антител и их ингибиторов бензилпенициллин при внутреннем применении действует в виде продуктов собственного распада, имеющего место в пищеварительном тракте, а при внутримышечном введении—цельной молекулой.

Кафедра фармакологии Ереванского
зооветеринарного института

Поступила 12/XII 1977 г.

Ս. Շ. ՍԱԲԱՆՅԱՆ

**ՀԵՏՎԱԿՑԻՆԱՅԻՆ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆԱԴՈՅԱՑՄԱՆ ԷՆԴՈԳԵՆ
ԱՐԳԵԼԿԻՆԻՑՆԵՐԻ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԲՆՈՒՅԹԸ ԲԵՆԶԻԼՊԵՆԻՑԻԼԻՆԻ
ՆԵՐՔԻՆ ԵՎ ՆԵՐՄԱՆԱՅԻՆ ԳՈՐԾԱՄՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ**

Հստ մեր տվյալների, հակամարմինագոյացման էնդոգեն արգելակիչները (ՀէԱ) օրգանիզմում առաջանում են իմունացման ընթացքում և կուտակվում են արյան շիճուկի մեջ: Դրանով է բացատրվում դոնորի իմուն-շիճուկների ընկճող ազդեցությունը ռեցիպիենտի հետվակցինային հակամարմինների բիոսինթեզի վրա:

Մեր փորձերը ցույց են տվել, որ ճագարների մոտ բերանի միջոցով տրված բենզիլպենիցիլինը, հատկապես փոքր դոզաներով (5 հազ. ԱՄ), ընկճում է, իսկ ներմկանային եղանակով մուծելիս, ընդհակառակը, որոշ չափով խթանում է ՀէԱ-ի առաջացումը և բարձրացնում է նրանց պարունակությունը իմունացված կենդանիների արյան շիճուկի մեջ:

Հայտնի է, որ բերանի միջոցով տրված բենզիլպենիցիլինը ստամոքսում կորցնում է իր հակամիկրոբային հատկությունը, բայց, ինչպես նշվեց, չի կորցնում իր ազդեցությունը ՀէԱ-ի գոյացման վրա: Հետևապես, բենզիլպենիցիլինի իմունոֆարմակոլոգիական ակտիվությունը կախված չէ նրա հակամիկրոբային հատկությունից:

S. SH. SAKANYAN

**EFFECT OF BENZYL PENICILLIN ADMINISTRATION—BOTH
PER OS AND INTRAMUSCULAR ON THE FORMATION OF
ENDOGENOUS INHIBITORS OF POSTVACCINAL ANTIBODIES**

Experiments on rabbits revealed that while the per os induction of small doses of benzylpenicillin (5.000 un.) depressed the formation of

endogenous inhibitors of postvaccinal antibodies, its intramuscular administration (5—50.000 un.) brought about an opposite effect.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коршунов В. М., Пинегин Б. В. ЖМЭИ, 1974, 10, стр. 12.
2. Ковалев И. Е., Ионов И. Д., Буркин А. А. ЖМЭИ, 1974, 10, 38.
3. Левинсон В. М., Чернохвостова Е. В. ЖМЭИ, 1967, 4, 1, стр. 30.
4. Саканян С. Ш. Биол. ж. Армении, 1972, 24, 10, стр. 19.
5. Скрябин А. С. ЖМЭИ, 1973, 9, стр. 71.
6. Чалый Г. А., Пехлецкая А. Ф., Прокопенко Л. Г. ЖМЭИ, 1971, 8, стр. 41.