

УДК 617—001.17:615.36

В. А. МКРТЧЯН, Н. Р. ДАВИДЯН, Э. Н. ЧОБАНЯН, В. И. ОГАНЕСЯН,  
Л. Г. СЕВУНЦ, Э. А. ШАМИРЯН, Р. Г. РАФАЕЛЯН

## ПОЛИПЕПТИДНЫЙ ЭКСТРАКТ ТИМУСА В ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

У крыс с индуцированными термическими ожогами изучена функциональная активность элементов системы клеточного иммунитета при помощи реакций торможения миграции и агрегации макрофагов, кожных проб и клеточного переноса. Выяснено, что при ожогах развивается транзиторное индуцированное состояние. Лечение таких животных АЛС сопровождается более глубокими нарушениями функциональной активности Т-лимфоцитов. В противоположность этому иммунотерапия полипептидным экстрактом тимуса приводит к быстрому восстановлению функции Т-клеток и улучшает течение и исход термических ожогов.

Термические ожоги представляют одну из наиболее актуальных проблем современной экспериментальной и клинической медицины. Постоянно растущий в мирное время удельный вес ожогов в общей структуре травматизма, высокий процент инвалидности и летальность делают проблему ожоговой патологии одной из важных в травматологии мирного времени.

В связи с этим за последние годы комбустиологи стали уделять большое внимание изучению механизмов нарушения антиинфекционной резистентности организма после термической травмы и поискам иммунологических подходов в борьбе с ожоговой инфекцией. Интенсивно разрабатываются методы активной и пассивной иммунотерапии для борьбы с основными возбудителями ожоговой инфекции. В то же время остаются наименее изученными вопросы, связанные с влиянием ожоговой травмы на клеточный иммунитет и поиски средств стимулирования защитных сил организма с помощью иммунокомпетентных клеток и органов и гормонов тимуса.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью изучить состояние клеточного иммунитета у обожженных животных, выяснить влияние иммунодепрессии АЛС на резистентность организма обожженных крыс и дать сравнительную оценку различным методам адаптивной иммунотерапии (введение экстракта тимуса и иммунных лимфоцитов).

### Материал и методика

Опыты проводились на 225 белых крысах Вистар. На 90 интактных животных осуществлялась реакция клеточного переноса, у остальных

120 вызывался ожог пламенем по методу Н. И. Кочетыгова [1], а 15 интактных животных служили контролем для получения исходных показателей клеточного иммунитета.

В зависимости от характера воздействия животных разделили на несколько групп: 30 обожженных крыс составляли первую—контрольную группу; 30 животных II группы после нанесения ожога вводили АЛС; крысам III и IV групп (по 30) с целью стимуляции иммуногенеза вводили оспенную вакцину и полипептидный экстракт аллогенного тимуса.

Полипептидный экстракт тимуса, полученный по методу, описанному Шт. Милку и И. Потоп [3], вводили внутримышечно в день нанесения ожога из расчета 0,5—1,6 мг/мл по белку (всего производили 2—3 инъекции с 2—3-дневным интервалом между ними).

Официальную оспенную вакцину в дозе 0,1 мл вводили в подушечки лапок однократно, а АЛС в объеме 2 мл—внутрибрюшинно в день индукции ожога.

Применялись следующие методы исследования: реакция торможения миграции макрофагов по Дж. Дэвид с соавторами [2]; кожные пробы [4] и клеточный перенос.

Иммунологические исследования проводили через 10 и 30 дней после нанесения термической травмы. В качестве антигенов употреблялись стафилококковый аллерген и экстракт обожженной кожи.

### Результаты и обсуждение

Исходные данные индекса миграции (ИМ) у интактной группы крыс колебались в пределах 0,9—1,1, что нами рассматривалось как отрицательный результат.

Данные остальных групп животных представлены в табл. 1, из которой видно, что при нанесении термической травмы лимфоциты большинства обожженных крыс к 10-му дню опыта еще не в состоянии синтезировать фактор, тормозящий миграцию макрофагов (ФТМ). Так, из 15 обожженных крыс лишь у 4 выявлен положительный ответ. Через 30 дней после индукции ожога у 30% животных наблюдается положительный ответ к обоим антигенам, что свидетельствует о заметной активации функции иммунокомпетентных клеток.

Введение АЛС сопровождается увеличением частоты отрицательных результатов независимо от срока исследования.

При лечении крыс оспенной вакциной наблюдается некоторое оживление функциональной активности лимфоцитов ( $P > 0,05$  по сравнению с контрольной и группой крыс, получивших АЛС).

Совершенно иная картина наблюдается в группе обожженных, получивших полипептидный экстракт тимуса. Здесь уже к 10-му дню опыта резко повышается число положительных результатов как в ответ на стафилококковый аллерген (у 8 из 15 крыс); так и ожоговый антиген (у 12 из 15 крыс). Высокий уровень реагирования лимфоцитов к данным рестимуляторам наблюдается и к 30-му дню после постановки опыта.

Таблица 1

## Реакция торможения миграции макрофагов в эксперименте

Группы животных	Через 10 дней					Через 30 дней				
	число животных	стафилококковый аллерген		ожоговый антиген		число животных	стафилококковый аллерген		ожоговый антиген	
		число положительных ответов	P	число положительных ответов	P		число положительных ответов	P	число положительных ответов	P
Лечение ожога оспенной вакциной	15	3		4		15	4		6	
Лечение ожога ЛЭС	15	1	>0,05	1	>0,05	15	2	>0,05	4	>0,05
Ожог пламенем	15	1		3		15	4		4	
Лечение ожога экстрактом тимуса	15	8	<0,01	12	<0,01	15	11	<0,01	12	<0,01

Примечание. По  $\phi$ -критерию Фишера.

Таблица 2

## Кожно-лапочные пробы в различных группах подопытных животных

Группа животных	Через 10 дней				Через 30 дней			
	число крыс	исходные показатели толщины лапок	стафилококковый аллерген	ожоговый антиген	число крыс	исходные показатели толщины лапок	стафилококковый аллерген	ожоговый антиген
Ожог пламенем Р	15	$0,42 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$ $\geq 0,05$	$0,45 \pm 0,01$ $\geq 0,05$	15	$0,41 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,03$ $\geq 0,05$	$0,44 \pm 0,02$ $\geq 0,05$
Лечение ожога АЛС Р	15	$0,43 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$ $\geq 0,05$	$0,43 \pm 0,04$ $\geq 0,05$	15	$0,42 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02$ $\geq 0,05$	$0,44 \pm 0,01$ $\geq 0,05$
Лечение ожога оспенной вакциной Р	15	$0,40 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$ $\geq 0,05$	$0,43 \pm 0,03$ $\geq 0,05$	15	$0,40 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,03$ $\geq 0,05$	$0,46 \pm 0,02$ $\geq 0,05$
Лечение ожога экстрактом тимуса Р	15	$0,40 \pm 0,01$	$0,46 \pm 0,01$ $< 0,01$	$0,49 \pm 0,02$ $< 0,01$	15	$0,39 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$ $< 0,01$	$0,48 \pm 0,02$ $< 0,01$
Р <sub>1</sub>		$\geq 0,05$	$\geq 0,05$			$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	
Р <sub>2</sub>		$\geq 0,05$	$\geq 0,05$			$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	
Р <sub>3</sub>		$\geq 0,05$	$\geq 0,05$			$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	
Р <sub>4</sub>		$< 0,01$	$< 0,01$			$< 0,01$	$< 0,01$	

Примечание. Р<sub>1</sub>, 2, 3, 4—между исходными показателями и результатами, полученными после кожного тестирования с антигеном в соответствующих группах подопытных животных.

антигена у четырех крыс. Сочетание термической травмы с инъекцией АЛС сопровождается снижением способности клеток к пассивному переносу гиперчувствительности как к 10-му, так и к 30-му дням опыта. В указанные сроки между числами положительного ответа, полученными у изученных двух групп животных, разница статистически достоверна ( $P < 0,01$ , если употребляется ожоговый антиген). Статистически значима разница при кожном тестировании стафилококковым аллергеном, выявляемая только к 30-му дню эксперимента.

Таблица 3

Клеточный перенос повышенной чувствительности

Группа животных— доноров лимфоцитов	Число исследований в каждом сроке	Число положительных ответов через 15 дней		Число положительных ответов через 30 дней	
		стафило- кокковый аллерген	ожоговый антиген	стафило- кокковый аллерген	ожоговый антиген
Ожог пламенем	15	2	4	3	4
Лечение АЛС	15	1	1	0	1
Лечение экстрактом тимуса	15	7	12	4	11
$P_1^*$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$P_2$		$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$	$<0,01$

Примечание.  $P_1^*$ —между числом положительных результатов после кожного тестирования в группе нелеченых и получивших АЛС животных;  $P_2$ —между аналогичными данными нелеченых и получивших экстракт тимуса крыс по  $\phi$ -критерию Фишера.

Иная картина наблюдается в группе животных, получивших экстракт тимуса. По сравнению с числом положительных ответов контрольных групп исследований показатели реакции клеточного переноса у этих крыс к ожоговому антигену заметно выше ( $P < 0,01$ ). Только при кожном тестировании стафилококковым аллергеном не обнаруживается статистически достоверной разницы.

Итак, согласно полученным данным, ожог пламенем приводит к снижению способности лимфоцитов к реакции клеточного переноса. Это снижение особенно наглядно в группе крыс, получивших АЛС. В противоположность этому введение экстракта тимуса сопровождается повышением иммунологической реактивности крыс и увеличением частоты случаев положительного ответа при пассивном переносе повышенной чувствительности.

Таким образом, как видно из вышепредставленных данных, при индукции термической травмы у обожженных крыс формируется иммунодефицитное состояние, затрагивающее в основном клеточное звено системы иммунитета.

Лечение обожженных крыс АЛС приводит к развитию глубокого иммунодефицита, что оказывает отрицательное влияние на течение и исход термической травмы.

В противоположность этому лечение подопытных животных аллогенным полипептидным экстрактом тимуса способствует быстрому преодолению иммунодефицитного состояния и восстановлению функциональной активности тимусзависимых лимфоцитов.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна

Поступила 16/XI 1979 г.

Վ. Ա. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ն. Ռ. ԴԱՎԻԴՅԱՆ, Է. Ն. ՉՈԲԱՆՅԱՆ,  
Վ. Ի. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Գ. ՍԵՎՈՒՆՅ, Է. Ա. ՇԱՄԻՐՅԱՆ,  
Ռ. Գ. ՌԱՖԱԵԼՅԱՆ

### ՁԵՐՄԱՅԻՆ ԱՅՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԲՈՒԺՈՒՄԸ ՓՈՐՁՈՒՄ ԹԻՄՈՒՍԻ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԿԱՅԻՆ ԷՔՍՏՐԱԿՏՈՎ

Առնետների մոտ առաջացվել է ջերմային այրվածք, որը բուժվել է տարբեր միջոցներով՝ հակալիմֆոցիտար շիճուկով, ծաղկի վակցինայով և ուրցազեղծի պոլիպեպտիդային էքստրակտով: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ջերմային այրվածքների ժամանակ զարգանում է իմունոդեֆիցիտ վիճակ, որը առավելապես խորն է լինում տրավմայի սկզբնական օրերում: Այդ վիճակը ծանրանում է հատկապես այն խմբի կենդանիների մոտ, որոնք ստանում են հակալիմֆոցիտային շիճուկ:

Այլ պատկեր է ստացվում, երբ բուժումը կատարվում է ծաղկի վակցինայի և հատկապես թիմուսային էքստրակտի միջոցով:

V. A. MKRTCHIAN, N. R. DAVIDIAN, E. N. CHOBANIAN, V. I. HOVHANESSIAN,  
L. G. SEVUNTS, E. A. SHAMIRIAN, R. G. RAFAELIAN

### THIMUS POLYPEPTIDE EXTRACT IN THE TREATMENT OF THERMIC BURNS IN THE EXPERIMENT

In rats with induced thermic burns it has been studied the activity of the elements of the cell immunity system by the reaction of inhibition of migration and aggregation of macrophages of skin samples and cell transference. It is revealed that in burns there develops transitory induced condition. The treatment of these animals with ALS is accompanied by deeper disturbances of T-lymphocytes functional activity, while the immunotherapy with thimus polypeptide extract brings to the quick restoration of T-cells function and improves the course and the outcome of thermic burns.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь. Л., 1973.
2. Дэвид Дж., Дэвид Р. В кн.: Методы изучения in vitro клеточного иммунитета. М., 1974, стр. 29.
3. Милку Шт., Погон И. Фармакодинамика вырабатываемых тимусом сходно-гормональных веществ. Бухарест, 1977.
4. Taubler J. H. J. Immunol., 1968, 3, стр. 546.