Ученые записки ВВИ. - Минск, 1970. - Т. 23

О влиянии тетрациклина на иммунобиологические реакции у животных при повторном заражении паратифом

В. Д. ЧЕРНИГОВ

Механизм действия антибиотиков на иммуногенез при различных инфекционных заболеваниях у животных изучен недостаточно. В настоящее время большинство исследователей считают, что антибиотики, применяемые в начальной стадии инфекционного процесса до заражения или в первые 1—2 дня после заражения, отрицательно влияют на формирование иммунитета. Некоторые авторы (Х. Х. Планельес, А. М. Харитонова, 1960 и др.) полагают, что снижение иммунологической реактивности происходит вследствие уменьшения антигенного раздражения в результате губительного действия антибиотиков на возбудителя инфекции. Для компенсации антигенного раздражения многие исследователи применяли антибиотики в сочетании с вакцинами. В. М. Новиков, В. А. Фортушный, В. Д. Шуляк (1962) сообщают о том, что в их опытах иммунитет против паратифа был более выраженным у поросят, которых лечили окситетрациклином в сочетании с вакциной, чем у животных, леченных только антибиотиком. Аналогичные результаты были получены И. В. Шлыгиным (1966) при лечении экспериментально зараженных паратифом поросят хлортетрациклином и мицерином в сочетании с вакциной. О положительных результатах лечения антибиотиками в сочетании с вакцинами при различных инфекциях сообщают также Е. Д. Журавлева и Ю. П. Горчакова, 1959; К. В. Бунин, 1957; Н. Г. Кекчеева и И. Н. Кокорин, 1956 и другие. При этом высказывается предположение, что вакцина, введенная одновременно с антибиотиками, активизирует защитные свойства организма. Однако недостаточно изучен вопрос об изменениях реактивности организма при повторном введении антигена в

период применения антибиотиков, хотя это имеет теоретическое и практическое значение.

Мы провели ряд исследований по изучению влияния повторного введения антигена на инфекционный процесс и на иммунобиологические реакции организма кроликов в период применения тетрациклина с целью лечения и профилактики экспериментальной паратифозной инфекции. Под опыт было взято 19 кроликов, которые были разделены на 5 групп по 3—5 животных в каждой группе.

Кроликам первой, второй и третьей групп вводили тетрациклин с профилактической целью за сутки до заражения и в течение 14 дней после заражения. Через 7 дней после заражения кроликам первой группы инъецировали повторно культуру возбудителя паратифа подкожно в дозе 0,5 *мл;* кроликам второй группы повторно вводили культуру внутривенно в дозе 0,2 *мл*; кроликов третьей группы повторно не заражали.

Кроликов четвертой и пятой групп начали лечить тетрациклином через 4 дня после заражения при наличии клинических признаков заболевания. Вводили антибиотик в течение 14 дней независимо от общего состояния животных. Кроликам четвертой группы повторно вводили культуру возбудителя после полного клинического выздоровления (через 14 дней после заражения) в период применения антибиотика (на 9-й день лечения) подкожно в дозе 0,5 *мл*, кроликам пятой группы повторно вводили культуру внутривенно в дозе 0,2 *мл*.

Заражали всех опытных животных смывом агаровой культуры паратифа свиней, содержащей 2 млрд. микробных клеток в 1 *мл*. Культуру вводили всем кроликам первый раз подкожно в дозе 0,5 *мл*, второй раз — внутривенно и подкожно. Тетрациклин всем кроликам инъецировали внутримышечно 2 раза в сутки в течение 14 дней в дозе 20 000 ЕД на 1 *кг* веса. За опытными животными вели клиническое наблюдение в течение 21—28 дней после первого заражения и проводили гематологические исследования, ставили РА, определяли общий белок и белковые фракции сыворотки крови. Кроме того, часть кроликов из каждой группы периодически убивали для бактериологических исследований. При этом делали посевы на питательные среды из крови сердца, селезенки, печени и костного мозга. Исследовали динамику развития инфекционного процесса в следующие

сроки: у кроликов первой, второй и третьей групп первое исследование проводили до опыта, второе — через 7 дней после заражения, третье — через 7 дней после повторного введения антигена и четвертое — через 7 дней после прекращения дачи антибиотика (через 21 день после первого и через 14 дней после второго введения культуры возбудителя). Кроликов четвертой и пятой групп впервые исследовали до опыта; вторично — через 7 дней после заражения; в третий раз — через 9 дней лечения антибиотиком; в четвертый — через 7 дней после повторного введения антигена и в пятый раз — через 7 дней после того, как прекратили применение тетрациклина (через 28 дней после первого заражения).

При клиническом наблюдении за опытными животными установлено следующее.

У кроликов первой, второй и третьей групп клинических признаков заболевания не было в течение всего периода наблюдения. При бактериологическом исследовании материала от убитых кроликов этих групп через 6 дней после заражения возбудителя паратифа не выделено. При исследовании материала от убитых кроликов первой и третьей групп через 4 дня после второго введения антигена возбудитель паратифа не выделен, а из печени и селезенки кроликов второй группы выделена чистая культура возбудителя. При исследовании материала от кроликов через 7 дней после прекращения введения тетрациклина возбудитель паратифа выделен из селезенки кроликов первой группы, а также из селезенки, печени и костного мозга кроликов второй группы. От кроликов третьей группы возбудитель паратифа не выделялся.

У кроликов четвертой и пятой групп клинические признаки заболевания начали проявляться на 3—4-й день после заражения. Тетрациклин им начали вводить через 4 дня после заражения, когда заболевание у них протекало в тяжелой форме. Часть кроликов из этих групп пало, а у остальных на 5-й день лечения наступило клиническое выздоровление. При исследовании материала от кроликов четвертой группы, убитых через 4 дня после повторного введения антигена, выделен возбудитель паратифа из селезенки и костного мозга. При исследовании через 14 дней после повторного введения антигена (через 7 дней после прекращения лечения) от кроликов четвертой группы выделен возбудитель паратифа

только из селезенки, а от кроликов пятой группы -- из селезенки и печени.

Результаты гематологических исследований, РА, содержание общего белка и белковых фракций сыворотки крови представлены в таблице. Из таблицы видно, что гематологические показатели изменяются одинаково у кроликов первой, второй и третьей групп через 7 и 14 дней после заражения. При этом увеличивалось общее количество лейкоцитов за счет псевдоэозинофилов и наблюдалось ускоренное РОЭ. Остальные показатели существенно не изменялись. Через 7 дней после окончания применения тетрациклина эти показатели приближались к исходным.

У кроликов четвертой и пятой групп через 7 дней после заражения увеличивается общее количество лейкоцитов за счет лимфоцитов. Через 14 и 7 дней после лечения общее количество лейкоцитов сокращается, но количество псевдоэозинофилов увеличивается за счет сокращения лимфоцитов. Через 7 дней после прекращения лечения гематологические показатели также приближаются к исходным.

Содержание белка сыворотки крови кроликов всех групп не изменялось. Соотношение же альбуминов и глобулинов колебалось значительно в течение развития инфекционного процесса. Эти изменения одинаково протекали у кроликов первой, второй и третьей групп. При этом количество глобулинов увеличивалось при соответствующем снижении альбуминов через 7 и 14 дней после первичного заражения, и через 7 дней после прекращения дачи антибиотика количество глобулинов оставалось незначительно выше (2—7 *г*%) по сравнению с исходными показателями. Глобулиновые фракции белка сыворотки крови кроликов этих групп также изменялись. Через 7 и 14 дней после первичного заражения увеличивалось количество альфа- и бета-глобулинов, а через 7 дней после прекращения дачи тетрациклина показатели альфа- и бета-глобулинов были несколько выше (2—7 *г*%) исходных показателей. Количество гамма-глобулинов в сыворотке крови кроликов первой, второй и третьей групп не увеличивалось в указанные сроки исследования, а в отдельных случаях сокращалось. Показатели гамма-глобулинов через 7 дней после прекращения дачи антибиотика (через 21 день после первичного заражения) были такие же, как исходные, а в отдельных случа-

Таблица

Показатели иммунобиологических реакций у кроликов, которым вводили тетрациклин с профилактической и лечебной целью при повторном заражении паратифом

Показатели	Первая группа				Вторая группа				Третья группа		
	Исследования										
	1-е	2-е	3-е	4-е	1-е	2-е	3-е	4-е	1-е	2-е	3-е
РА в титре 1 на	—	80—80	1280—2560	640—2560	—	80—80	5120—5120	5120—5120	—	80—640	160—320
Общий белок, *г*%	5,52	5,42	5,49	5,60	5,53	5,19	5,57	5,57	5,76	4,69	5,47
Альбумины, %	50,43	31,84	37,48	43,95	44,77	36,42	32,47	42,86	47,26	33,13	35,79
Глобулины всего, %	49,57	68,16	61,42	56,10	55,23	63,58	67,53	57,14	52,74	66,87	64,31
Из них альфа, %	15,00	20,34	16,99	16,30	14,41	19,97	22,08	18,52	16,47	19,59	21,29
бета, %	9,73	25,37	21,89	16,98	14,01	23,78	22,94	17,47	15,38	26,35	20,50
гамма, %	25,37	22,45	23,50	22,82	26,85	19,87	22,51	21,15	20,91	20,93	22,52
Эритроциты, млн.	4,847	4,26	5,07	4,97	5,020	4,675	4,13	5,6	4,765	4,395	4,455
Лейкоциты, тыс.	7350	11984	18300	6900	7530	16200	15300	9400	9387	16200	14650
Гематологические показатели. Лейкоформула: Базофилы, %	3,00	1,67	—	0,5	1,00	2,00	2,00	7,00	3,75	1,25	2,50
Эозинофилы, %	0,33	0,33	—	0,5	2,00	1,50	—	—	1,0	0,25	0,5
Псевдоэозинофилы: юные, %	0,33	—	0,5	0,5	1,0	1,0	—	1,0	—	—	—
сегментоядер., %	27,00	34,33	36,00	22,50	24,0	35,0	48,0	16,0	15,0	31,25	26,0
палочкоядерн., %	12,00	22,67	38,00	32,00	16,00	19,0	29,0	40,0	7,50	17,00	28,0
Лимфоциты, %	56,40	40,68	25,50	44,50	55,0	41,5	21,0	25,0	72,5	49,5	43,00
Моноциты, %	—	0,33	—	—	1,0	—	—	1,0	0,25	0,25	—
Гемоглобин, ЕД Сали	60	58,4	59,00	62,50	60,5	63,5	65,0	70,0	61,0	60,0	66,5
РОЭ, *мм/час*	1,0	6,33	2,00	1,0	1,5	4,00	1,00	5,00	1,25	6,75	2,0

Продолжение таблицы

Показатели	Третья группа	Четвертая группа					Пятая группа				
	Исследования										
	4-е	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е
РА в титре 1 на	320—320	—	1280—1280	320—1280	320—1280	1280	—	1280	1280	5120	5120
Общий белок, *г*%	5,55	5,41	5,12	5,99	5,84	5,09	6,18	5,42	5,68	6,07	5,09
Альбумины, %	42,53	47,67	30,0	33,66	34,70	29,49	49,05	32,72	35,94	40,57	36,51
Глобулины всего, %	57,47	52,33	70,00	69,34	65,30	76,51	50,95	67,28	64,06	59,43	63,49
Из них альфа, %	18,52	11,14	20,95	17,05	15,43	14,55	11,47	19,14	15,21	16,51	8,0
бета, %	18,25	17,71	22,07	25,16	19,77	29,0	12,74	20,99	23,96	16,98	22,15
гамма, %	20,22	23,48	26,97	27,13	30,10	32,6	26,75	27,15	24,96	25,94	33,34
Эритроциты, млн.	4,455	4,98	4,19	4,25	6,12	5,42	4,13	2,84	4,28	4,44	4,54
Лейкоциты, тыс.	7475	12400	17850	14075	13900	13050	10850	15700	19500	21600	9050
Гематологические показатели. Лейкоформула. Базофилы, %	2,50	2,0	1,0	1,5	5,0	2,0	4,0	3,0	2,0	2,0	5,0
Эозинофилы, %	3,0	1,5	2,0	—	1,0	—	—	—	—	1,0	2,0
Псевдоэозинофилы: юные, %	—	—	—	1,0	—	—	1,0	2,0	2,0	1,0	1,0
сегментоядерн., %	26,50	18,00	10,0	24,0	32,0	21,0	17,0	4,0	20,0	21,0	14,0
палочкоядерн., %	21,0	22,0	16,0	40,5	25,0	38,0	11,0	20,0	37,0	27,0	45,0
Лимфоциты, %	46,5	57,5	71,0	33,0	37,0	39,6	67,0	70,0	39,0	48,0	32,0
Моноциты, %	—	—	—	—	—	—	—	1,0	—	—	1,0
Гемоглобин, ЕД Сали	64,0	59,5	48,5	55,0	60	60	54,0	48,0	64,0	60,0	62,0
РОЭ, *мм/час*	1,0	1,5	10,0	3,0	5,0	2,0	1,0	6,0	1,0	5,0	3,0

Примечание. В таблице показаны результаты всех исследований, кроме РА, средние по каждой группе. Титр РА минимальный и максимальный по группе.

Ученые записки ВВИ. - Минск, 1970. - Т. 23

ях даже ниже. Изменения соотношений альбуминов и глобулинов в сыворотке крови кроликов четвертой и пятой групп были более резко выражены (на 12—24 *г*%) по сравнению с исходными показателями. Глобулиновые фракции белка сыворотки крови кроликов этих групп также изменялись. Увеличивалось количество альфа- и бета-глобулинов. Содержание гамма-глобулинов также увеличивалось, и через 7 дней после окончания лечения (через 28 дней после первичного заражения) показатели глобулинов были значительно (на 7—10 *г*%) выше исходных. При этом повторное введение антигена кроликам четвертой и пятой групп способствовало повышению общего количества глобулинов, особенно гамма-глобулинов.

Титр агглютининов в сыворотке крови кроликов, которым применяли тетрациклин с профилактической целью (первая, вторая и третья группы) был ниже, чем у кроликов, которым вводили этот антибиотик с лечебной целью. При повторном введении антигена подкожно и внутривенно отмечалось повышение титра агглютининов в сыворотке крови всех опытных животных. Наиболее высокие титры при этом были у кроликов, которым вводили повторно антиген внутривенно.

Анализ результатов проведенных нами исследований показывает, что тетрациклин, применяемый кроликам в дозе 20 000 ЕД на 1 *кг* веса за день до заражения и в течение 14 дней после заражения 2 раза в сутки, предохраняет их от клинического заболевания паратифом при экспериментальном заражении относительно большой дозой возбудителя. Однако у этих животных увеличивается общее количество лейкоцитов, наблюдается ускоренное РОЭ и происходят изменения в соотношении альбуминов и глобулинов. Это указывает на то, что при применении тетрациклина сохраняется реактивность организма на введенный антиген. Повторное заражение опытных животных подкожно и внутривенно в период применения тетрациклина также не вызывает клинического заболевания их. Показатели реактивности организма при этом (изменения количества лейкоцитов, РОЭ, соотношение альбуминов и глобулинов и др.) не претерпевают существенных изменений.

Применение тетрациклина в дозе 20 000 ЕД на 1 *кг* веса больных кроликов на четвертый день после заражения способствовало улучшению общего состояния и

привело к клиническому выздоровлению части животных. В период лечения наблюдалось некоторое снижение титра агглютининов в сыворотке крови. Повторное заражение кроликов паратифом в период лечения антибиотиком сопровождалось резким повышением реактивности организма и обострением инфекции. При этом резко изменялись соотношения альбуминов и глобулинов, а также повышался титр агглютининов в сыворотке крови.

На основании анализа данных литературы и собственных исследований мы считаем, что компенсировать антигенное раздражение путем применения вакцин при лечении инфекционных заболеваний антибиотиками более целесообразно после окончания курса лечения этими препаратами, а не в период применения их.

Изменение количества общего белка и белковых фракций сыворотки крови у здоровых и экспериментально зараженных паратифом свиней под влиянием олеандомицина

А. С. ВИЛЬЧИНСКАЯ

Олеандомицин — антибиотик, полученный впервые в 1954 г., относится к группе макролидов. Характерной особенностью олеандомицина является малая токсичность, хорошее всасывание, быстрое проникновение в печень, почки, легкие и другие органы. Применяется в практике в виде фосфата олеандомицина, представляет собой белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок, со слабым запахом, горького вкуса, хорошо растворим в воде. Олеандомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов. При сочетании с тетрациклином, пенициллином, стрептомицином