Про вплив гіпотермії на зміну опсоно-фагоцитарних реакцій крові у тварин після вакцинації і на здатність організму виробляти аглютиніни

В. І. Андрійченко

Як відомо, в сучасній медицині, зокрема при хірургічних операціях, в клініці інфекційних хвороб нерідко застосовують гіпотермічні втручання. Провадяться спроби з їх допомогою лікувати пухлини, деякі інтоксикації тощо. Проте теоретичне обгрунтування цих заходів не можна вважати цілком задовільними в зв'язку з недостатністю наших знань з багатьох питань, зокрема з питання про вплив гіпотермічних втручань на імунобіологічну реактивність організму.

В зв'язку з тим, що при оцінці імунобіологічної реактивності велике значення мають опсоно-фагоцитарні реакції крові, а також спроможність організму виробляти антитіла, зокрема аглютиніни, ми вирішили вивчити вплив гіпотермії на зміну цих імунобіологічних показників при вакцинації тварин.

Досліди були проведені на кроликах, морських свинках і білих мишах. Стан гіпотермії у піддослідних тварин викликали наркотизацією з допомогою ефіру і наступним обкладуванням льодом через клейонку. Тривалість перебування тварин в стані гіпотермії при ректальній температурі 20—21° С звичайно не перевищувала 2—4 год. Для вакцинації кроликів були використані суспензія живої культури Bact. prodigiosum, а також черевнотифозна вакцина. Кількість Bact. prodigiosum, яку вводили кроликам при вакцинації, дорівнювала 1 млрд. мікробних тіл в 1 *мл* суспензії, черевнотифозних паличок — 500 000 000 мікробних тіл в 1 *мл* вакцини. При вакцинації мишей застосовували суспензію живої та вбитої з допомогою нагрівання культури Bact. prodigiosum. Кількість мікроорганізмів, яку вводили при цьому, становила 100 000 000 тіл в 0,2 *мл* суспензії. При вакцинації кроликів мікробну культуру вводили внутрівенно (у вушну вену), при вакцинації мишей — у черевну порожнину.

Перед тим як почати досліди з вакцинацією тварин, ми вирішили перевірити вплив самої гіпотермії на опсоно-фагоцитарні реакції крові нормальних і імунних тварин, а також на наявні у них в крові титри нормальних та імунних аглютинінів. При цьому в дослідженнях на 43 кроликах і 14 морських свинках було встановлено, що опсоно-фагоцитарні показники та фагоцитарні числа у нормальних і імунних до Bact. prodigiosum тварин, а також титри імунних аглютинінів в крові у них не змінювались у порівнянні з початковими показниками як під час перебування їх у гіпотермічному стані, так і в постгіпотермічному періоді (безпосередньо після обігрівання тварин, а також через три доби після нього). Аналогічна закономірність була відзначена і в дослідах на 34 кроликах при визначенні в крові у них черевнотифозних аглютинінів (нормальних і імунних).

Встановивши вказані факти, ми почали вивчати вплив гіпотермії на зміну опсоно-фагоцитарних реакцій крові, а також на з'явлення і зростання титрів аглютинінів у ній при вакцинації тварин.

Переходячи до викладення результатів, здобутих у цих дослідах, ми вважаємо потрібним насамперед визначити, що після внутрівенного введення живої культури Bact. prodigiosum (1 млрд. мікробних тіл) кроликам, що перебувають у стані гіпотермії, в постгіпотермічному періоді (переважно на четверту-п'яту добу) спостерігалася загибель великої частини піддослідних тварин, яка здебільшого супроводжувалась значно вираженою бактеріємією (переважно за рахунок Bact. prodigiosum). При внутрівенному введенні такої ж кількості цих самих мікробів кроликам, що перебували в звичайному стані або після гіпотермії, у переважній більшості випадків істотних розладів у таких тварин не було.

Ураховуючи цей факт при розгляді результатів дослідів, проведених на 60 нормальних кроликах з метою вивчення впливу гіпотермії на зміну опсоно-фагоцитарних реакцій крові після вакцинації тварин, можна відзначити таке: якщо піддослідні тварини добре переносили вакцинацію і лишалися в живих, то опсоно-фагоцитарні показники і фагоцитарні числа у них в різні строки після вакцинації хоч і були в цілому нижчі, ніж у контрольних тварин, проте різниця ця була не дуже великою. Якщо ж піддослідні тварини гинули, то опсоно-фагоцитарні числа у них в різні строки після вакцинації здебільшого були значно нижчі, ніж у контрольних тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна опсоно-фагоцитарних показників (ОФП) і фагоцитарних чисел (ФЧ) у кроликів при вакцинації їх живою культурою Bact. prodigiosum (1 млрд. мікробних тіл)

Охолоджені кролики									Неохолоджені кролики						
№ тварини	До вакцинації		Після вакцинації				Примітка	№ тварини	До вакцинації		Після вакцинації			
			5-у добу		8-у добу						5-у добу		8-у добу	
	ОФП	ФЧ	ОФП	ФЧ	ОФП	ФЧ			ОФП	ФЧ	ОФП	ФЧ	ОФП	ФЧ
Вакцинація в період гіпотермії								1	52	1,63	74	5,74	75	9,0
1	56	3,5	80	5,0	68	4,74	Вижив	2	98	6,10	86	9,7	88	6,0
2	93	4,0	30	0,62	25	0,5	»	3	90	6,7	50	3,0	72	4,02
3	58	1,78	70	4,8	74	4,2	»	4	40	1,24	60	2,4	26	0,61
4	82	3,92	62	2,2	32	0,4	Загинув на 9 добу	5	82	4,06	82	5,14	42	1,3
5	83	4,02	40	0,85	28	0,66	Загинув на 8 добу	6	54	1,14	78	3,5	24	0,56
6	92	5,2	42	1,42			Загинув на 6 добу	7	84	7,3	82	9,9	90	11,34
7	86	6,0	62	2,0	70	1,52	Загинув на 10 добу	8	75	4,0	80	12,2	76	10,2
Вакцинація після обігрівання								9	90	10,8	44	2,4	82	7,8
1	86	6,5	44	2,02	72	5,55	Вижив	10	54	1,44	60	6,0	82	5,74
2	86	7,18	66	3,1	80	4,8	»							
3	92	9,5	56	2,44	42	3,14	»							
4	94	9,56	40	1,5	36	1,6	Загинув на 9 добу							

Ми вважаємо потрібним відзначити, що результати дослідів, в яких вивчали вплив гіпотермії на зростання титрів аглютинінів у крові тварин після вакцинації, в певній мірі залежали від того, чи була застосована для вакцинації жива чи вбита мікробна культура.

Так, в дослідах на 72 нормальних кроликах було встановлено, що хоч зростання титрів аглютинінів у крові тварин в різні строки після їх внутрівенної вакцинації живою культурою Bact. prodigiosum (1 млрд. мікробних тіл) в період гіпотермії взагалі характеризувалося більш низькими показниками, ніж у контрольних тварин, але різниця між ними була такою незначною, що навряд чи її можна взяти до уваги (табл. 2).

Таблиця 2

Зміна титрів аглютинінів у крові кроликів при вакцинації їх живою культурою Bact. prodigiosum (1 млрд. мікробних тіл)

№ тварини	Введення мікробів у період гіпотермії			№ тварини	Введення мікробів на фоні звичайного стану тварин		
	Після вакцинації на				Після вакцинації на		
	4-у добу	5-у добу	8-у добу		4-у добу	5-у добу	8-у добу
1	100	800	1600	1	200	800	1600
2	100	400	800	2	200	1600	2400
3	100	400	800	3	200	400	800
4	200	800	1600	4	50	200	800
5	50	400	800	5	200	400	400
6	50	400	1200	6	50	400	800
7	100	800	1600	7	50	400	1600
8	25	200	800	8	50	400	1200
9	25	200	400	9	100	800	800
10	50	400	800	10	100	400	400

Примітка. Наведені в табл. 2, 3, 4 і 5 дані показують найбільші розведення сироваток, при яких ще виявлялася позитивна реакція аглютинації.

При застосуванні ж для вакцинації вбитої культури черевного тифу на 60 кроликах в аналогічній постановці дослідів у крові піддослідних тварин були чітко виявлені більш низькі титри аглютинінів, ніж у контрольних, причому у останніх в поствакцинаційному періоді поряд з більш раннім виявленням аглютинінів у крові помічалося також і менш значне зниження їх титрів на 25-у добу (табл. 3).

Таблиця 3

Зміна титрів аглютинінів у крові кроликів після черевнотифозної вакцинації (500 000 000 мікробних тіл)

№ тварини	Введення мікробів у період гіпотермії					№ тварини	Введення мікробів на фоні звичайного стану тварин				
	Після вакцинації на						Після вакцинації на				
	3-ю добу	4-у добу	5-у добу	8-у добу	25-у добу		3-ю добу	4-у добу	5-у добу	8-у добу	25-у добу
1	0	0	100	3200	400	1	0	200	800	3200	3200
2	0	50	400	2400	800	2	50	400	1600	4800	800
3	0	50	400	800	200	3	50	400	2400	4800	1600
4	0	0	100	2400	800	4	0	200	1600	4800	1600
5	0	50	400	3200	400	5	50	200	800	2400	800
6	0	50	400	1600	100	6	0	400	1200	3200	1600
7	0	50	400	1600	100	7	100	800	2400	6400	3200
8	0	50	200	2400	200	8	50	400	2400	4800	1600
9	0	0	400	2400	200	9	0	100	1200	6400	3200
10	0	50	400	1600	200	10	0	200	800	2400	800

В зв'язку з тим, що в зазначених вище дослідах при вакцинації тварин як вбиту мікробну культуру ми застосовували черевнотифозну паличку, а як живу—чудесну паличку, ми вирішили для підтвердження одержаних результатів провести серійні досліди на білих мишах, в яких одномоментно в нормальному й охолодженому стані була б проведена вакцинація порівняно великих груп тварин рівними кількостями живої та вбитої культури того самого мікробного агента (Bact. prodigiosum). При цьому в дослідах на 156 білих мишах при вакцинації тварин живою культурою Bact. prodigiosum в період гіпотермії зростання титрів аглютинінів у них в крові на 7-му і 15-у добу після введення мікробів було не тільки не нижчим, ніж у ті ж строки у контрольних тварин, а навіть дещо вищим.

При вакцинації ж мишей вбитою культурою Bact. prodigiosum в період гіпотермії зростання титрів аглютинінів у них в крові характеризувалось більш низькими показниками, ніж у контрольних тварин (табл. 4).

Таблиця 4

Зміна титрів аглютинінів у крові мишей при внутрічеревній вакцинації живою та вбитою культурою Bact. prodigiosum (100 000 000 мікробних тіл) **у нормальному та охолодженому стані**

Жива культура мікробів						Вбита культура мікробів					
Гіпотермія			Норма			Гіпотермія			Норма		
№ тварини	Через		№ тварини	Через		№ тварини	Через		№ тварини	Через	
	1 тиждень	2 тижні		1 тиждень	2 тижні		1 тиждень	2 тижні		1 тиждень	2 тижні
1	800	800	1	400	400	1	400	400	1	800	800
2	800	800	2	800	800	2	100	200	2	800	400
3	800	1600	3	200	800	3	800	400	3	800	400
4	200	200	4	200	200	4	800	200	4	800	200
5	400	800	5	200	400	5	400	200	5	200	200
6	800	1600	6	800	800	6		0	6		200
7	200	800	7	800	400	7		100	7		400
8		800	8	400	400	8		200	8		800
9		400	9	400	800	9		100	9		200
10		200	10		800	10		200	10		400

В наступній серії дослідів ми провадили вакцинацію кроликів живою культурою Bact. prodigiosum та вбитою культурою черевного тифу в постгіпотермічному періоді. При цьому на 45 тваринах було встановлено, що при вакцинації їх безпосередньо після обігрівання як при введенні живої культури Bact. prodigiosum, так і при введенні вбитої культури черевного тифу зростання титрів аглютинінів у них в крові характеризувалось більш низькими показниками, ніж у ті самі строки у контрольних тварин. Проте, коли ми вакцинацію кроликів зазначеними бактерійними культурами провели не безпосередньо після їх обігрівання, а через три доби після нього, то істотної різниці в зростанні титрів аглютинінів у тварин піддослідних і контрольних ми не виявили (табл. 5).

В зв'язку з тим, що при охолодженні тварин піддавали наркотизації ефіром, ми вирішили в частині дослідів перевірити вплив одного

Таблиця 5

Зміна титрів аглютинінів у крові кроликів після вакцинації їх у постгіпотермічному періоді

Вакцинація живою культурою Bact. prodigiosum.

Безпосередньо після обігрівання			Через три доби після обігрівання			Контроль		
№ тварини	Після вакцинації на		№ тварини	Після вакцинації на		№ тварини	Після вакцинації на	
	5-у добу	8-у добу		5-у добу	8-у добу		5-у добу	8-у добу
1	400	400	1	400	800	1	400	400
2	400	400	2	800	800	2	400	800
3	200	200	3	400	800	3	800	1600
4	200	800	4	800	1600	4	800	800
5	200	400	5	400	400	5	400	800
6	200	400				6	200	400
7	200	400				7	200	800
8	100	400				8	400	800
9	200	400				9	200	400

Вакцинація вбитою культурою черевного тифу

№ тварини	Після вакцинації на			№ тварини	Після вакцинації на		№ тварини	Після вакцинації на		
	4-у добу	5-у добу	8-у добу		5-у добу	8-у добу		4-у добу	5-у добу	8-у добу
1	100	800	3200	1	800	3200	1	200	1600	6400
2	100	800	1600	2	800	1600	2	200	800	4800
3	200	800	1600	3	1600	1600	3	100	1600	3200
4	0	100	1600	4	3200	3200	4	200	3200	3200
5	50	800	3200	5	3200	6400	5	200	3200	3200
6	100	800	3200				6	200	800	6400
7	100	400	3200				7	400	3200	6400
8	50	400	3200				8	200	3200	6400
							9	200	3200	3200

ефірного наркозу на здатність організму виробляти аглютиніни. При цьому в дослідах на 10 кроликах було помічено, що ефірний наркоз тієї глибини і тривалості, які були застосовані в наших дослідах, на утворення організмом цих антитіл істотно не впливав.

Аналізуючи наведені дані, ми вважаємо можливим розцінити менш інтенсивне, ніж у контролі, зростання титрів аглютинінів у крові тварин, яких вакцинували вбитою культурою в період гіпотермії або безпосередньо після обігрівання, як результат пригнічуючого впливу гіпотермії на здатність організму виробляти зазначені антитіла. Очевидно, цією ж причиною можна пояснити і менш виражене зростання титрів аглютинінів у кроликів, вакцинованих живою культурою Bact. prodigiosum безпосередньо після обігрівання. Пригнічуючий вплив гіпотермії на здатність організму виробляти аглютиніни швидко зникає: адже при вакцинації тварин як живою культурою Bact. prodigiosum, так і вбитою культурою черевного тифу вже через три доби після обігрівання різниці в зростанні титрів аглютинінів у них порівняно з контролем майже не було.

Це дає нам певні підстави зробити висновок про пригнічення під

впливом гіпотермії імунобіологічної реактивності організму, яка, однак, у постгіпотермічному періоді щвидко нормалізується.

Щодо даних, одержаних при вакцинації тварин живою культурою Bact. prodigiosum в період гіпотермії, то їх, на наш погляд, треба розглядати окремо в зв'язку з тим, що вони не узгоджуються з результатами аналогічних дослідів при вакцинації тварин вбитими мікробними культурами. Як уже зазначено вище, ми не помітили істотної різниці в зростанні титрів аглютинінів у тварин піддослідних і контрольних, якщо вакцинація піддослідних тварин живою культурою Bact. prodigiosum провадилась в період перебування їх в стані гіпотермії. Ураховуючи пригнічуючий вплив гіпотермії на імунобіологічну реактивність організму, а також те, що чудесні палички краще ростуть і розмножуються при температурі 20—25° С, ніж при 37° С, ми припустили, що введені в організм тварини в період гіпотермії Bact. prodigiosum потрапляють у кращі умови для свого розмноження, ніж при введенні їх в організм тварини на фоні звичайного стану тварини. Певним підтвердженням правильності цього припущення є також результати посівів на агар крові, яку брали по 1 *мл* у кроликів у різні строки після введення їм Bact. prodigiosum у струмінь крові в період перебування в гіпотермічному стані. Одержані на 32 кроликах дані однотипні; деякі з них наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Висіваність Bact. prodigiosum з крові кроликів у різні строки після введення цих мікроорганізмів у струмінь крові

Гіпотермічні тварини			Контрольні тварини		
№ тварини	Після введення через		№ тварини	Після введення через	
	4 год.	24 год.		4 год.	24 год.
1	400	1040	1	160	20
2	320	800	2	10	0
3	160	320	3	60	0
4	240	3200	4	40	3
5	2400	12000	5	1	10
6	320	580	6	160	0
7	120	400	7	2	2
8	40	170	8	7	0
9	120	800	9	1	0
10	160	200	10	12	80

Як видно з табл. 6, висіваність Bact. prodigiosum з крові гіпотермічних тварин через 24 год. після введення цих мікроорганізмів у струмінь крові була вищою, ніж у чотиригодинних пробах, чого не помічалося у контрольних, тобто неохолоджених, тварин.

Таким чином, якщо викладені вище міркування визнати правильними, то відсутність різниці в зростанні титрів аглютинінів у тварин піддослідних і контрольних при вакцинації їх живою культурою Bact. prodigiosum в період гіпотермії можна було б розглядати як результат більш значного кількісного зростання мікробного антигена в організмі тварин, охолоджених в зв'язку з більш інтенсивним розмноженням введених Bact. prodigiosum.

Наведені дані, а також ще не опубліковані, які були здобуті нами при вивченні впливу гіпотермії на антибактерійну функцію ретикулоендотеліальної системи і виживання тварин при їх зіткненні з мікробним агентом, дають нам деякі підстави твердити, що застосування гіпотермічних втручань у клініці супроводжується пригніченням імунобіологічної реактивності людини, головним чином, в період перебування її в охолодженому стані. В постгіпотермічному періоді настає відносно швидка нормалізація імунних властивостей організму.

Київський медичний інститут ім. акад. О. О. Богомольця,
кафедра патологічної фізіології

О влиянии гипотермии на изменение опсоно-фагоцитарных реакций крови у животных после вакцинации и на способность организма продуцировать агглютинины

В. И. Андрейченко

Резюме

Автор изучал влияние гипотермии на иммунизаторный процесс при накцинации животных. В качестве показателей были использованы опсоно-фагоцитарные реакции крови и реакция агглютинации. Опыты были проведены на 207 кроликах, 14 морских свинках и 156 белых мышах. Состояние гипотермии у подопытных животных вызывалось наркотизацией их посредством эфира и последующим обкладыванием льдом через клеенку. Длительность пребывания животных в охлажденном состоянии обычно не превышала 2—4 часов. Вакцинация кроликов производилась внутривенно взвесью живой культуры Bact. prodigiosum (1 млрд. микробных тел в 1 *мл*) или брюшнотифозной вакциной (500 000 000 микробных тел в 1 *мл*). Мышей вакцинировали внутрибрюшинно 0,2 *мл* взвеси живой или убитой посредством нагревания культуры Bact. prodigiosum, содержащей 100 000 000 микробных тел.

Установлено, что опсоно-фагоцитарные показатели и фагоцитарные числа у нормальных и иммунных к Bact. prodigiosum животных, а также титры иммунных агглютининов в крови у них не изменялись по сравнению с исходными как во время гипотермии, так и в постгипотермическом периоде (непосредственно после обогревания животных и спустя трое суток после него). В те же сроки у охлаждавшихся кроликов не изменялись также титры брюшнотифозных агглютининов.

После внутривенного введения кроликам, находящимся в состоянии гипотермии, живой культуры Bact. prodigiosum в постгипотермическом периоде отмечалась гибель значительной части подопытных животных, которая, как правило, сочеталась со значительной бактериемией.

Опсоно-фагоцитарные показатели и фагоцитарные числа у подопытных кроликов в различные сроки после вакцинации разнились по сравнению с соответствующими показателями у контрольных животных не очень существенно.

Нарастание титров агглютининов в крови у подопытных животных при вакцинации их в период пребывания в охлажденном состоянии в определенной степени зависело от того, вводилась ли им живая микробная культура или же убитая. Так, при вакцинации животных убитой микробной культурой Bact. prodigiosum или брюшного тифа четко было установлено угнетающее влияние гипотермии на продуцирование организ-

мом агглютининов. При использовании же для вакцинации животных живой микробной культуры Bact. prodigiosum это угнетающее влияние гипотермии на выработку организмом агглютининов обнаружено не было. Наоборот, очень часто у подопытных животных нарастание титров агглютининов в крови было более высоким, чем у контрольных животных.

При вакцинации животных непосредственно после обогревания нарастание титров агглютининов в крови у них происходило на более низких уровнях, чем у контрольных животных независимо от того, вводилась ли им убитая микробная культура брюшного тифа или же живая культура Bact. prodigiosum.

Угнетающее влияние гипотермии на выработку организмом агглютининов отмечалось также в течение некоторого времени и в постгипотермическом периоде.

Приведенные данные дают определенные основания утверждать, что применение гипотермических воздействий в клинике сопряжено с угнетением иммунобиологической реактивности организма человека, главным образом, в период пребывания в охлажденном состоянии. В постгипотермическом периоде происходит относительно быстрая нормализация иммунных свойств организма.

Effect of Hypothermy on the Change in the Blood Opsono-phagocytic Reaction after Vaccination and on the Agglutinin-forming Capacity of the Organism

V. I. Andreichenko

Summary

The author studied the effect of hypothermy on the immunizing process in the vaccination of animals. The opsono-phagocytic reaction of the blood and the agglutination test were employed as indicators. Experiments were conducted on 207 rabbits, 14 guinea pigs and 156 albino mice.

Keeping the animals in a state of hypothermy in the course of 2—4 hours failed to induce any substantial fluctuations in the opsono-phagocytic reaction of the blood or in the titres of normal (enteric fever) and immune (enteric fever and Bact. prodigiosum) blood agglutinins in comparison with the initial values on determining these indicators during hypothermy, directly after warming and in 24 hours. At the same time, hypothermy of this duration exerted a perceptible depressive effect on the agglutinin-forming capacity of the organism in vaccination. In the post-hypothermic period, however, this capacity was rather rapidly restored. The depressing effect of hypothermy on the immunizing process during vaccination of animals was less distinctly manifested on determining the opsono-phygocytic reaction of the blood.

The data cited above furnish definite grounds for affirming that the practical application of hypothermic action in the clinic is attended by a depression of the immuno-biological reactivity of the human organism during the period of his being in a cooled state.

During the post-hypothermic period the immunization properties of the organism regain the normal condition fairly rapidly.