

6. Lee E. W., Lee K. S., Noble D., Spindler A. J. A very slow inward c current in single ventricular cells // *Ibid.*—1983.—345, December.—P. 6.
7. Lee K. S., Tsien R. W. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem, and nitrendipine in single dialysed heart cells // *Nature*.—1983.—302, N 5913.—P. 790—794.
8. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I. Effect of internal fluoride and phosphate on membrane currents during intracellular dialysis of nerve cells // *Ibid.*—1975.—257, N 5445.—P. 691—693.
9. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I. Intracellular perfusion // *J. Neurosci. Meth.*—1981.—4, N 3.—P. 201—210.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР,
Киев

Поступила 05.05.85

УДК 615.357:612.017.11:616.24—002.5—092.9

И. В. Кононко

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТИМУСА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Возникновение приобретенного иммунитета при туберкулезе обусловлено специфической противотуберкулезной вакцинацией [1, 6]. Но вакцинный эффект после вакцинации БЦЖ имеет относительный характер, связанный с генетическими механизмами [4] и, вероятно, со сложностью переплетения иммуностимулирующих и иммуносупрессирующих эффектов вакцины [3]. Состояние, возникающее после вакцинации БЦЖ, не определяет абсолютной устойчивости к микобактериям туберкулеза [5]. В настоящее время внимание исследователей привлекают гормоны тимуса. Результаты изучения их действия на противотуберкулезный иммунитет представлены лишь в единичных работах.

Цель нашей работы — экспериментальное изучение возможности повышения эффективности вакцинации БЦЖ с помощью препаратов тимуса — лимфоцитозстимулирующего вещества (ЛСВ) и тимозина, регулирующее влияние которых на иммунологическую реактивность доказано при некоторых заболеваниях.

Методика

Исследования проведены на 75 туберкулиноотрицательных морских свинок (самцы), начальная масса которых составляла $(251,99 \pm 6,82)$ г. Животных условно разделили на следующие 5 групп: 1-я — животные, которых заражали туберкулезом (контроль инфекции); 2-я — животные, которых вначале вакцинировали, а затем заражали туберкулезом (контроль вакцинации); 3-я — животные, которым на 1 кг массы вводили 2 мг ЛСВ; 4-я — животные, которым на 1 кг массы вводили 8 мг тимозина; 5-я — животные, которым вводили смесь препаратов (указанных их доз). 1-я и 2-я группы животных получали физиологический раствор натрия хлорида. Препараты и физиологический раствор (0,5 мл) вводили подкожно в течение 10 дней ежедневно, после чего животным 2—5-й групп подкожно в паховую область вводили 0,8 мг сухой вакцины БЦЖ (Ташкентский НИИВС) на 1 кг массы. После вакцинации возобновляли введение препаратов и вводили их в течение 7 сут (через сутки). Затем всех животных заражали с помощью подкожного введения 0,02 мг вирулентных микобактерий туберкулеза H₃₇Rv в 0,5 мл растворе натрия хлорида. На 30-е и 55-е сутки после заражения у морских свинок производили оценку туберкулиновой чувствительности путем внутрикожного введения туберкулина (1:10). Интенсивность туберкулиновой чувствительности определяли, измеряя площадь кожной реакции. Затем животных забивали под эфирным наркозом и определяли макроскопическую пораженность внутренних органов по Чернушенко и соавт. [7]. Вычисляли индексы массы вилочковой железы и селезенки, полученное значение умножали на 100. Производили иммунологические исследования содержания Е- и ЕАС-розеткообразующих клеток по Sandberg и соавт. [9], уровня неспецифической и специфической пролиферации лимфоцитов перифери-

ческой крови в культуре 20 мкг/мл) и ППД-Л (Лентител — гематоглобину —лучения исходных значений. Препараты вилочковой железы известному способу Ноерг

Проведенные исследования инфицированных животных, вакцинированных, последних (в граммах) $\pm 18,11$; $216,17 \pm 14,3$; $118,14 \pm 11,76$ животных контрольных инфицированных стекловидные и отдельные мони в легких; тканей очагами среднего размера знаками некроза в центре них составил $61,2 \pm 5$ специфические поражения случаев легочная ткань некротические изменения в лезенке и печени контрольных 2—5-й групп к концу $43,8 \pm 3,02$; $46,8 \pm 3,21$ и различий в макроскопических отдельных группах вакцинированных.

Для туберкулезной лезы и увеличение массы органов выявило, что в муса контрольных инфицированных $0,07 \pm 0,012$, чем у интактных морских свинок этот показатель 3-й группы, показатели были выявлены те инфицированных животных, значительно отличались $1,1 \pm 0,25$. Несколько меньше $(0,7 \pm 0,17)$; $0,69 \pm 0,09$ и получавших одновременно лезенки мало отличались 1-й группы $(1,25 \pm 0,010)$.

Содержание Е-розе инфицированных животных затеком у интактных животных $(17,6 \pm 1,25) \%$ и $(43,2 \pm 1,25) \%$ период у животных 2-й группы введение препаратов в течение 7 сут числа Е-РОК по сравнению с интактными животными. Под действием вакцины эффект был соответственно $(33,0 \pm 3,0) \%$; $(26,6 \pm 1,50) \%$; $P < 0,05$.

Существенных различий в селезенке животных из всех групп в течение всего эксперимента выявлено таковым у интактных животных.

Число ЕАС-розеткообразующих клеток периферических животных 1-й группы

ery slow inward c current in single
annel blockade by verapamil, D600,
heart cells / Nature.— 1983.—302,

fect of internal fluoride and phospha-
sis of nerve cells // Ibid.—1975.—

intracellular perfusion // J. Neurosci.

Поступила 05.05.85

В ТИМУСА АЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ТУБЕРКУЛЕЗЕ

тета при туберкулезе обус-
ной вакцинацией [1, 6]. Но
К имеет относительный ха-
измами [4] и, вероятно, со-
рующих и иммуносупресси-
возникающее после вакци-
стойчивости к микобакте-
внимание исследователей
зучения их действия на про-
ены лишь в единичных

ное изучение возможности
Ж с помощью препаратов
ства (ЛСВ) и тимозина, ре-
огическую реактивность до-

трицательных морских свинках
1,99±6,82) г. Животных условно
которых заражали туберкулезом
але вакцинировали, а затем зара-
живные, которым на 1 кг массы
кг массы вводили 8 мг тимозина;
(указанных их доз). 1-я и 2-я
р натрия хлорида. Препараты и
ю в течение 10 дней ежедневно,
зую область вводили 0,8 мг сухой
е. После вакцинации возобновля-
ут (через сутки). Затем всех жи-
0,02 мг вирулентных микобактерий
а. На 30-е и 55-е сутки после за-
еркулиновой чувствительности пу-
тенсивность туберкулиновой чув-
реакции. Затем животных заби-
ическую пораженность внутренних
ксы массы вилочковой железы и
производили иммунологические ис-
х клеток по Sandberg и соавт.
иферации лимфоцитов перифери-

ческой крови в культурах, стимулированных ФГА (фирма «Wellcome» Англия;
20 мкг/мл) и ППД-Л (Ленинградский НИИВС; 40 мкг/мл), уровня специфических ан-
тител — гемагглютининов — в сыворотке крови по общепринятым методикам. Для по-
лучения исходных значений исследуемых показателей забивали 5 интактных животных.
Препараты вилочковой железы получены из тимусов телят: тимозин (фракция 5). — по
известному способу Ноорег и соавт. [8], ЛСВ — по методу Безверженко и соавт. [2].

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали различия общего состояния
инфицированных животных 1-й группы (невакцинированных) и живот-
ных, вакцинированных до заражения (2—5-я группы). Прирост массы
последних (в граммах) был значительно выше: $166,0 \pm 18,23$; $181,6 \pm$
 $\pm 18,11$; $216,17 \pm 14,3$; $231,2 \pm 5,55$ соответственно (по сравнению с
 $118,14 \pm 11,76$ животных 1-й группы). Макроскопический анализ орга-
нов контрольных инфицированных животных выявил многочисленные
стекловидные и отдельные сливные поражения в виде казеозной пнев-
монии в легких; ткань печени — глинистого оттенка с казеозными
очагами среднего размера; селезенка — полнокровная и рыхлая с при-
знаками некроза в центре многочисленных очагов. Индекс поражений
у них составил $61,2 \pm 5,29$. У вакцинированных животных 2—5-й групп
специфические поражения легких выражены слабее: в большинстве
случаев легочная ткань — полнокровная, гиперемизированная; казеозно-
некротические изменения в селезенке и печени уступали таковым в се-
лезенке и печени контрольной группы. Индексы поражения у животных
2—5-й групп к концу эксперимента составили (в баллах) $45,4 \pm 3,26$;
 $43,8 \pm 3,02$; $46,8 \pm 3,21$ и $41,2 \pm 3,96$ соответственно. Существенных раз-
личий в макроскопической картине поражений внутренних органов в
отдельных группах вакцинированных животных не выявлено.

Для туберкулезной инфекции характерны атрофия вилочковой же-
лезы и увеличение массы селезенки. Вычисление индексов лимфоидных
органов выявило, что на 30-е сутки после заражения индекс массы ти-
муса контрольных инфицированных животных был несколько меньше
 $0,07 \pm 0,012$, чем у интактных $0,084 \pm 0,015$. Среди вакцинированных
морских свинок этот показатель был более высоким, особенно у жи-
вотных 3-й группы, получавших ЛСВ $0,11 \pm 0,014$. На 55-е сутки инфек-
ции были выявлены те же закономерности. Индекс массы селезенки
инфицированных животных на 30-е сутки, начиная с момента зараже-
ния, значительно отличался от интактных животных и составлял
 $1,1 \pm 0,25$. Несколько меньшим он был у морских свинок 2—4-й групп
($0,7 \pm 0,17$; $0,69 \pm 0,09$ и $0,66 \pm 0,076$). В то же время у группы животных,
получавших одновременно оба тимусных препарата, индекс массы се-
лезенки мало отличался от этого индекса у контрольных животных
1-й группы ($1,25 \pm 0,0102$).

Содержание Е-розеткообразующих клеток в тимусе контрольных
инфицированных животных было снижено по сравнению с этим пока-
зателем у интактных морских свинок на 30-е сутки и составляло
($17,6 \pm 1,25$) % и ($43,2 \pm 2,38$) % соответственно ($P < 0,001$). В этот
период у животных 2—5-й групп вакцинация БЦЖ и дополнительное
введение препаратов вилочковой железы способствовало повышению
числа Е-РОК по сравнению с таковым у контрольных инфицированных
животных. Под действием ЛСВ, тимозина и смеси препаратов стиму-
лирующий эффект был выражен больше, чем у животных 2-й группы:
соответственно ($33,0 \pm 3,74$) %, $39,8 \pm 4,19$ и $36,2 \pm 3,75$ по сравнению с
($26,6 \pm 1,50$) %; $P < 0,05$.

Существенных различий в уровне Е-розеткообразующих клеток в
селезенке животных изучаемых групп практически не установлено на
протяжении всего эксперимента: колебания числа Е-РОК соответство-
вали таковым у интактных свинок.

Число ЕАС-розеткообразующих клеток в селезенке инфицирован-
ных животных 1-й группы постепенно снижалось и к 55-м суткам после

заражения составило ($24,8 \pm 2,85$) % при ($30,2 \pm 2,97$) % у интактных животных. У вакцинированных до заражения животных (2-я группа) на 30-е сутки не выявлены существенные различия этого показателя. Стимулирующее влияние на уровень ЕАС-РОК оказывала вакцина БЦЖ на 55-е сутки течения инфекции — он достиг ($41,0 \pm 3,77$) % ($P < 0,01$). Дополнительное действие ЛСВ, тимозина и смеси препаратов на этот показатель проявилось в более интенсивном его увеличении: ($54,2 \pm 3,15$) %, $49,0 \pm 2,30$ и $46,8 \pm 4,60$ соответственно.

Развитие инфекционного процесса сопровождалось незначительным угнетением ответа на ФГА лимфоцитов периферической крови инфицированных животных 1-й группы по сравнению с интактными морскими свинками, только у вакцинированных пролиферативный ответ оказался к концу эксперимента существенно более низким: ($19,0 \pm 1,18$) % при ($27,2 \pm 2,09$) % у интактных ($P < 0,01$). Раздельное введение ЛСВ и тимозина к 30-м суткам опыта способствовало повышению функциональной активности лимфоцитов на митоген: ($34,6 \pm 5,0$) % и ($32,8 \pm 5,9$) % при ($26,0 \pm 3,53$) % у вакцинированных животных 2-й группы. В это время действие смеси препаратов (5-я группа) проявилось в значительном усилении бластообразования ($44,0 \pm 4,34$) % ($P < 0,02$).

Специфическая кожная чувствительность на туберкулин у контрольных инфицированных животных была высокой уже на 30-е сутки заболевания. Площадь инфильтрата достигала ($262,8 \pm 24,88$) мм², а на 55-е сутки — ($302,2 \pm 26,37$) мм². В месте введения туберкулина в большинстве случаев развивался центральный некроз. Площадь реакции на туберкулин у вакцинированных животных в течение всего исследуемого периода была значительно меньше, чем у животных 1-й группы, что составило на 30-е сутки ($164,14 \pm 15,96$) мм² ($P < 0,01$), а на 55-е сутки — ($206,66 \pm 25,21$) мм² ($P < 0,05$). Введение ЛСВ, тимозина и смеси препаратов вакцинированным животным также способствовало понижению интенсивности кожной реакции по сравнению с контрольными инфицированными животными ($P < 0,05$).

У инфицированных морских свинок 1-й группы уровень бластообразования в культурах с ППД-Л, несмотря на прогрессирование инфекционного процесса постепенно снижался, составляя на 30-е сутки ($12,2 \pm 2,1$) %, а на 55-е сутки — ($6,0 \pm 0,77$) % ($P < 0,05$). Вакцинация способствовала увеличению числа трансформированных лимфоцитов и на 55-е сутки их число было значительно больше, чем у животных 1-й группы: ($10,2 \pm 0,89$) % ($P < 0,01$). Бластный ответ на ППД-Л лимфоцитов животных, получавших препараты тимуса, колебался на протяжении эксперимента в пределах 7—12 %. Существенной зависимости от вида препарата не выявлено.

Продукция циркулирующих антител в сыворотке крови инфицированных животных 1-й группы была повышенной на 30-е сутки: ($4,0 \pm 0,45$) усл. ед. и уменьшалась к 55-м суткам до ($2,2 \pm 0,31$) усл. ед. У контрольных вакцинированных животных титры геммагглютининов практически не изменялись на протяжении эксперимента и составляли на 30-е сутки ($2,4 \pm 0,25$), а на 55-е — ($2,6 \pm 0,25$) усл. ед. Раздельное введение ЛСВ и тимозина оказывало длительное стимулирующее действие на уровень противотуберкулезных антител, превышая этот показатель у вакцинированных животных 2-й группы на 30-е сутки: ($4,2 \pm 0,49$) усл. ед. и ($3,2 \pm 0,2$) усл. ед. и на 55-е сутки: ($4,4 \pm 0,51$) усл. ед. и ($3,0 \pm 0,32$) усл. ед. Под влиянием смеси препаратов уровень циркулирующих антител резко угнетался к концу эксперимента.

Выводы

1. При экспериментальном туберкулезе происходят нарушения Т- и В-систем иммунитета.
2. Предварительная вакцинация БЦЖ, проведенная до заражения микобактериями туберкулеза, улучшает общее состояние животных, задерживает развитие специфического поражения внутренних органов,

стимулирует в ранний ний — В-систему иммун

3. Дополнительное тов вилочковой железы функциональную актив антителообразования.

INFLU
ON THE EFF
IN TH

Thymosine and lympho
effect on the development o
examinations of 80 guinea pig
no inhibiting effect on the f
have a stimulating effect, ma
mation in thymus. Thymus p
moting an increase in the w

F. T. Yanovsky Institute of T
Thoracic Surgery, Kiev

1. Авербах М. М. Исследования фтизиатрии // Пробл. тубе
2. Безверченко И. А., Бойко и биологическая активность журн. — 1974. — 46, № 3.
3. Лазарева Д. Н., Алексин 256 с.
4. Мороз А. М., Ант А. С., Иности к туберкулезу у м
5. Покровский В. И., Аверба мунитет и инфекционный
6. Чернушенко Е. Ф., Когод легких. — Киев: Здоров'я,
7. Чернушенко Е. Ф., Чумак внутренних органов море
8. Hooper J. A., McDaniel M bovine thymosin // Ann. N
9. Sandberg G., Söder O., E pigs with evidence for a Int. Arch. Allergy and App

Киев. ин-т туберкулеза, пуль и грудной хирургии МЗ УССР

УДК 612.26+577.15.049

ОСОБЕННО НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ У КРЫС С РАЗЛИ

Известно, что живи различаются по некото хондрий печени [2], оп цепи, которое в свою с при фармакологическом барбитал обладает раз

($30,2 \pm 2,97$) % у интактных животных (2-я группа) различия этого показателя. Э-РОК оказывала вакцина — он достиг ($41,0 \pm 3,77$) % тимозина и смеси препарата интенсивном его увеличе-

60 соответственно. сопровождалось незначитель- тов периферической крови сравнению с интактными нных пролиферативный ответ но более низким: ($19,0 \pm$ ых ($P < 0,01$). Раздельное опыта способствовало повы- щитов на митоген: ($34,6 \pm$ 6 у вакцинированных живот- си препаратов (5-я группа) бластообразования ($44,0 \pm$

ть на туберкулин у конт- высокой уже на 30-е сутки ала ($262,8 \pm 24,88$) мм², а на ведения туберкулина в боль- некроз. Площадь реакции на в течение всего иссле- , чем у животных 1-й груп- : $15,96$ мм² ($P < 0,01$), а на Введение ЛСВ, тимозина и нным также способствовало и по сравнению с контроль- 05).

группы уровень бластообра- а прогрессирование инфек- составляя на 30-е сутки)% ($P < 0,05$). Вакцинация рмированных лимфоцитов и ольше, чем у животных 1-й й ответ на ППД-Л лимфо- амуса, колебался на протя- Существенной зависимости

сыворотке крови инфициро- нной на 30-е сутки: ($4,0 \pm$ сам до ($2,2 \pm 0,31$) усл. ед. х титры гемагглютининов эксперимента и составляли $\pm 0,25$) усл. ед. Раздельное льное стимулирующее дейст- ител, превышая этот пока- руппы на 30-е сутки: ($4,2 \pm$ е сутки: ($4,4 \pm 0,51$) усл. ед. препаратов уровень цирку- эксперимента.

происходят нарушения Т- проведенная до заражения ее состояние животных, за- ния внутренних органов,

стимулирует в ранний период заболевания Т-систему, а в более позд- ний — В-систему иммунитета.

3. Дополнительное введение вакцинированным животным препара- тов вилочковой железы выражено стимулирует пролиферативную и функциональную активности Т-системы иммунитета, повышает уровень антителообразования.

I. V. Kononko

INFLUENCE OF THYMUS PREPARATIONS ON THE EFFICIENCY OF POSTVACCINAL IMMUNITY IN THE EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

Thymosine and lymphocytosis-stimulating substance have been studied for their effect on the development of experimental postvaccinal immunity. Data obtained from examinations of 80 guinea pigs are presented. They testify to that thymus preparations have no inhibiting effect on the formation of antituberculous immunity. They were found to have a stimulating effect, mainly, on the antibody formation as well as on E-rosette formation in thymus. Thymus preparations positively influenced the state of animals promoting an increase in the weight gain and delay of the infectious process development.

F. T. Yanovsky Institute of Tuberculosis, Pulmonology and Thoracic Surgery, Kiev

1. Авербах М. М. Исследования по иммунологии и иммуногенетике в отечественной фтизиатрии // Пробл. туберкулеза. — 1983. — № 9. — С. 3—6.
2. Безверженко И. А., Бойко М. Г., Лукашева Р. Г. и др. Физико-химические свойства и биологическая активность низкомолекулярного фактора тимуса // Укр. биохим. журн. — 1974. — 46, № 3. — С. 358—363.
3. Лазарева Д. Н., Алексин Е. К. Стимуляторы иммунитета. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
4. Мороз А. М., Алт А. С., Никоненко Б. В. Иммуногенетические механизмы резистентности к туберкулезу у мышей // Пробл. туберкулеза. — 1983. — № 9. — С. 49—52.
5. Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. И., Рубцов И. В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979. — 279 с.
6. Чернушенко Е. Ф., Козосова Л. С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. — Киев: Здоров'я, 1981. — 205 с.
7. Чернушенко Е. Ф., Чумак А. А., Гинзбург Т. С. Макроскопическая оценка поражения внутренних органов морских свинок, зараженных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1984. — № 5. — С. 53—55.
8. Hooper J. A., McDaniel M. C., Thurman G. B. et al. Purification and properties of bovine thymosin // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — 249. — P. 125—144.
9. Sandberg G., Söder O., Ernström U. Quantitation of B- and T-lymphocytes in guinea pigs with evidence for a release of both cell type from the spleen into the blood // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. — 1975. — 50, N 3. — P. 374—384.

Киев. ин-т туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии МЗ УССР

Поступила 19.02.86

УДК 612.26+577.15.049

Л. А. Горчакова

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ФЕНОБАРБИТАЛА НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Известно, что животные с различной устойчивостью к гипоксии различаются по некоторым параметрам дыхательной активности митохондрий печени [2], определяющих исходное состояние дыхательной цепи, которое в свою очередь определяет реактивность митохондрий при фармакологическом воздействии [3, 4]. Известно также, что фенобарбитал обладает разобщающим эффектом при окислении сукцината