

ли в зависимости от возраста на следующие группы: 1-я—16—25 лет, 2-я—26—35 лет, 3-я—36—45 лет, 4-я—46—55 лет, 5-я—56 лет и старше с количеством сывороток в отдельных группах от 114 до 298. Титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам 1:20 оценивали как защитные, 1:20—1:40—как низкие, 1:80—1:160—как средние, 1:320 и выше—как высокие.

Титрование сывороток с дифтерийным диагностиком показало, что у  $91,9 \pm 0,9\%$  обследованных имелись антитела (АТ) на уровне защитного и выше. При анализе напряженности противодифтерийного иммунитета у различных возрастных групп обнаружено, что с возрастом серонегативных лиц становится больше (см. рис.). Среди 16—25-летних они составляли  $1,1 \pm 0,5\%$ , среди 26—35-летних— $9,3 \pm 2,2\%$  ( $P < 0,001$ ), среди лиц 56 лет и старше—до  $29,2 \pm 6,6\%$  ( $P < 0,001$ ). Анализ распределения титров АТ внутри возрастных групп среди имеющих защитные титры, позволил установить, что с возрастом идет перераспределение напряженности иммунитета: число лиц с высокими титрами уменьшается, а с низкими—увеличивается. Так, если в группе 16—25-летних высокие титры были у  $52,4 \pm 2,5\%$  лиц, низкие—у  $11,3 \pm 1,5\%$ , то в группе 46—55-летних—соответственно у  $4,6 \pm 1,1\%$  и  $48,8 \pm 7,6\%$  ( $P < 0,001$ ).

Изучение противостолбнячного иммунитета показало, что у  $97,5 \pm 0,5\%$  лиц имеются защитные титры ( $\geq 1:20$ ). Высокие титры противостолбнячного иммунитета сохраняются более продолжительное время по сравнению с противодифтерийным, и число серонегативных лиц остается низким вплоть до 55 лет ( $0,7\%$ —в группе 16—25-летних,  $2,3\%$ —в группе 46—55-летних), увеличиваясь после 56 лет до  $14,6 \pm 4,1\%$  ( $P < 0,001$ ). Следует отметить, что среди лиц, у которых был напряженный иммунитет в возрастной группе 56 лет и старше, большинство составляли мужчины.

Ретроспективный анализ содержания противодифтерийной и противостолбнячных антител в сыворотках крови взрослого населения представлял интерес в связи с последующей массовой иммунизацией в основном по полной схеме: 2-кратная вакцинация и однократная ревакцинация АДС-М препаратом, так как все лица без документально подтвержденных сведений о прививках расцени-

вались как непривитые. Поскольку большинство взрослого населения, начиная с 1957—1958 гг. прививалось, при выборе схемы иммунизации у лиц старше 18 лет нельзя руководствоваться отсутствием документации. Анализ результатов серологического скрининга, проведенный в периоде, предшествовавшем массовой иммунизации, выявил, что у  $91,9 \pm 0,9\%$  лиц были защитные титры антител к дифтерии, у  $97,5 \pm 0,5\%$ —к столбняку. Среди лиц, защищенных против дифтерии, у  $33,9 \pm 1,6\%$  обследованных были антитела в титрах 1:320 и более (то есть 1 МЕ/мл и более), при которых иммунизация нецелесообразна. На наш взгляд, только предварительно проведенные серологические исследования напряженности иммунитета у лиц, не имеющих документально подтвержденных прививок, позволяют правильно выбрать препарат и рациональную схему иммунизации.

## ВЫВОДЫ

1. Выборочные серологические исследования напряженности иммунитета у взрослого населения г. Казани выявили, что у  $91,9 \pm 0,9\%$  лиц имелись защитные титры антител против дифтерии, у  $97,5 \pm 0,5\%$ —против столбняка.
2. Среди защищенных против дифтерии лиц у  $33,9 \pm 1,6\%$  имелись антитела в титрах 1:320 и более (то есть 1 МЕ/мл и более), при которых иммунизация нецелесообразна.
3. Для выбора препарата и рациональных схем иммунизации лиц, не имеющих документально подтвержденных данных о прививках, необходимы серологические исследования состояния иммунитета в РПГА или ИФА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Далматов В. В., Готвальд Р. Н. и др. // Журн. микробиол.—1986.—№ 2.—С. 43—47.
2. Касимова Д. Я. // Журн. микробиол.—1988.—№ 1.—С. 34—36.
3. Маркова С. Г., Зельцер В. И., Коляда Ю. И. // Здравоохр. Казах.—1986.—№ 3.—С. 60—62.
4. Фельдблюм И. В., Басова Н. Н., Коза Н. М. // Журн. микробиол.—1986.—№ 7.—С. 89—92.
5. Чен Р., Быченко Б., Чайка Н. Материалы совещания по эпидемии дифтерии в Европе—СПб, 1993.—С. 141—158.

Поступила 25.04.95.

УДК 616—002.5(088.8)

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА АММОНИЯ НА ВИРУЛЕНТНОСТЬ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

Ю. Е. Брудная, Б. О. Берим

Кафедра микробиологии (и. о. зав.—доц. Н. Н. Амерханова)  
Казанского медицинского университета

Проблема определения вирулентности нетуберкулезных и слабовирулентных туберкулезных микобактерий по-прежнему привлекает внимание многих исследователей. Оценка вирулентности имеет большое значение для выявления этиологической роли нетуберкулезных микобактерий в патологии человека и

животных. Актуальность данной проблемы еще больше возрастает в связи с тем, что микобактериозы, возбудителями которых являются нетуберкулезные микобактерии, относятся к СПИД-индикаторным инфекциям [10].

Предложено много методов для обнаруже-

| Группы | Культуры                           |                                  |                               |                               |                                  |                               |
|--------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|        | штамм Д10/74<br><i>M. kansasii</i> | штамм 5958<br><i>M. gordonae</i> | штамм 517<br><i>M. xenopi</i> | штамм 1603<br><i>M. airum</i> | штамм 342<br><i>M. fortuitum</i> | штамм 1889<br><i>M. phlei</i> |
| 1-я    | 1,32±0,11                          | 0,94±0,22                        | 2,40±0,16                     | 0,71±0,33                     | 1,16±0,10                        | 0                             |
| 2-я    | 1,05±0,14                          | 0,80±0,06                        | 2,20±0,04                     | 0,92±0,31                     | 0,99±0,09                        | 0                             |
| 3-я    | 0,97±0,14                          | 0,40±0,13                        | 2,13±0,02                     | 0,07±0,05                     | 0,82±0,08                        | 0                             |

ния вирулентности нетуберкулезных микобактерий, основанных на различных способах введения заразного материала, использовании подопытных животных или на изменении реактивности их организма [9]. Однако все они или трудоемки, или недостаточно чувствительны, что затрудняет их широкое применение в лабораторной практике. Поэтому разработка высокочувствительных и упрощенных методов определения вирулентности микобактерий является актуальной задачей.

Нами ранее был разработан новый метод выявления вирулентности микобактерий путем заражения белых мышей, предварительно сенсибилизированных коклюшной моновакциной [1, 2]. При его применении мышам необходимо вводить коклюшную вакцину за 7 дней до начала основного опыта, что создает некоторые неудобства.

Известно, что в инфекционном процессе важную роль играют ионы трехвалентного железа [8]. Железо является одним из важнейших микроэлементов, необходимых как макро-, так и микроорганизмам. Установлено, что раствор энтерохилина в 1%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , содержащий  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в концентрации 20—30 мкг/мл среды, повышает высеиваемость туберкулезных микобактерий на среде Левенштейна—Йенсена [5]. Железо также стимулирует рост и других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Феномен усиления вирулентности показан на примере родов бактерий *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Salmonella* и др. [3, 6, 7].

Целью настоящего исследования была разработка нового метода определения вирулентности нетуберкулезных микобактерий путем введения белым мышам солей трехвалентного железа, а также сравнение чувствительности этого нового метода со способом оценки вирулентности микобактерий путем сенсибилизации белых мышей коклюшной моновакциной.

Исследования проведены на 270 беспородных белых мышак массой от 18 до 20 г с 6 видами нетуберкулезных микобактерий. Животные были разделены на три группы по 90 мышей в каждой: 1-й группе вводили 0,07 мл 2% водного раствора цитрата железа аммония (ЦЖА) и одновременно культуру микобактерий, 2-й — коклюшную моновакцину за 7 дней до заражения исследуемой культурой, 3-й (контрольной) группе — лишь культуру микобактерий.

Исследуемые культуры вводили внутривентриально в дозе 2 мг полусухой массы в 0,5 мл физиологического раствора. Каждой культурой заражали 45 мышей (по 15 в каждой группе). Наблюдение за животными осу-

ществлял в течение 1—1,5 месяца. Погибших и умерщвленных эфиром животных вскрывали и делали следующие анализы: микроскопию мазков-отпечатков из срезов органов, посев суспензии органов на среду Левенштейна—Йенсена. Количество микобактерий в мазках-отпечатках и выросших колоний оценивали по 4-балльной системе [4], затем вычисляли средний индекс интенсивности обсеменения органов микобактериями (см. табл.).

По данным таблицы видно, что все исследуемые культуры, за исключением сапрофита *M. phlei*, обладают вирулентными свойствами. Наиболее выраженными они были в 1-й группе: показатели колебались от 0,94 у штамма 5958 (*M. gordonae*) до 2,4 у штамма № 517 (*M. xenopi*).

При сравнении показателей 1 и 2-й групп оказалось, что индекс вирулентности выше при введении экзогенного железа, чем при использовании коклюшной вакцины. Наиболее вирулентной оказалась *M. xenopi*, что связано, по-видимому, с тем, что данный штамм был свежeweделенным от больного микобактериозом, впоследствии скончавшегося. Заметно повышалась вирулентность при воздействии как железом, так и коклюшной вакциной у штамма 5958 *M. gordonae*. В 1-й группе среднеарифметический индекс увеличился по сравнению с контролем в 2,4 раза, а во 2-й — в 2 раза.

Относительно низкую вирулентность штаммов Д10/74 (*M. kansasii*), № 1603 (*M. airum*) и № 342 (*M. fortuitum*) можно объяснить тем, что они являются эталонными штаммами, долгое время не пассированными через организм восприимчивого животного. Разница в вирулентности у штамма № 1603 (*M. airum*) при введении ЦЖА и коклюшной вакцины была недостоверной. Штамм № 1889 (*M. phlei*) при любых методах определения вирулентных свойств не проявлял.

Таким образом, введение ЦЖА повышает вирулентность всех изученных штаммов нетуберкулезных микобактерий за исключением сапрофита *M. phlei*. Данный метод оказался более чувствительным, чем способ с применением коклюшной вакцины. Кроме того, его преимущество заключается в том, что ЦЖА можно вводить одновременно с заражением животных, а не за 7 дней, как с коклюшной вакциной.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амфитеатрова Н. Ф., Брудная Ю. Е. Бюлл. изобр. № 27. — 1986. — С. 12.
2. Брудная Ю. Е., Амфитеатрова Н. Ф. // ЖМЭИ. — 1987. — № 11. — С. 9—12.

3. Горлина М. Х. // ЖМЭИ.— 1985.— № 3.— С. 94—97.

4. Макеева О. О. Методы экспериментальной химиотерапии.— М., 1971.

5. Назарук М. И., Белякова О. И. и др. // Бюлл. изобр.—1983.— № 48.— С. 17.

6. Ненков П., Манахимов Р., Поликар А. и др. // ЖМЭИ.— 1984.— № 8.— С. 56—57.

7. Петровская В. Г., Настичкин И. А., Лычева Т. Н. // ЖМЭИ.— 1983.— № 9.— С. 25—27.

8. Петровская В. Г. // ЖМЭИ.— 1984.— № 7.— С. 17—19.

9. Финкеев Е. А., Михайлова Л. В. Гидрокортизоновый метод в биологических исследованиях при туберкулезе.— Фрунзе, 1976.

10. Чередаев А. Н. // Лабор. дело.— 1987.— № 4.— С. 3—13.

Поступила 25.04.95.

## STUDY OF THE EFFECT OF AMMONIUM IRON CITRATE ON THE VIRULENCE OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

*Yu. E. Brudnaya, B. O. Berim*

### Summary

The method of the determination of the virulence of nontuberculous mycobacteria by the injection of ferric iron salts to white mice is developed, the comparative analysis of the sensitivity of this method and estimation of the virulence of mycobacteria by sensitization of white mice by pertussoid monovalent vaccine is performed. The investigations are carried out on 270 not pedigree white mice with 6 species of nontuberculous mycobacteria. It is established that the injection of ammonium iron citrate increases the virulence of the all nontuberculous mycobacteria strains studied except for *M. phlei*. The method given proved to be more sensitive than the method with pertussoid vaccine.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.217.34

### НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*Р. С. Гараев, И. А. Студенцова*

*Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета*

Более десяти лет прошло после опубликования на страницах журнала актовой речи заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. И. В. Заиконниковой [6]. В ней подробно отражены первый этап создания новых лекарственных препаратов на основе антихолинэстеразных фосфорорганических соединений (ФОС), синтезированных в Казанском технологическом университете под руководством проф. А. И. Разумова, а также итоги доклинического изучения и первые шаги клинической апробации ФОС, не проявляющих антихолинэстеразной активности.

За эти годы кафедра фармакологии и другие подразделения КГМУ, химические лаборатории ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН и Казанского технологического университета, производственные химико-фармацевтические объединения «Татхимфармпрепараты» (г. Казань), «Санитас» (г. Каунас) и «Латвбиофарм» (г. Олайне), Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии интенсивно работали над созданием оптимальных лекарственных форм и организаций их серийного выпуска. Сотрудники кафедры

фармакологии в тесном содружестве с клиницистами различных учреждений Казани, Москвы, Санкт-Петербурга, Риги, Тбилиси и других городов проводили клинические испытания новых препаратов и конкретизировали показания к их применению.

В настоящей работе приведены сведения о трех оригинальных лекарственных средствах: димефосфоне, глицифоне и фосфабензиде, успешно прошедших клинические испытания, а также об основных направлениях поиска и доклинического изучения новых ФОС.

**Димефосфон** (диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты) на основании экспериментальных работ, проведенных на кафедре фармакологии (И. В. Заиконникова, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, И. С. Мокринская, В. П. Булатов, С. В. Мальцев и др.), в 1983 г. был введен в медицинскую практику в качестве антиацидотического средства [9]. Способ непрерывного синтеза этого препарата [2], разработанный в ИОФХ им. А. Е. Арбузова, освоен ПО «Татхимфармпрепараты» и «Санитас». При дальнейшем изучении диме-