

Из лаборатории кафедры микробиологии Казанского гос. мединститута (зав. проф. Р. Р. Гельтцер) и Краевого микробиологического ин-та (директор д-р С. Ф. Немшилов, научный руков. проф. Р. Р. Гельтцер).

О ВЛИЯНИИ ПРЕПАРАТОВ НОВАРСЕНОЛА и БИОХИНОЛЯ НА ВЫРАБОТКУ АГГЛЮТИНИНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К *Sp. pallida* В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРОЛИКАХ.

Е. К. Наумова.

Вопрос о влиянии лекарственных веществ на выработку антител при сифилисе у людей и при экспериментальном сифилисе изучен очень мало. Известно, напр., мнение Фингера, что препараты ртути обладают действием, стимулирующим защитные силы организма (увеличение веса, увеличение иммунных тел — агглютининов и гемолизинов); Шаде говорит о ртути, как о катализаторе, стимулирующем ферментативные процессы в организме наподобие висмута и вообще всех поливалентных металлов.

О механизме действия арсенобензолов известно немного. Кроме общеукрепляющего (прибавление в весе) действия, согласно данным опытов Левадити и Яманучи с атоксилом и висмутом, можно предположить, что в глубине тканей в результате воздействия этих сложных соединений мышьяка происходит образование нового сложного органического соединения — арсеникального токсальбумина — сильно спириллоидного. В силу этого, арсенобензолы, не разрушающие спирохеты *in vitro*, приобретают эту способность при введении их в организм.

Теорий и предположений по этому вопросу мы знаем достаточно, но экспериментальных подтверждений этих теорий пока еще мало.

В литературе известна работа Семолла, в которой он подводит итоги изучения влияния мышьяковистых соединений на выработку антител у кроликов, иммунизированных холерными вибрионами. А указывает, что дача (*per os*) мышьяковистого калия животному как до, так и после иммунизации задерживала выработку агглютининов к холерным вибрионам. Выработка лизинов задерживалась только в том случае, если животное получало препарат до вакцинации. При приеме препарата после вакцинации никакого влияния на выработку антител не отмечалось. В ряде опытов животные получали инъекции какодиллового натрия под кожу. В тех случаях, когда инъекции делались до вакцинации или в ближайшие дни после вакцинации, отмечалось стимулирующее действие препарата на выработку агглютининов. При введении того же препарата через несколько дней после вакцинации никаких изменений в выработке антител не отмечалось. Такая же обработка животных не оказывала никакого влияния на продукцию лизинов.

В одной из работ, проведенных в нашей лаборатории Кондратьевым и Каримовой по вопросу об антителах у людей при сифилисе, было подмечено, что при исследовании активных сывороток у больных свежим вторичным люесом между 10—15 днями специфического лечения наблюдается значительное повышение титра агглютинации, во 2-й же половине курса лечения его — падение.

Для выяснения закономерности этого влияния препаратов мышьяка и висмута проведено специальное исследование сывороток больных сифилисом в различных стадиях заболевания (Кондратьев, Наумова и Каримова).

Данная же работа имеет целью выяснить влияние препаратов мышьяка и висмута на выработку антител к *Sp. pallida* в эксперименте на кроликах.

Для опыта подбирались кролики одной и той же породы, приблизительно одинакового возраста (6—8 месяцев) и одного и того же веса (2—3 кг). Сыворотка всех кроликов предварительно проверялась на присутствие естественных агглютининов к *Sp. pallida*. При этом сыворотки всех кроликов, за исключением № 64 и № 30, дали реакц. агглютинации (при двукратной проверке) при разведении 1:10 и 1:20. Сыворотка кролика № 64 дала р. агглют. в разведении 1:25, а кролика № 30—в разведении 1:40.

Кролики получали по 1 см³ бульонной, с кусочками печени, прогретой (при 56°—1/2 часа) культуры *Sp. pallida* штамм II (Казань), ежедневно в краевую вену уха. Каждому кролику производилось, таким образом, по 10 инъекций к-ры *Sp. pallida*. Впоследствии, убедившись в тождественных результатах, мы вводили живые бульонные культуры *Sp. pallida* в таких же дозировках.

Каждую шестидневку у иммунизированных кроликов бралась кровь, как в период инъекций, так и позднее, в течение 4 месяцев наблюдения и ставилась р. агглютинации культурой *Sp. pallida*, штамм II (Казань).

Мы получили следующие результаты (табл. 1). Кажущийся на первый взгляд парадоксальным слабоположительный результат р. агглютинации с меньшим разведением сыворотки объясняется тем, что при значительной концентрации сыворотки проявляется ее литическое действие на спирохеты, и таким образом, оставшиеся спирохеты, ввиду малого их количества, дают р. агглютинации слабо выраженную.

Из таблицы видно, что титр агглютинации стабильно удерживается в течение приблизительно 2—1/2 месяцев в разведении до 1:800, а затем начинает падать.

Такие же результаты получены с сыворотками кроликов № 30 и № 45, которые тоже получали инъекции прогретых бульонных культур *Sp. pallida*, и сыворотками кроликов № 64 и № 227, получивших инъекции живых бульонных культур *Sp. pallida* Т. о. введение прогретых или живых бульонных к-р *Sp. pallida* кролику стимулирует клетки организма к выработке специфических агглютининов к *Sp. pallida*. И, чтобы доказать, что печеночный бульон не является таким же стимулятором при введении его в организм животного — был поставлен опыт с введением внутривенно (по 1 см³ всего 10 инъекций) 2-м кроликам (№ 61 и 129) этого бульона. При наблюдении этих кроликов в течение 3 месяцев, не было отмечено повышения титра агглютинации даже до разв. 1:50.

Далее, предварительно проверенным на присутствие естественных агглютининов к *Sp. pallida* кроликам № 92 и 79. вводил-

ся препарат мышьяка—новарсенол в количестве 0,015 куб. см на кило веса животного внутривенно (в краевую вену уха) с перерывами в 4 дня. Всего кролики получили 5 инъекций. Сыворотка таких кроликов проверялась р. агглютинации каждую шестидневку.

При этом оказалось, что введение препаратов мышьяка кролику без культур *Sp. pallida* не дает повышения титра выше 1 : 10.

То же самое получено у кроликов № 335 и № 340, которым вводилась эмульсия биохиноля внутримышечно в течение 10 дней по 0,08 куб. см на кило веса животного. Т. о. ни препарат мышьяка, ни препарат висмута при введении в организм кролика, не вызывают повышения титра естественных агглютининов к *Sp. pallida*.

Далее является вопрос — не стимулирует ли новарсенол или биохиноль выработку агглютининов у кролика при одновременном введении их с культурами *Sp. pallida* или после окончания инъекций *Sp. pallida*.

Для выяснения этого вопроса были взяты кролики №№ 75, 137 и 8, которые получали по 10 инъекций к-р *Sp. pallida* и одновременно по 5 инъекций новарсенола. Полученные данные при проверке сывороток этих кроликов изложены в таб. 2.

Данные таб. 2 - мало чем отличаются от контрольной (табл. 1, кролик № 42). Значит, стимулирующего, а также и задерживающего действия новарсенола, при введении его в момент инъекций *Sp. pallida*, не отмечается. Такие же данные получены нами от кроликов №№ 137 и 8, т. е. у этих кроликов идет нарастание титра агглютининов (1 : 800), так же как и у контрольного кролика (№ 42, табл. 1).

Затем шла проверка влияния новарсенола на выработку агглютининов в организме животного в зависимости от того, когда вводился новарсенол: тотчас после окончания инъекции *Sp. pallida*, спустя 3 месяца и до инъекций *Sp. pallida*.

Остановимся на опыте, где новарсенол вводился тотчас же после инъекций *Sp. pallida* (прогр. к-ра). Опыт велся как указано было выше. После 10 инъекций к-р *Sp. pallida* кролику начали вводить новарсенол (см. таблицу 3, кролик 82).

Судя по таблице, можно сделать вывод, что при введении новарсенола тотчас после окончания инъекций к-р *Sp. pallida* происходит нарастание титра агглютининов по сравнению с контрольным (табл. 1, кр. № 42).

Иная картина получается, когда новарсенол вводится предварительно за месяц до инъекций к-р *Sp. pallida* в комбинации с новарсенолом (в той же дозировке) (см. табл. 4, кролик № 8).

Данные этой таблицы указывают скорее на роль новарсенола как фактора, задерживающего продукцию агглютининов к *Sp. pallida*, т. к. в контроле мы имели (табл. 1, кр. № 42) повышение титра до развед. 1 : 800, а в данном случае стабильно удерживается титр до развед. 1 : 400.

Мы не получали такой картины, когда вводили к-ру *Sp. pallida* без новарсенола, спустя 3 месяца после курса инъекций новарсенола.

Ниже, из таблицы 5 видно, что нарастание титра при таком способе введения новарсенола несколько не задерживается (см. таблицу 5, кр. № 92).

Из наших опытов с новарсенолом напрашивается вывод: одновременное введение в организм кролику новарсенола и культур *Sp. pallida* не изменяет титра агглютинации по сравнению с контрольным. Введение новарсенола задолго (за 3 месяца) до инъекций к-р *Sp. pallida* также заметным образом не влияет на титр агглютинации. Введение же новарсенола за 1 месяц до инъекций к-р *Sp. pallida* совместно с инъекциями новарсенола заметно понижает титр агглютинации по сравнению с контрольным.

Повидимому, этот факт можно объяснить тем, что предварительно введенный за месяц новарсенол не успел выделиться из организма, как добавляется вместе с инъекциями к-р *Sp. pallida* — новая порция новарсенола, и накопленный в больших концентрациях новарсенол задерживающе действует на выработку агглютининов в организме.

Проделав по такой же схеме введение биохиноля кролику, мы не могли отметить того, чтобы биохиноль заметным образом влиял задерживающе на выработку агглютининов. Титр оставался тот же, что и у контрольного (1 : 800).

Выяснив вопрос о влиянии препаратов мышьяка и отдельных препаратов висмута на выработку агглютининов в организме кролика к *Sp. pallida*, мы поставили затем другой вопрос: может ли влиять на клетки организма, вырабатывающие агглютинины, комбинированное введение этих препаратов вместе с инъекциями к-р *Sp. pallida*.

Для выяснения этого вопроса поставлен был опыт на 3 кроликах (№№ 37, 50 и 12), которые получали одновременно 10 инъекций *Sp. pallida* 10 инъекций внутримышечно биохиноля и 5 инъекций внутривенно новарсенола. Кровь таких кроликов проверялась реакц. агглютинации, как в момент инъекций, так и после (см. таблицу 6, кр. № 37).

Из таблицы видно, что после окончания инъекций, спустя $1\frac{1}{2}$ месяца, при комбинированном введении биохиноля и новарсенола совместно с инъекциями к-р *Sp. pallida* происходит нарастание титра агглютининов до 1 : 1600 и слабее до разведения 1 : 3200. Такие же результаты мы получили у кроликов №№ 12 и 50.

Комбинированное введение биохиноля с новарсенолом мы провели на кролике № 42а, которому 3 месяца тому назад была введена прогретая культура *Sp. pallida* в количестве 10 инъекций. Заметим, что титр агглютинации у этого кролика к этому времени снизился почти до первоначального (1 : 50). Комбинированное же введение препаратов мышьяка и висмута (без к-р *Sp. pallida*), в первые же три шестидневки дало повышение титра агглютининов до пределов разведения ясно 1 : 200 и слабее выражено в разведении 1 : 400.

Это дает нам право, с известной, однако, осторожностью, высказать предположение, что комбинированное введение новарсенола и биохиноля в организм кролика в момент инъекций к-р *Sp. pallida* и даже спустя 3 месяца после этих инъекций — действует тонизирующе на клетки организма, вырабатывающие антитела, чего не могли мы отметить от введения биохиноля и новарсенола в отдельности.

Если придерживаться того мнения, что антитела при сифилисе являются защитным барьером, то в этом может быть и можно найти объяснение лучшего лечебного эффекта комбинированного введения препаратов при лечении сифилиса, которое действует тонизирующе на клетки организма, вырабатывающие антитела, не исключая и спирохетоцидного действия этих препаратов.

На основании наших опытов можно сделать следующие выводы:

1) Введение культур *Sp. pallida*, шт. II (Казань), прогретых или живых, в организм кролика, вызывает выработку агглютининов к *Sp. pallida*.

2) Инъекции кролику новарсенола или биохиноля без культур *Sp. pallida* не вызывают повышения титра естественных агглютининов к *Sp. pallida*.

3) Инъекции *Sp. pallida* с одновременным введением новарсенола или биохиноля заметного повышения титра не дают. При введении же новарсенола тотчас после окончания инъекции *Sp. pallida* происходит нарастание титра агглютининов.

4) Предварительное введение новарсенола с последующим введением к-р *Sp. pallida* + новарсенол дает понижение титра агглютининов.

5) Инъекции биохиноля (до, после и в момент инъекции к-р *Sp. pallida*) заметным образом не влияет на титр агглютинации.

6) Комбинированное введение новарсенола и биохиноля как в момент инъекций к-р *Sp. pallida*, так и после инъекций к-р *Sp. pallida*, заметно повышает титр агглютинации.
