

МИКРОБИОЛОГИЯ

М. Я. СИДОРКИНА

**УСИЛЕНИЕ ГОРМОНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ПНЕВМОКОККУ
И СТРЕПТОКОККУ**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 15 VI 1950)

Организм животного, в зависимости от ряда условий (возраст, среда, физиологическое состояние), обнаруживает различную степень устойчивости к инфицирующему началу или иммунизаторным раздражителям. В условиях разной среды чувствительность к токсическим факторам, а равно и перестройка иммунных свойств организма меняются, что находит свое отражение и в течение инфекционного процесса. Влияние условий среды на организм осуществляется через ряд систем органов, среди которых нервной системе и подчиненным ей эндокринным органам несомненно принадлежит ведущая роль.

В своих работах А. Д. Сперанский⁽⁶⁾, основываясь на учении И. П. Павлова, выдвигает положение о необходимости создания новых представлений о действии специфических раздражителей на организм. Не отрицая причинной связи между возникновением болезни и специфическим раздражением (микроб, токсин и т. д.), он считает, однако, что основная роль в развитии болезненных явлений принадлежит нервной системе включающейся немедленно в патологический процесс и влияющей на его течение и исход.

Еще менее освещен вопрос о роли гормонов эндокринных органов в развитии или предотвращении инфекционного процесса и иммунитете. Имеются работы с довольно противоречивыми данными, показывающими влияние различных гормональных препаратов на иммунитет и течение инфекционного процесса при разных заболеваниях. В одних работах отмечено положительное влияние гормонов^(1, 8), тогда как в других работах⁽⁷⁾ указывается на неблагоприятное действие гормональных препаратов на организм, в условиях экспериментального инфицирования. В этих работах эмпирически изучалось действие весьма разнообразных препаратов, как то: фолликулина, гравидана, пролана, адриналина, тироксина и других.

Решение проблемы эндокринных факторов в осуществлении инфекционного процесса и иммунитета не может быть достигнуто по пути эмпирического испытания разнообразнейших гормональных препаратов, при различных инфекциях. На первых этапах исследования вряд ли можно ожидать положительного эффекта от применения, гормонов с ограниченным диапазоном действия (адреналин) или гормональных веществ, наличие которых в организме связано лишь с определенным физиологическим состоянием (пролан). Имеются основания допустить, что гормонам, имеющим наиболее близкое отношение к регуляции обмена веществ и к процессам развития организма, к дифференцировке его тканей (гормоны гипофиза, щитовидной и половых желез), при-

надлежит своя роль в формировании защитных свойств организма и в специфике иммунных реакций.

Вместе с тем широкое применение химиотерапевтических средств делало актуальным изучение роли именно тех гормонов, уровень обогащенности которыми, в условиях химиотерапии, существенно изменяется.

Соображения такого рода явились основной посылкой для проведения ряда исследований, имевших задачу выяснить значение гормона щитовидной железы в осуществлении защитных реакций организма.

Гормон щитовидной железы является серьезным фактором в комплексе условий, определяющих уровень основного обмена и других процессов (терморегуляция). Известно также и его значение в активировании ретикуло-эндотелиальной системы.

Поэтому отправным пунктом для наших экспериментов явились работы А. А. Войткевича⁽²⁾, касающиеся биологического действия сульфамидных препаратов. В работах этих было показано, что при введении в организм сульфамидов характерным образом изменяется функция железистой доли гипофиза и щитовидной железы. Здесь наблюдается прогрессирующее обеднение организма тиреоидным гормоном. Степень нарушений гормонального баланса находится в прямой зависимости от дозировки сульфамида. Этот эффект быстро нарастает при увеличении продолжительности введения препарата даже в пределах небольшого периода времени. В работах Войткевича также было показано, что побочный эффект, вызываемый сульфамидами в функции органов эндокринной системы, может быть ослаблен, вовсе устранен или предотвращен путем введения в организм препарата щитовидной железы.

Основываясь на этих данных, мы изучили устойчивость животных к инфицирующему началу в условиях применения сульфамидов, при одновременном введении тиреоидного гормона.

Таким образом, перед нами стояла задача установить: в какой степени изменение уровня обогащенности организма тиреоидным гормоном отразится на защитных свойствах инфицируемого организма и изменяется ли в этих условиях действие применяющихся одновременно сульфамидных препаратов.

Для этого мы заражали белых мышей пневмококками и применяли комбинированное введение сульфамида и тиреоидина. Было поставлено шесть опытов с культурой пневмококка I, II и III типов на 685 белых мышей.

Перед каждым опытом титровалась минимальная летальная доза (D_{lm}) суточной культуры пневмококка (на 65 мышах). Вирулентность ее поддерживалась на постоянном уровне путем культивирования на полусвернутом сывороточном агаре, с проведением через организм мыши один раз в 10 дней. Заражение производилось суточной бульонной культурой внутрибрюшинно.

Взвесь готовилась следующим образом: суточная культура пневмококка на сывороточном бульоне центрифугировалась, бульон сливался, а к осадку прибавлялся физиологический раствор в таком количестве, чтобы число пневмококков соответствовало 500 млн микробных тел в 1 см³.

Предварительно была установлена легко переносимая нетоксическая доза тиреоидина (на 50 мышах) и терапевтически эффективная доза сульфамида (на 70 мышах).

Порошкообразный тиреоидин эмульгировался в физиологическом растворе с таким расчетом, чтобы в 0,5 см³ жидкости содержалось 0,1 мг препарата. В этой дозе тиреоидин вводился мышам три раза в день с помощью маленького полого зонда, соединенного с шприцем. Это позволяло точно дозировать препарат.

Таким же способом, после заражения, вводился и сульфамид: суль-

фидин по 5 мг три раза в день (в первых трех опытах) и сульфатиазол по 10 мг три раза в день (во всех последующих опытах). В каждом опыте было шесть серий белых мышей. Суммарное число животных в одноименных сериях всех опытов колебалось от 80 до 90 особей.

Таблица 1

Серия	Заражение пневмококко- вой культурой (D1m)	Сульф- амид	Тиреоидин (до зара- жения)	Тиреоидин (после за- ражения)	Срок гибели (в днях после заражения)	% погиб- ших	% выжив- ших
1	+	—	—	—	1—2	100	—
2	+	+	—	—	2—4	83,3	16,7
3	+	+	—	+	3—6	79,1	20,9
4	+	+	+	—	4—8	65,8	34,2
5	+	+	+	+	3—5	85,0	15,0
6	—	—	+	+	—	—	100

Мыши первой серии служили контролем (они инфицировались, но не получали каких-либо препаратов). Контрольные мыши во всех опытах обнаружили 100% гибель в течение первых суток после заражения.

Мыши второй серии после заражения получали сульфамид. В результате 16,7% мышей выжило, а срок гибели остальных увеличился до 4 дней. Мыши третьей серии после заражения получали сульфамид в комбинации с тиреоидином. Процент выживаемости несколько возрос (20,9%). Срок гибели оставшихся животных еще более увеличился (до 6 дней). Наилучший результат был получен в четвертой серии, животные которой получали тиреоидин до заражения. В этой серии выжило 34,2% мышей, а срок гибели возрос до 8 дней.

В пятой серии введение тиреоидина имело место как до, так и после заражения.

Оказалось, что столь продолжительное введение тиреоидина не влекло дальнейшего увеличения положительного эффекта. Выживаемость мышей в этой серии снизилась, по сравнению с предшествующей. Но и в этой серии выживаемость оказалась примерно такой же, как и в серии с введением только одного сульфамидного препарата.

Мыши шестой серии являлись дополнительным контролем для выявления возможного токсического действия тиреоидина при его продолжительном введении. В этой серии продолжительность введения тиреоидина была увеличена вдвое, по сравнению с периодом тиреоидизации в основных (3-й и 4-й) сериях. Все мыши последней серии остались живыми. Из сопоставления данных 2-й и 3-й серии, видно, что тиреоидин, вводимый в комбинации с сульфамидом создает условия, при которых повышается терапевтическая эффективность сульфамида. Особо при этом следует отметить, что бактериостатическое действие сульфамида при одновременном введении с тиреоидином не снижается даже в тех условиях, когда общая продолжительность введения и сроки введения тиреоидина были изменены. Известно, что парааминобензойная кислота ослабляет и побочные явления, вызываемые сульфамидами, но в то же время она ослабляет и их бактериостатическое действие (⁴, ⁵). Этого не наблюдается при применении гормона щитовидной железы.

Для выяснения того, в какой мере изученный нами эффект может быть распространен и в отношении других видов патогенных микроорганизмов, мы поставили опыты на 100 мышах с культурой гемолитического стрептококка. Условия опыта, методика, число серий были такими же как и в предыдущем опыте. Были получены результаты аналогичные тем, которые резюмированы выше для опытов с культурой

пневмококка. В опыте с гемолитическим стрептококком, в серии, где тиреоидин вводился одновременно с сульфамидом, выживаемость мышей составила 26%, т. е. эффект был близок к таковому в той серии предыдущих опытов, где введение тиреоидина предшествовало заражению пневмококком.

Во всех опытах, данные о которых приведены выше, для заражения применялась минимальная смертельная доза микробных культур. В дополнительном опыте была применена доза пневмококка, вызывающая гибель только 50% зараженных мышей. Этот метод, как известно⁽⁹⁾, дает меньше отклонений, обусловленных индивидуальными особенностями животных и приводит к экономии подопытных животных. Результаты дополнительного опыта оказались значительно лучше, чем с более высокой дозировкой инфицирующего начала.

Заслуживают внимания также некоторые дополнительные наблюдения над мышами, сохранившимися после проведения основного опыта. Через 25 дней после окончания основного опыта с пневмококком эти мыши были заражены весьма вирулентной для них паратифозной инфекцией. Мыши начали погибать от паратифа. При этом мыши, получавшие ранее тиреоидин (в основном опыте), начали погибать только тогда, когда почти все контрольные мыши (не получавшие ранее тиреоидина) уже погибли (сохранились 3 особи из 26). Гибель ранее тиреоидизированных мышей растянулась на продолжительный срок (до месяца), при отсутствии лечения паратифозной инфекции. Последними погибли мыши из четвертой серии основного опыта. Эти данные указывают на то, что тиреоидный гормон вызывает стойкие изменения в защитных свойствах организма.

Резюмируя результаты наших экспериментов, следует подчеркнуть, что введение гормона щитовидной железы белым мышам повышает устойчивость животных к пневмококковой и стрептококковой инфекции в условиях применения и сульфамидных препаратов. При этом бактериостатическое действие сульфамидов не ослабляется. Наиболее эффективным (если основываться на показателе выживаемости) является применение тиреоидного гормона до заражения и до введения сульфамидов. Терапевтическое действие сульфамидов улучшается и при одновременном введении тиреоидина. Применение тиреоидного гормона влечет и более общие относительно стойкие изменения в защитных свойствах организма. При объяснении природы изменений, наступающих в защитных свойствах организма, должно быть принято во внимание значение тиреоидного гормона для функционального тонуса нервной системы, определяющей реактивность организма в отношении различных факторов.

Казахский государственный медицинский институт
им. В. М. Молотова
г. Алма-Ата

Поступило
31 III 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Д. Анина-Радченко, ЖМЭИ, 3, 51 (1936). ² А. А. Войткевич, Бюлл. эксп. биол. и мед., 23, 138 (1947); 23, 254 (1947); ЖМЭИ, 11, 42 (1948). ³ Л. М. Карманова, ЖМЭИ, 17, 6 (1936). ⁴ Ш. Д. Мошковский и А. В. Стоянова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 23, 202 (1947). ⁵ Ш. Д. Мошковский, Химистерapia, Изд. АМН СССР, 9, 57 (1948). ⁶ Л. Д. Сперанский, Элементы построения теории медицины, М., 1937. ⁷ Х. К. Форштер, ЖМЭИ, 2—3, 107 (1939). ⁸ К. Ф. Фриде, М. К. Эберт и Г. В. Чистосердова, ЖМЭИ, 3, 49 (1944). ⁹ L. J. Reed and H. Muench, Am. Journ. Hyg., 27, No. 3 (1938).