

МИКРОБИОЛОГИЯ

А. В. МАРКОВИЧ и А. А. ВОРОБЬЕВ

**НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА БЕЛЫХ МЫШЕЙ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИММУНИЗИРУЮЩЕЙ ДОЗЫ  
СТОЛБНЯЧНОГО АНАТОКСИНА**

(Представлено академиком К. М. Быковым 19 VII 1952)

Напряженность иммунитета возрастает с увеличением иммунизирующей дозы антигена, если эта доза не слишком велика, чтобы вызвать стадию перевозбуждения организма. Практика активной иммунизации показывает, что возрастание напряженности иммунитета происходит не пропорционально увеличению дозы антигена. Установить характер этой зависимости при однократной иммунизации являлось целью нашей работы.

В качестве антигена служил очищенный столбнячный анатоксин (КК 15) и различные препараты очищенного, сорбированного столбнячного анатоксина (А, Б/В и С1). Последние различались степенью очистки анатоксина и полнотой сорбции антигена. Все препараты имели одинаковую концентрацию антигена.

30—40 штук белых мышей весом 18—20 г (выдержанных перед началом опыта в течение 1—2 недель при оптимальных условиях питания и содержания) иммунизировались однократно какой-либо дозой столбнячного анатоксина, вводимой внутривентриально в объеме 1,0 мл. Через 3 недели после иммунизации мышам вводились (подкожно, в объеме 1,0 мл) различные количества  $D_{1m_{100}}$ \* столбнячного токсина (разрешающие дозы — РД). После введения разрешающих доз токсина мыши наблюдались 7 суток. Определялся процент смертности при явлениях столбняка по каждой из введенных разрешающих доз токсина. Полученные результаты приведены в табл. 1.

В настоящее время вряд ли можно перечислить все причины, которые через посредство нервной системы обуславливают иммунореактивность организма. Не подлежит сомнению, однако, что число этих причин велико. Это дает возможность к индивидуальной устойчивости к токсическому агенту в большой группе иммунизированных животных применить предельную теорему теории вероятностей — теорему П. Л. Чебышева — А. М. Ляпунова<sup>(1)</sup>. Согласно этой теореме<sup>(2,3)</sup>, если какое-либо явление подвержено воздействию большого числа взаимно независимых причин, причем каждая из них оказывает ничтожно малое влияние на течение явления в целом, то само явление

\*  $D_{1m_{100}}$  — количество столбнячного токсина в граммах, дающее гибель всех контрольных (не иммунизированных) мышей на 3—4 сутки после введения токсина.

Таблица 1

Напряженность иммунитета белых мышей к столбнячному токсину на 21 сутки после однократной иммунизации различными дозами столбнячных анатоксинов

Препарат столбнячного анатоксина	Иммунизирующая доза в мкг	Разрешающие дозы столбнячного токсина в $Dlm_{100}$																												
		4		5		6		10		15		16		20		24		30		40		50		60		80		100		
		%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	
КК 15	1,00	25	4,33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,01 0,10 1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
С 1	0,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Б/В	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Смертность белых мышей в % и пробитах (P)

может лишь незначительно отличаться от нормального закона распределения. Если индивидуальная устойчивость иммунизированных животных к токсину, в соответствии с теоремой Чебышева — Ляпунова, выражается нормальным законом распределения (кривой ошибок), то процент смертности, отвечающий каждой разрешающей дозе токсина, может быть выражен в единицах стандартного отклонения кривой ошибок или в эквивалентных им единицах — пробитах ( $P = 5 \pm \sigma$ , где  $P$  — пробит и  $\sigma$  — стандартное отклонение кривой ошибок).

В табл. 1 приведены значения пробитов смертности, соответствующие наблюдаемому в опыте проценту летальности белых мышей при введении им различных разрешающих доз столбнячного токсина. Перевод процентов смертности в пробиты производился по таблицам Блисса (4). На рис. 1 показана зависимость пробита смертности от логарифма разрешающей дозы токсина.

Как видно из рис. 1, для различных иммунизирующих доз и всех исследованных препаратов столбнячного анатоксина пробит смертности является линейной функцией  $\lg Dlm_{100}$  разрешаю-

щей дозы токсина. Это обстоятельство является существенным подтверждением высказанного предположения о значении теоремы Чебышева — Ляпунова для иммунологии.

Как количественную меру напряженности иммунитета, созданной данной дозой антигена, следует принять разрешающую дозу токсина, вызывающую гибель 50% иммунизированных животных (обозначена

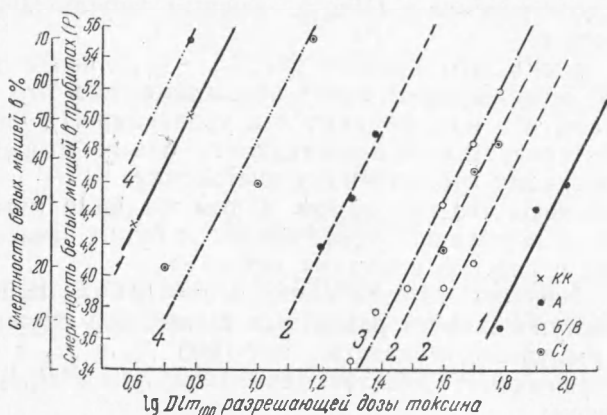


Рис. 1. Зависимость выраженного в пробитах процента смертности белых мышей, иммунизированных различными препаратами столбнячного анатоксина, от логарифма  $Dlm_{100}$  разрешающей дозы токсина. Иммунизирующие дозы: 1—1,0 мл, 2—0,1 мл, 3—0,05 мл, 4—0,01 мл

через  $PD_{50}$ ). Она дает наиболее вероятное значение количества  $Dlm_{100}$  токсина, вызывающего гибель 50% иммунизированных животных.  $PD_{50}$  определены графически по прямым рис. 1, как абсцисса точки, отвечающей 50% летальности ( $P = 5,0$ ), и приведены в табл. 2.

Таблица 2

Разрешающие дозы столбнячного токсина ( $PD_{50}$ ), дающие смертность 50% белых мышей, иммунизированных различными препаратами столбнячного анатоксина

Препарат столбнячного анатоксина	Иммунизирующая доза в мл	$PD_{50}$ в $Dlm_{100}$
КК 15	1,00	$6,0 \pm 0,06$
	0,01	4,5
	0,10	$26,4 \pm 0,8$
А	1,00	$123,0 \pm 6,5$
	0,01	$10,7 \pm 1,9$
С 1	0,10	$63,0 \pm 2,0$
	0,05	$54,0 \pm 3,5$
Б/В	0,10	$79,5 \pm 4,8$

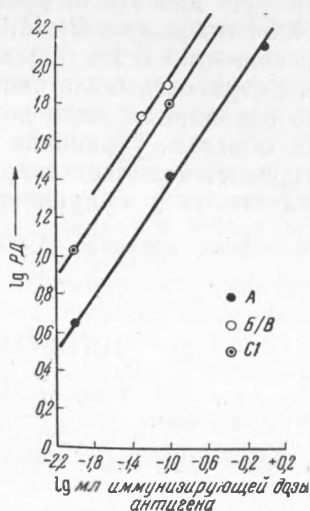


Рис. 2. Зависимость логарифма разрешающей дозы токсина ( $PD_{50}$  в  $Dlm_{100}$ ), дающей гибель 50% мышей, иммунизированных различными препаратами столбнячного анатоксина, от логарифма иммунизирующей дозы антигена (в мл)

На рис. 2 показана зависимость  $lg PD_{50}$  от логарифма иммунизирующей дозы антигена. Как видно из рис. 2, для всех очищенных, сорбированных столбнячных анатоксинов логарифм напряженности иммунитета является линейной функцией логарифма иммунизирующей

дозы антигена. Аналитическим выражением этой зависимости является следующее уравнение:

$$\lg PD_{50} = \alpha + k \lg D, \quad (1)$$

где  $D$  — иммунизирующая доза антигена и  $PD_{50}$  — соответствующая ей разрешающая доза токсина в  $Dlm_{100}$ , дающая гибель 50% иммунизированных животных.

Из рис. 2, видно, что прямые  $\lg PD_{50} - \lg D$  почти параллельны для различных исследованных препаратов анатоксина. Это дает основание предполагать, что коэффициент  $k$  в уравнении (1), численно равный 0,73, характеризует иммунреактивность белых мышей к очищенному, сорбированному столбнячному анатоксину.

Следует ожидать, что при одном и том же виде иммунизированных животных и антигена, коэффициент  $k$  будет зависеть от состояния организма и способа введения антигена.

Численное значение коэффициента  $\alpha$  ( $\alpha = \lg PD_{50}$  при  $D = 1$ ) характеризует иммуногенность различных препаратов анатоксина.

Для двух иммунизирующих доз антигена  $D_1$  и  $D_2$  и им соответствующих разрешающих доз токсина —  $(PD_{50})_1$  и  $(PD_{50})_2$  из уравнения (1) получаем:

$$\lg \frac{(PD_{50})_1}{(PD_{50})_2} = k \lg \frac{D_1}{D_2}, \quad (2)$$

т. е. логарифм относительного повышения напряженности иммунитета при однократной иммунизации прямо пропорционален логарифму отношения соответствующих доз антигена.

С целью проверки приведенных уравнений было вычислено значение  $PD_{50}$  для мышей, иммунизированных 1,0 мл препарата Б/В. По уравнению (1) для этого препарата  $\alpha = 2,667$  и  $k = 0,732$ , что дает  $PD_{50} = 465 Dlm_{100}$  при  $D = 1,0$  мл. Двум группам белых мышей, иммунизированным 1,0 мл препарата Б/В, было введено 350 и 400  $Dlm_{100}$  токсина, смертность была соответственно 0% и 34%, что удовлетворительно совпадает с вычисленным значением  $PD_{50}$ .

Таким образом, уравнения (1) и (2) выражают, в достаточно широком интервале, количественную закономерность между напряженностью иммунитета и иммунизирующей дозой антигена.

Военно-морская медицинская академия

Поступило  
1 VII 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> А. М. Ляпунов, Избр. тр., 1948, стр. 179—218. <sup>2</sup> С. Н. Бернштейн, Теория вероятностей, 1946, стр. 275—284. <sup>3</sup> Б. В. Гнеденко, А. Я. Хинчин, Элементарное введение в теорию вероятностей, 1950, стр. 138. <sup>4</sup> С. I. Bliss, Ann. of Applied Biology, 22, No. 1, 134 (1935).