

615.779.93:615.371-022.71.49]-085.52

VLIV NĚKTERÝCH ANTIBIOTIK NA IMUNIZAČNÍ ÚČINNOST TYFOVÉ VAKCÍNY

MUDr. Bohumír LUKÁŠ, CSc., PhMr. Stanislav BĚLOHLÁVEK, CSc.

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie v Praze
Ústav sér a očkovacích látek v Praze

Rozsáhlé používání a zavádění nově objevovaných antibiotik do terapie a profylaxe infekčních onemocnění postavilo do popředí i studium vlivu antibiotik na některé obranné mechanismy. Třebaže se touto otázkou zabývala v posledních 10 letech řada autorů, nacházíme v literatuře jak údaje, které zjišťovaly inhibiční vliv antibiotik, tak i údaje, které tento efekt nenacházely, nebo dokonce zjišťovaly stimulační vliv na tvorbu protilátek [Rantz a spol. 1946, Ůzek 1952, Slanetz 1953, Stevens 1953, Carpenter a spol. 1955, Lamensans a Farhi 1955 a 1956, Planeles 1956, Abramova a spol. 1956, Čumačenko 1957 a 1959, Farhi a Lamensans 1956, Farhi 1957 a, b, Kokuškinová 1958 a 1959 a, b, Cooper a Allen 1959, Patočka a spol. 1960, Feyel a Cabanes 1952 a 1954, Lamana 1952 a 1953, Ghosh a spol. 1956, Richou a spol. 1959, Ševjakovová a Kolesnikovová 1959 aj.).

Ve své práci jsme porovnávali vliv některých běžně používaných antibiotik (streptomycin, tetracyklin, kanamycin) a antibiotika dosud experimentálně prověřovaného (streptomycin polymetakrylát, patříci mezi preparáty typu tzv. antibiolyminů, viz Málek a spol. 1958 a, b, c) aplikovaných během imunizace na tvorbu sérových protilátek a imunizační účinek tyfové vakciny u králíků a bílých myšek.

Materiál a metoda

A. Králíky o váze 2,75–3,5 kg jsme imunizovali dvěma dávkami alkoholizované tyfové monovakciny (kmen Vančurová) v týdenním intervalu.

První dávka vakciny obsahovala 1×10^9 buněk v 1,5 ml a druhá dávka $1,5 \times 10^9$ buněk v 1,5 ml. Vakcínu jsme injikovali intravenózně.

Podle aplikace antibiotik byli rozděleni králíci do skupin po 4–6 zvířatech.

Antibiotika: Streptomycin sulfát Spofa (Biotika), Streptomycin sulfát-polymetakrylát (preparát připravil Výzkumný ústav antibiotik, Praha), Streptomycin-sulfát (Streptothentat fy Chemie Grünenthal), Tetracyklin (Spofa), Kanamycin sulfát (Meiji).

Antibiotika byla podávána králíkům nitrosvalově jednou denně 50 mg na zvíře po dobu 14 dní. První dávka antibiotika byla podána buď v 1. den pokusu současně s první dávkou vakciny, nebo 8. den pokusu (s druhou dávkou vakciny). Králíkům všech skupin byly odebrány 0., 20., 30., 38., den, resp. 0., 7., 14., 21., 30. den od zahájení pokusu vzorky krve. Běžným způsobem získaná séra jsme uchovávali ve zmrazeném stavu a hromadně po skončení pokusu zjišťovali běžnou zkušební metodou O, H a Vi aglutininy. Jako antigen jsme použili obchodní preparát ÚSOL. Hodnocení a srovnání titerů protilátek u králíků v jednotlivých skupinách jsme prováděli podle distribučního Smirnovova-Kolmogorova testu [Roth a spol. 1962].

B. Aktivní protekční test na myškách. Myšky o váze 15–17 g jsme imunizovali dvěma dávkami tyfové vakciny intraperitoneálně v množství 2×10^8 buněk v 0,5 ml. Interval mezi oběma dávkami byl 1 týden. Podle aplikace antibiotik byly myšky rozděleny do 7 skupin přibližně po 50 zvířatech.

Tabulka 1

Srovnání vlivu některých antibiotik na tvorbu sérových protilátek u králíků imunizovaných tyfovou vakcínou

Pokus	Antibiotika ¹⁾ (délka podávání)	log titerů sérových protilátek			Počet sér zvířat	Agglutiny
		21. den	30. den	38. den		
1. 1.	kontrola	2,5–2,8	2,2–2,5	1,0–2,2	4	O
1. 2.	STM 1–14	1,9–2,5	1,9–2,8	1,3–1,9	4	
1. 3.	STM 8–21	1,3–1,9 ²⁾	1,3–1,6 ²⁾	1,0–1,6	4	
1. 4.	STM–PM 1–14	1,9–2,2	2,2–2,5	1,6–1,9	4	
1. 5.	KANA 1–14	2,8–3,1	1,6–2,5	1,0–2,2	4	
1. 1.	kontrola	2,2–2,5	2,2–2,5	1,9–2,2	4	H
1. 2.	STM 1–14	1,6–1,9	1,6–2,2	1,6–1,9	4	
1. 3.	STM 1–21	1,3–1,9 ²⁾	1,3–1,6 ²⁾	1,0–1,9	4	
1. 4.	STM–PM 1–14	1,9–2,5	2,2–2,2	1,6–2,2	4	
1. 5.	KANA 1–14	2,2–2,8	1,9–2,5	1,0–2,2	4	

¹⁾ Antibiotika: STM = streptomycin SPOFA; STM–PM = streptomycin polymetakrylát čs. výroby; KANA = kanamycin Meiji. Antibiotika byla podávána 50 mg jedenkrát denně. Číslo značí den nasazení a trvání aplikace antibiotik.

²⁾ Hodnoty titerů se statisticky významně liší na 5% hladině oproti kontrolní skupině (distribuční Smirnovův–Kolmogorův test).

Tabulka 2

Účinek streptomycinu a tetracyklinu na tvorbu sérových protilátek u králíků imunizovaných tyfovou vakcínou

Pokus	Antibiotika ¹⁾ (délka podávání)	Počet sér zvířat	log titrů protilátek				Aglutininny
			7. den	14. den	21. den	30. den	
3.1.	kontrola	5	1,9–2,8	1,9–2,8	2,2–3,1	2,2–2,8	O
3.2.	STM — 1–14	6	1,9–2,8	1,3–2,8	1,9–3,1	1,9–2,8	
3.3.	STM — 8–21	6	1,9–2,5	2,2–2,8	1,3–2,8	1,9–2,5	
3.4.	TC 1–14	4	1,3–2,5	1,3–2,5	1,6–2,8	1,9–2,5	
3.1.	kontrola	5	1,0–1,3	1,9–3,1	2,8–3,4	1,9–2,5	H
3.2.	STM 1–14	6	1,0–1,9	1,9–2,8	2,5–3,1	2,8–3,1	
3.3.	STM 7–21	6	1,0–1,9	1,9–2,8	2,5–3,1	2,5–2,8	
3.4.	TC 1–14	4	1,0–1,3	1,6–2,5	1,9–2,5	1,9–2,5	
3.1.	kontrola	5	0,7–1,6	0,7–1,9	1,0–1,6	1,0–1,6	Vi
3.2.	STM 1–14	6	0,7–1,6	0,7–1,3	1,0–1,3	0,7–1,9	
3.3.	STM 8–14	6	1,0–1,6	0,7–1,6	0,7–1,0	0,7–1,6	
3.4.	TC 1–14	4	0,7–1,0	0,7–1,9	1,0–1,6	0,7–1,6	

1) Antibiotika: STM = streptomycin (streptothemat); TC = tetracyklin. Čísla značí den nasazení a trvání aplikace antibiotik. Dávky antibiotik 50 mg (králík/den).

- Skupina: 1. streptomycin sulfát (Spofa),
2. streptomycin polymetakrylát,
3. kanamycin,
4. tetracyklin,
5. streptomycin sulfát (Spofa),
6. kontrola bez antibiotik, pouze antigen,
7. kontrola infekce.

Skupina 1.—4. dostávala antibiotika jednou denně 1 mg subkutánně od prvního dne pokusu (současně s vakcínou) po dobu 14 dnů. Skupina 5. dostala antibiotikum od 8. dne (sekundární dávka antigenu) po dobu 14 dnů jednou denně 1 mg subkutánně. 20. den po začátku imunizace byla provedena čelenž myšek všech skupin (tj. 1.—6.) odstupňovanou dávkou infekce tyfového kmene Ty₂ (Vančurová). Dávka infekce (25, 50, 100, 400 miliónů buněk v 0,5 ml) byla myškám aplikována intraperitoneálně. Výsledky testu byly odčítány za 24, 48 a 72 hodin.

Hodnotili jsme procentuální přežití myšek z jednotlivých skupin.

Výsledky a diskuse

A. Sérové protilátky u králíků. V prvním pokuse jsme sledovali vliv streptomycinu, streptomycin-polymetakrylátu a kanamycinu, podávaných v průběhu imunizace tyfovou vakcínou, na tvorbu sérových protilátek (O, H, aglutininů). Výsledky jsou seřazeny v tabulce 1. Z tabulky je patrné, že titry aglutininů kromě 2 skupin se neliší od titrů králíků z kontrolní skupiny. Pouze králíci, kteří dostávali streptomycin-polymetakrylát (1.—14. den) a streptomycin teprve současně až s druhým antigenním podnětem (8.—21. den), měli titry aglutininů statisticky významně rozdílné 21., resp. 30. den oproti kontrolní skupině.

V dalším pokuse jsme proto opětovně testovali účinek jednak streptomycinu (Streptothemat), jednak tetracyklinu na tvorbu sérových protilátek (O, H, Vi aglutininů).

V tomto pokuse (tab. 2) jsme neprokázali na podkladě statistického hodnocení rozdílnost

Tabulka 3

Vliv antibiotik na imunizační účinnost tyfové vakcíny u myšek

Skupina	Antibiotika	2,5	Čelenž ¹⁾ počet živých buněk 10 ⁷				Kumulativní ⁴⁾ ochrana v %
			5,0	10,0	20,0	40,0	
1 ²⁾	STM	0/10	0/10	0/10	2/10	1/10 ³⁾	94,0
2	STM—PM	1/10	1/10	0/10	0/10	4/10	88,0
3	KANA	0/10	0/10	0/10	3/10	4/9	85,8
4	TC	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	100,0
5	STM	0/10	0/10	0/10	0/9	3/10	93,8
6	Antigen	0/10	1/10	2/10	0/10	0/8	93,8
7	Infekce	9/10	10/10	8/10	10/10	9/10	6,0

1) Čelenž provedena 21. den po první dávce vakcíny (kmen Ty Vančurová).

2) Skupina 1—4 Aplikace antibiotik započata současně s první dávkou vakcíny (1 mg denně po dobu 14 dnů).

Skupina 5 Aplikace antibiotika započata s druhou dávkou vakcíny (1 mg denně po dobu 14 dnů). — Označení antibiotik stejné jako v tabulce 1 a 2.

3) Číselník Číselník = počet uhynulých; jmenovatel = počet naočkovaných myšek.

4) Skupina 1—5 se statisticky (X²) neliší od kontrolní — 6. skupiny.

v titrech protilátek u jednotlivých skupin. Totožné výsledky jsme zjistili i v dalším pokuse, který byl uspořádán zcela analogicky.

Časový průběh tvorby sérových protilátek byl u všech skupin přibližně podobný, vrcholu aglutininů bylo dosaženo přibližně okolo 21. dne od začátku imunizace. Nejistili jsme rozdílný účinek antibiotik na O, H a Vi aglutininy.

B. Aktivní protekční test na myškách. Tabulka 3 nám souborně ukazuje výsledky protekce myšek po čelenži odstupňovanými dávkami infekce. Ukázalo se, že antibiotika, ať již s jejich aplikací bylo započato současně s imunizací nebo teprve při druhotném antigenním podnětu, prakticky neovlivnila celkovou protekci myší. Rozdíly mezi jednotlivými pokusnými a kontrolními skupinami nebyly statisticky významné (X^2).

V pokusech jsme použili jak u králíků, tak i u myšek vyšších dávek antibiotik na kg váhy, než se prakticky používají v humánní medicíně, i když musíme vzít v úvahu, že metabolismus pokusných zvířat, a tím i distribuce a vylučování antibiotik, zvláště pak u myšek, probíhá daleko rychleji než u lidí. Ve shodě s pracemi jiných autorů [Patočka a spol. 1960 a jiní] výsledky našich pokusů ukázaly, že běžně používaná antibiotika, podávaná v průběhu prvních čtrnácti dnů imunizace, neměla vliv na tvorbu sérových protilátek u králíků. Rovněž tak nebyla narušena celková imunita u bílých myšek (aktivní protekční test). Po aplikaci antibiotik jsme nepozorovali u králíků rozdíly v tvorbě O a H aglutininů, jak referovali Marchal a spol. 1949 a Pokozij 1959.

Snížení sérových protilátek u králíků, které jsme zjistili v jednom z našich pokusů při pozdějším nasazení streptomycinu (od 8. dne), bylo patrně způsobeno inhibičním účinkem antibiotika na druhotný antigenní podnět. Celková protekce — imunita — na myškách však nebyla antibiotikem ovlivněna. Podobné výsledky demonstrovali u morčat experimentálně infikovaných brucellou a léčených oxytetracyklinem Carpenter a spol. (1955).

Na úlohu časového faktoru při terapii antibio-

tiky (zahájení a celková doba aplikace antibiotik) a ovlivnění tvorby protilátek upozornili Slanetz 1953, Skinses a Woolridge 1948, Lukáš a spol. 1963 a jiní.

Závěr

1. Antibiotika (streptomycin, tetracyklin, kanamycin), podávaná v dávce 50 mg jednou denně po dobu 14 dnů současně s tyfovou vakcínou, nenarušila tvorbu sérových protilátek u králíků.

2. Inhibiční vliv na sérové protilátky jsme v malé míře zjistili po aplikaci streptomycin-polymerakrylátu a ojedinele po streptomycinu, s jehož aplikací bylo započato teprve při druhotném antigenním podnětu.

3. Imunizační účinek tyfové vakcíny u myšek nebyl čtrnáctidenním podáváním antibiotik ovlivněn.

Literatura

- Abramova, G. F., Kartašova, A. L., Semenova, K. L.: ŽMEI, 1956, 1: 55.
 Carpenter, C. H., Nelson, E. J., Klein, S. J., Rawlinge, B. E., Boak, R. A., Weiner, H. E.: Journ. Immunol., 1955, 74: 281.
 Cooper, M. S., Allen, G. A.: J. Immunol., 1959, 83: 232.
 Čumačenko, N. V.: Antibiotiki, 1957, 5: 17.
 Čumačenko, N. V.: Antibiotiki, 1959, 5: 70.
 Farhi, A.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1957, 244: 2201 a.
 Farhi, A.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1957, 244: 2262 b.
 Farhi, A., Lamensans, A.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1956, 243: 1572.
 Feyel, T., Cabanes, T.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1952, 234: 2232.
 Feyel, T., Cabanes, T.: Arch. Inter. Pharmacodyn., 1954, 100: 219.
 Ghosh, S. N.: Am. Biochem. Exptl. Med., 1956, 16: 45.
 Kokuškina, T. M.: Antibiotiki, 1958, 6: 59.
 Kokuškina, T. M.: Antibiotiki, 1959, 3: 73.
 Kokuškina, T. M.: ŽMEI, 1959, 6: 9.
 Lamana, A.: Experimentale, 1952, 102: 88.
 Lamana, A.: Experimentale, 1953, 103: 236.
 Lamensans, A., Farhi, A.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1955, 241: 2015.
 Lamensans, A., Farhi, A.: Compt. Rend. Acad. Sc., 1956, 242: 1089.
 Lukáš, B., Hejzlar, M., Libich, J.: Folia microbiol., 1963, 8: 80.
 Marchal, J. G., Nicot, R., Ferry H.: Compt. Rend. Soc. Biol., 1949, 143: 1389.
 Málek, P., Kolc, J., Herold, M.: Antibiotic Annual 1957—1958, N. Y. Med. Enc., 546—51, 1958.
 Málek, P., Herold, M., Hoffman, J., Kolc, J.: Nature, 1958, 181: 706.
 Málek, P., Hoffman, J., Herold, M., Kolc, J.: Antibiotiki, 1958, 1: 45.
 Ōzek Ōmer: VI. Congresso Internazionale di Microbiologica 1953, Vol. 1: 194.
 Patočka, F., John, C., Kubelka, V., Kobr, J., Šrajbr, E.: Fol. microbiol., 1960, 5: 10.
 Planeles, Ch., Čumačenko, N. V.: Antibiotiki, 1956, 1: 25.
 Pokozij, N. J.: Antibiotiki, 1959, 4: 85.
 Rantz, A. L., Boisvert, P. J., Spink, W.: Science, 1946, 103: 352.
 Richou, R., Richou, H.: C. R. Soc. Biol., 1959, 153: 969.
 Roth, Josifko, Malý, Trčka: Statistické metody v experimentální medicíně. Praha, SZN 1962.
 Skinses, O. K., Woolridge, R. L.: Journ. Inf. Dis., 1948, 83: 79.
 Slanetz, C. A.: Antib. & Chemotherap., 1953, 3: 629.
 Ševjakova, O. G., Kolesnikova, J. S.: Antibiotiki, 1959, 1: 66.
 Stevens, K. M.: Journ. Immunol., 1953, 71: 119.

SZN — NOVÉ KNIHY — 1966

Sekla Bohumil—Hořečková Ema

IMUNOGENETIKA NÁDOROVÉHO RŮSTU A PŘEDPOKLADY IMUNOTERAPIE

Stran 196, váz. 18,50 Kčs

Autoři předkládají výsledky vlastních pokusů zaměřených k ověření možnosti používat protinádorových sér k léčení nádorového růstu. Probírají genetické podklady koncepce tvorby protilátek proti nádorovým buňkám v organismu a na experimentálním materiálu ukazují účinky různých protinádorových sér na experimentální nádory krys a na prvních případy nádorů lidských. Diskutují o dosavadních kladných zkušenostech i o některých úskalích takové předpokládané imunoterapie nádorového růstu u člověka. Práce je určena onkologům, imunologům a všem lékařům interních a chirurgických oborů, kteří se zajímají

o tento moderní přístup, slibující nové perspektivy v terapii nádorového onemocnění.

Jílek Lubor

STAGNAČNÍ HYPOXIE A ANOXIE MOZKU

Stran 220, váz. 21 Kčs

Kniha přináší rozbor biochemických, funkčních a strukturních změn v CNS, které vznikají při poruchách zásobení mozku kyslíkem v průběhu postnatálního života. Uvádí zvláštnosti reakce CNS a jejich závislost na vývoji nervové tkáně a na vlastnostech poruchy cirkulace z hlediska funkčního i histopatologického. Samostatná část je věnována problému zvyšování odolnosti nervové tkáně proti stagnační hypoxii a anoxii během vývoje. Určeno fyziologům, patofyziologům, neurologům, pediatrům a lékařům všech interních oborů.