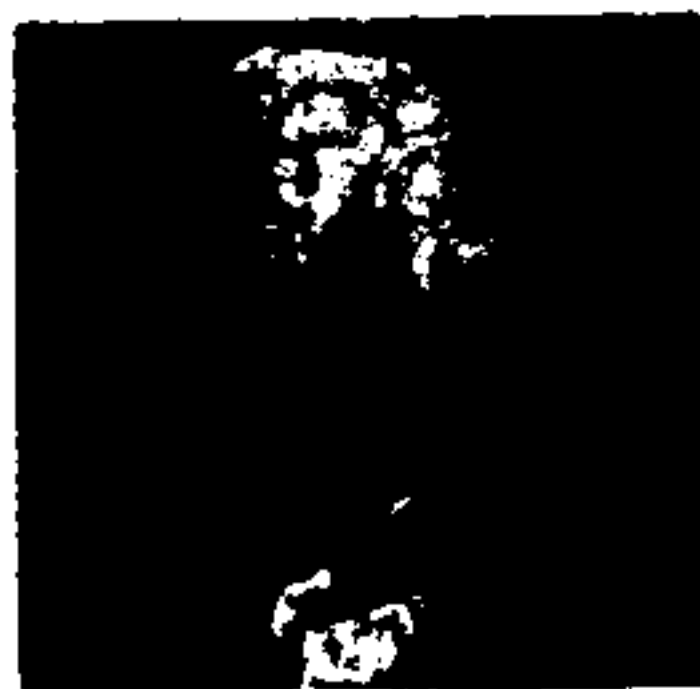


ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vedoucí redaktor: Doc. dr. O. Šmahel. — Tajemník redakce: Dr. J. König. — Členové red. rady: Dr. P. Firt, doc. dr. M. Hašek, akademik K. Henner, doc. dr. J. Holý, akademik J. Charvát, doc. dr. F. Macůch, doc.



Jan Ev. Purkyně 1787—1869

dr. J. Mašek, dr. R. Palec, akademik J. Peňák, prof. dr. Vl. Rapant, dr. O. Schůck, dr. L. Syrůček, akademik O. Teyschl, doc. dr. Z. Vořava. — Literární redaktorka: R. Potměšilová. — Techn. redaktor: R. Peliška.

V PRAZE DNE 19. SRPNA 1960

615.779.93 Tetracyklin : 618-097.5]-09.29

TVORBA PROTLÁTEK PŘI PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK TETRACYKLINOVÉ ŘADY*)

FR. PATOČKA, C. JOHN, VL. KUBELKA, J. KORB, E. ŠRAJBE

Ústav pro lékařskou mikrobiologii a imunologii fakulty všeobecného lékařství KU v Praze, přednosta prof. dr. F. Patočka

Klinické údaje, podle nichž u pacientů dlouhodobě léčených kombinací antibiotik lze pozorovat depresi obranných imunitních reakcí, vedly k pokusnému řešení této nově se otevírající problematiky. Dosažené výsledky svědčí pro depresivní vliv některých antibiotik na protilátkovou tvorbu; koncepce prací je však nejednotná, výsledky často protichůdné, někdy ne zcela přesvědčivé.

Z dosavadních výsledků řady autorů plyne:

1. Depresivní vliv antibiotik je přímo úměrný podávané dávce především širokospektrých antibiotik. Ve Stevensově práci (1953), kde mírou intenzity primární imunitní odpovědi je ztráta radioaktivně značeného jódovaného hovězího gamaglobulinu, je pozitivního výsledku dosaženo denním podáváním stoniligramových dávek tetracyklinových antibiotik pokusným králíkům.

2. Práce Slanetzovy (1953, 1954), sledující tvorbu protilátek za přidávání antibiotik do krmiva, kladou důraz na dlouhodobost podávání antibiotika.

3. Že velmi záleží na vzájemném časovém vztahu prvního podání antibiotika a prvního imunizačního podnětu, ukázali Carpenter, Nelson, Klein, Rawlings, Boak, Welmer (1955).

4. Je pochopitelné, že podáváním antibiotik jsou různě ovlivňovány různé typy protilátek. Kokušina a Jegorova (1959) zjišťují diskrepanci mezi in vitro sérologicky prokazatelnými cirkulujícími protilátkami a protekční aktivitou sér. Machal, Nicot a Fery (1949) našli rozdíl ve vytváření anti O-

a anti H-aglutininů po podávání penicilínu a streptomycinu.

5. Komplex prací Lamensanse a Farhiho (1955, 1956, 1957), sledující jednak inhibiční účinek chloramfenikolu při vytváření protilátek, jednak sníženou obranyschopnost organismu k reinfekci po podávání antibiotika; zjišťuje též modifikaci antigenní struktury bakteriálního agens pod vlivem antibiotika.

6. Byla též položena otázka (Čumačenko 1957 a, b), zda antibiotikum ovlivňuje imunogenezi či mobilizaci již vytvořených protilátek.

V předkládaném pokusném uspořádání řešíme vliv různých dávek tetracyklinu na tvorbu protilátek při užití antigenů několika typů:

a) inaktivovaného korpuskulárního brucelového antigenu emulgovaného v parafínovém oleji za pomoci lanolínu i prostého brucelového bakterinu;

b) živého chřipkového viru emulgovaného v arašídovém oleji,

c) mrtvého antigenu *Coxiella burnetii* emulgovaného v parafínovém oleji.

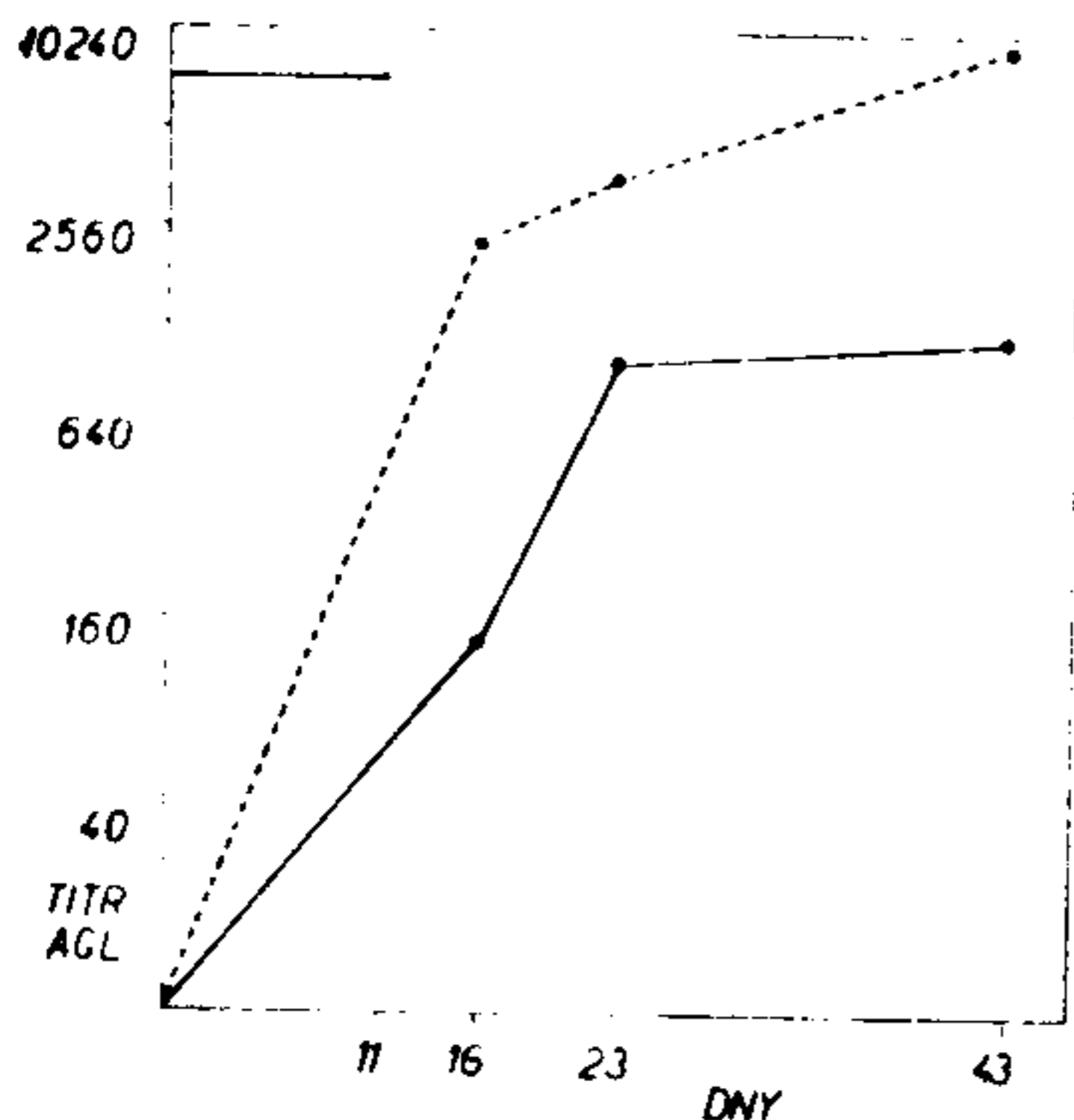
d) V poslední pokusné sérii jsme u králíků korneálně a subkutánně infikovaných virem Herpes simplex zjišťovali tvorbu neutralizačních protilátek.

Ad a) Dvě skupiny králíků různých ras a vrhů (váha 2,5 až 3 kg, skupina vždy po 10 zvířatech) byly imunizovány brucelovým antigenem (Br. abortus) emulgovaným v parafínovém oleji (John, Schindler 1958). Celková imunizační dávka i. m. aplikovaná obsahovala $1,5 \cdot 10^{10}$ brucel. Zvířata pokusné skupiny dostávala denně i. m. 25 mg tetracyklinu (Tetracyklin Bayer) po dobu 11 dnů ode dne imunizace. V séru obou skupin zvířat byly zjišťovány aglutininy i protilátky fixující komplement a počítány geometrické průměry jejich titrů. Relativně nízká dávka tetracyklinu, podávaného 11 dnů,

*) Zkráceně předneseno na mezinárodním symposiu o antibiotikách v Praze, květen 1959.

*) K 60 narozeninám prof. dr. Vr. Jonáše.

výrazně snižuje hladinu aglutininů (graf 1) a v tomto případě i protilátek fixujících komplement (graf 2). Relativně brzy po vysazení antibiotika

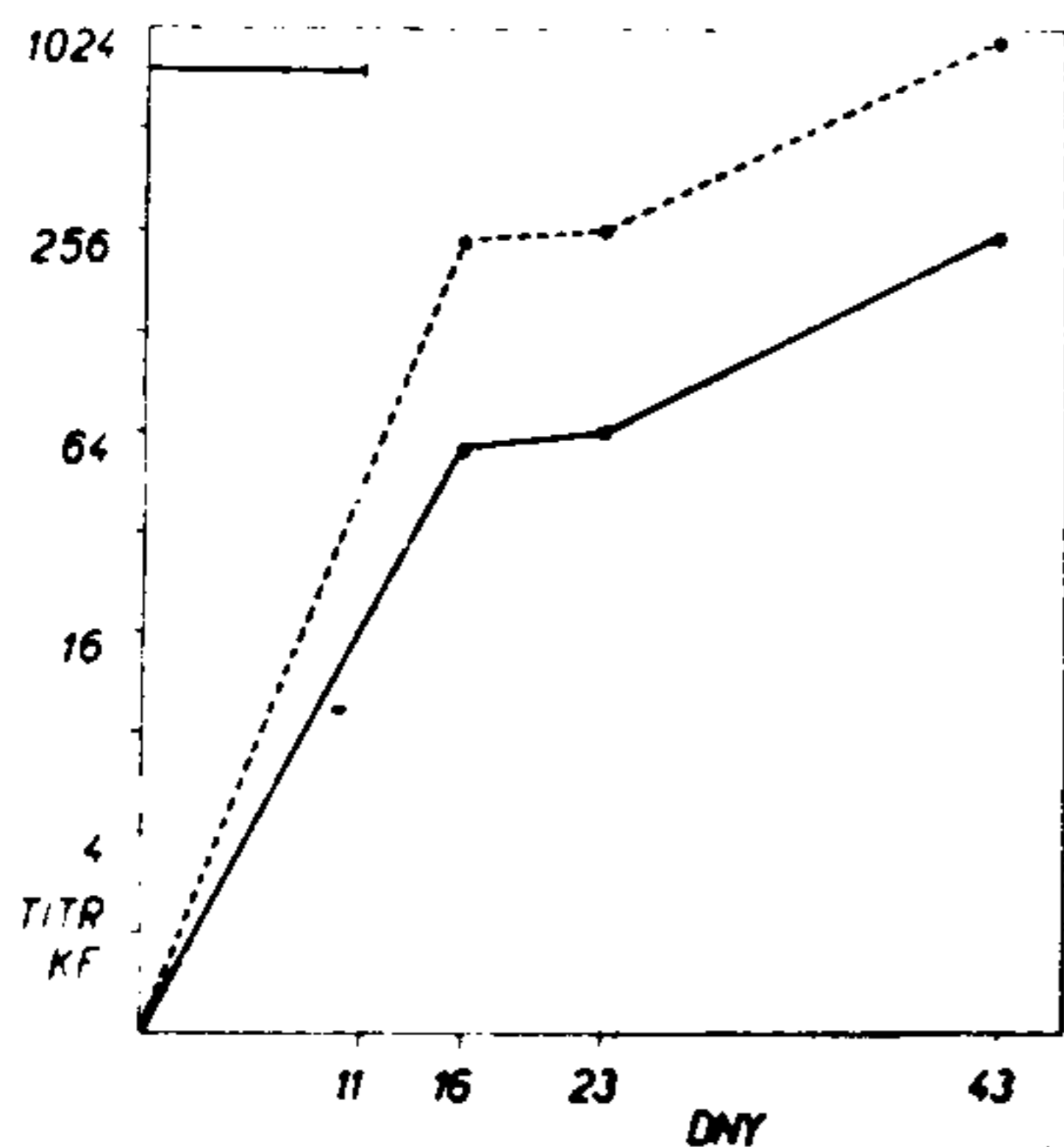


Graf 1. Geometrické průměry titrů aglutininů u králíků, kteří byli imunizováni Br. abortus ($1,5 \cdot 10^{10}$ mikrobiálních těl) emulgovanou v parafinovém oleji (přerušovaná čára), a u králíků, kteří při stejném způsobu imunizace dostávali 11 dnů (vyznačeno úsečkou), nitrosvalově denně 25 mg tetracyklinu.

dochází k zesílené protilátkové tvorbě, hladiny protilátek obou typů se přibližují hladinám u kontrol.

U králíků výrazně senzibilizovaných touto vakcínou jsme sledovali intenzitu pozdní alergické reakce po intradermálním zavedení brucelového bakterinu. Stupeň alergické reakce jsme hodnotili podle schématu Römera a Josepha v Metaxasově interpretaci (Metaxas, Metaxas-Buehler 1949, Metaxas, Metaxas-Buehler 1954, 1955).

Podávání tetracyklinu (tabulka 1) výrazně deprimuje intenzitu alergické reakce. U všech 8 sledovaných králíků s tetracyklinem lze prokázat jen nevýrazný stupeň senzibilizace ve srovnání s kontrolami.



Graf 2. Geometrické průměry titrů protilátek vážících komplement v pokusném uspořádání, stejném jako v grafu předešlém.

Za podobných pokusných podmínek jsme sledovali tvorbu protilátek při depotní imunizaci stejným inokulem za zvýšené dávky tetracyklinu (40 mg po 14 dnů). Pokus byl doplněn i skupinou zvířat (10), jimž bylo po 14 dnů denně i. m. podáváno 10 mg kortisonu (Cortisonacetát, Continental Pharma).

Od prvního týdne po imunizaci (graf 3) je u tetracyklinovaných králíků redukována tvorba aglutininů a přibližuje se až ve 4. týdnu hladinám imunizovaných kontrol. I kortison se uplatňuje jako faktor velmi výrazně snižující tvorbu protilátek. Je to zjištění pozoruhodné, neboť kortison zpravidla deprimuje protilátkovou tvorbu jen tehdy, je-li s podáváním započato před imunizací (Fagreus 1952). Deprese je nejvýraznější ve 3. týdnu pokusu, tedy za týden po podání poslední dávky kortisonu. Zajímavý

Tabulka 1. Přehled intenzity kožních alergických testů u králíků, kteří byli imunizováni korpuskulárním brucelovým antigenem emulgovaným v parafinovém oleji. První skupině byl ode dne imunizace po dobu 11 dnů podáván tetracyklin (denně 25 mg i. m.).

	Počet králíků	Množství inakt. brucei	Stupeň pozdní alerg. reakce			
			0	1	2	3
Depotní imunizace tetracyklin	8	$12 \cdot 10^7$	1	4	2	1
		$12 \cdot 10^6$	4	2	2	
		$12 \cdot 10^5$	5	3		
Depotní imunizace	8	$12 \cdot 10^7$				7 1
		$12 \cdot 10^6$			5	2 1
		$12 \cdot 10^5$	1	4	2	1

je následný prudký vzestup protilátek ve 4. týdnu, kdy v depot uzavřený antigen je dostatečným stimulem protilátkové tvorby po vymizení kortisonové clony. Účinek kortisonu co do intenzity výrazně předčí účinek tetracyklinu. Ani u tetracyklinovaných, ani u kortisonovaných králíků však nebylo možno v uvedeném pokusném uspořádání prokázat snížení tvorby protilátek reakcí fixace komplementu.

Relativně málo výrazného útlumu primární imunitní odpovědi bylo dosaženo u králíků jednorázově intramuskulárně imunizovaných korpuskulárním brucelovým antigenem ($4 \cdot 10^{10}$ mikrobů), jimž bylo denně po dobu 11 dnů podáváno i. m. 40 mg tetracyklinu (graf 4). Geometrické průměry aglutinačních titrů se jen nevýrazně liší od průměru v kontrolní skupině. Nutno připustit, že zvolený antigenní podnět byl příliš intenzivní, takže inhibiční účinek antibiotik se nemohl uplatnit. Rozdíl v primární imunitní odpovědi nebyl ani náznakem patrný při zjišťování protilátek fixujících komplement.

I v tomto uspořádání však tetracyklin deprimoval (tab. 2) rozvíjející se přecitlivělost zvířat na brucelový alergen tří různých typů (brucelový bakterin, supernatant po centrifugaci brucelové suspenze třepané 1 hodinu se skleněnými perlami, neantigenní alergen F). Stupeň kožních alergických reakcí, provedených za 4 týdny po jednorázovém podání anti-

geny, je u tetracyklinovaných králíků méně výrazný než u kontrol. Je přirozené, že senzibilita nedepotně imunizovaných zvířat je i u kontrol co do intenzity méně výrazná než u adjuvantně imunizovaných.

Nejvýraznější deprese v protilátkové tvorbě jsme dosáhli zvýšením denní dávky tetracyklinu na 100 mg, podávaných 12 dnů (graf 5). Imunizováno bylo brucelovým bakterinem, dávka nitrosvalově vstříknutá činila $2 \cdot 10^{10}$ mikrobů v 0,5 ml fyziologického roztoku.

V této skupině jsme zaznamenali i depresi hladiny protilátek fixujících komplement (graf 6). Vysoká dávka antibiotika ovšem výrazně ovlivňuje váhu pokusných zvířat. Od 3. dne pokusu ubývají zvířata na

Tabulka 2. Přehled intenzity kožních alergických testů u králíků, kteří byli imunizováni suspenzí brucel. První skupině byl ode dne imunizace po dobu 11 dnů podáván tetracyklin (denně 40 mg i. m.).

	Počet králíků	Alergen	Stupeň pozdní alerg. reakce		
			0	1	2
Jednorázová imunizace inakt. brucel. tetracyklin	10	Inakt. brucely $12 \cdot 10^6$	7	3	
		Solubilní antigen	6	4	
		Alergen F	4	6	
Jednorázová imunizace inakt. brucel.	8	Inakt. brucely $12 \cdot 10^6$	5	1	2
		Solubilní antigen		3	5
		Alergen F	1	3	4

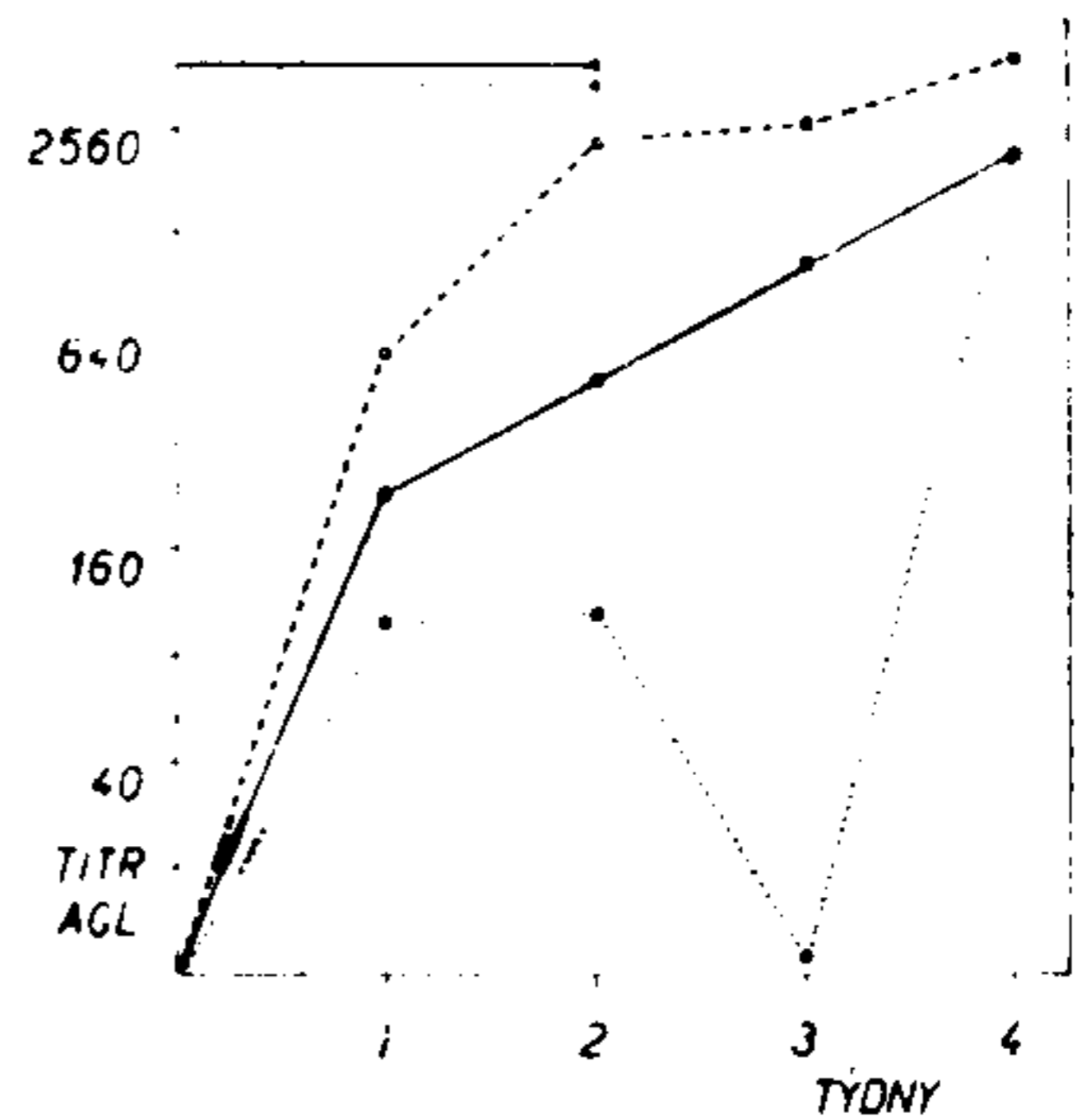
váze, po 12 dnech klesá jejich váha na 87–78 % původní váhy.

Ad b) Stomiligramové dávky tetracyklinu jsme v druhé sérii pokusů aplikovali po 7 dnů ode dne imunizace i skupině králíků, depotně imunizovaných chřipkovým virem. Užili jsme živého kmene A₂ purifikovaného podle Takátsyho. Virus byl emulgován v arašidovém oleji za pomoci aluminiumstearátu (4 %) jako emulgátoru. Pokusnému zvířeti bylo vstříknuto 800 h. j.

U tetracyklinovaných králíků je výrazně utlumena tvorba protilátek inhibičně hemaglutinačních (graf 7). Protilátky se v séru objevují později, výše jejich hladiny je výrazně nižší a po 9 týdnech klesá pod signifikantní hodnoty, zatím co v sérech kontrolních zvířat prokážeme výrazné titry IHA protilátek ještě za 6 měsíců po imunizačním podnětu. Totéž platí v méně výrazném stupni i pro protilátky fixující komplement. Naproti tomu po sedmidenním nitrosvalovém podávání prokain-penicilínu (50 000 j. denně) je dosaženo jen nevýrazného snížení protilátkové hladiny.

I když IHA protilátky lze považovat za indikátor imunity organismu, provedli jsme i séroneutralizační pokus se séry odebranými za 6 týdnů po imunizaci. 100 ID₅₀ bylo postupně smícháno s dvojnásobným ředěním sér. Po 24hodinové inkubaci

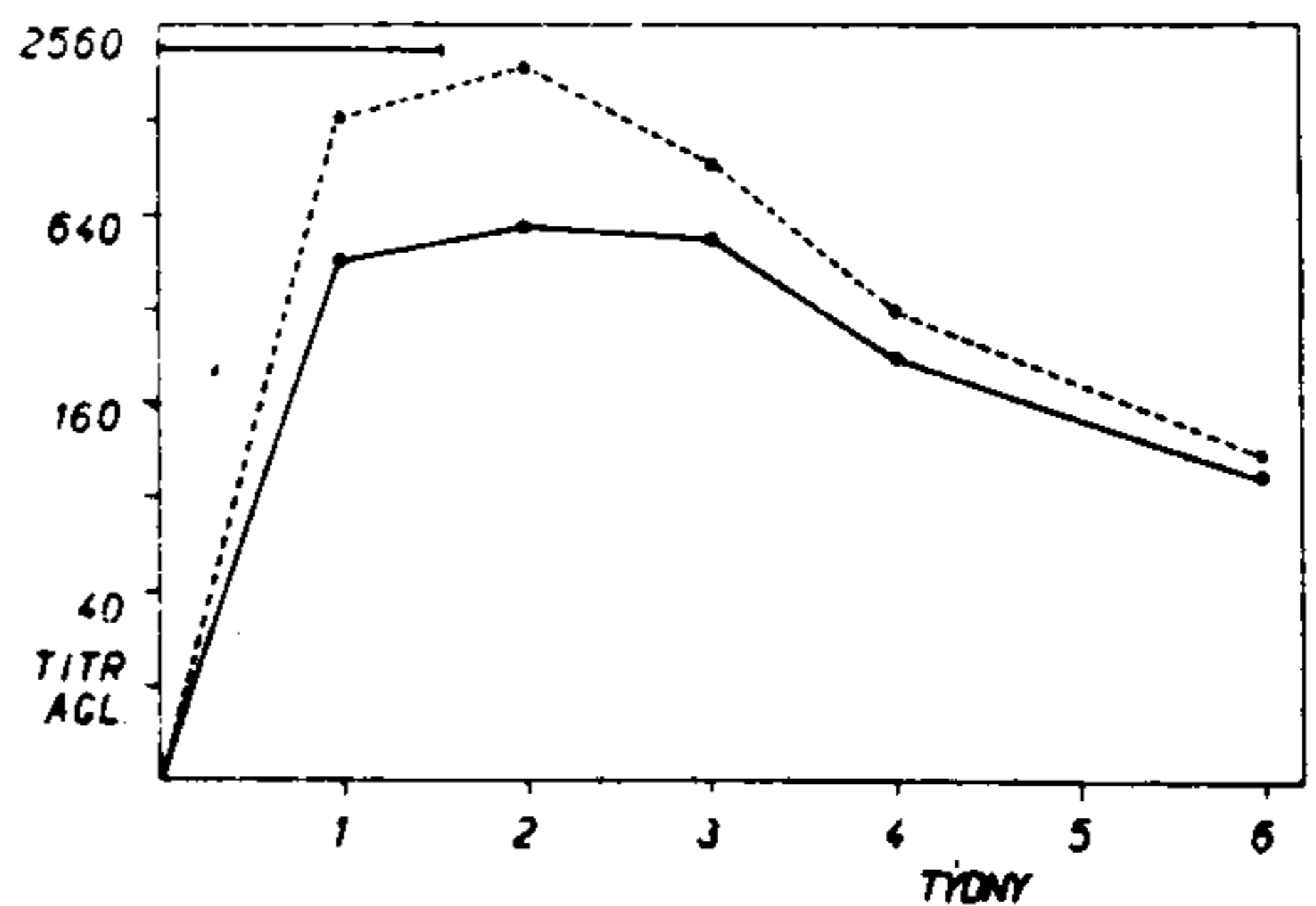
v chladnici při 4° C byl virus inokulován do alantoidního vaku kuřecích embryí. Jako konečný titer neutralizační aktivity séra bylo určeno zředění, při



Graf 3. Geometrické průměry titrů aglutininů u králíků, kteří byli depotně imunizováni Br. abortus ($1,5 \cdot 10^{10}$ mikrobních těl) emulgovanou v parafínovém oleji (přerušovaná čára), u králíků, kteří při stejném způsobu imunizace dostávali 14 dnů (vyznačeno úsečkou) tetracyklin (plná čára), a u zvířat, která ode dne imunizace dostávala 14 dnů kortison (tečkovaná čára).

jehož užití v alantoidní tekutině již hemaglutinačně nebyl prokázán virus. Neutralizační protilátky dosáhly u zvířat, jimž byl podáván prokain-penicilín, titru 1 : 256, což je hodnota shodná s titrem protilátek při depotní imunizaci bez antibiotik. V tetracyklinované skupině byl titer neutralizačních protilátek 1 : 64.

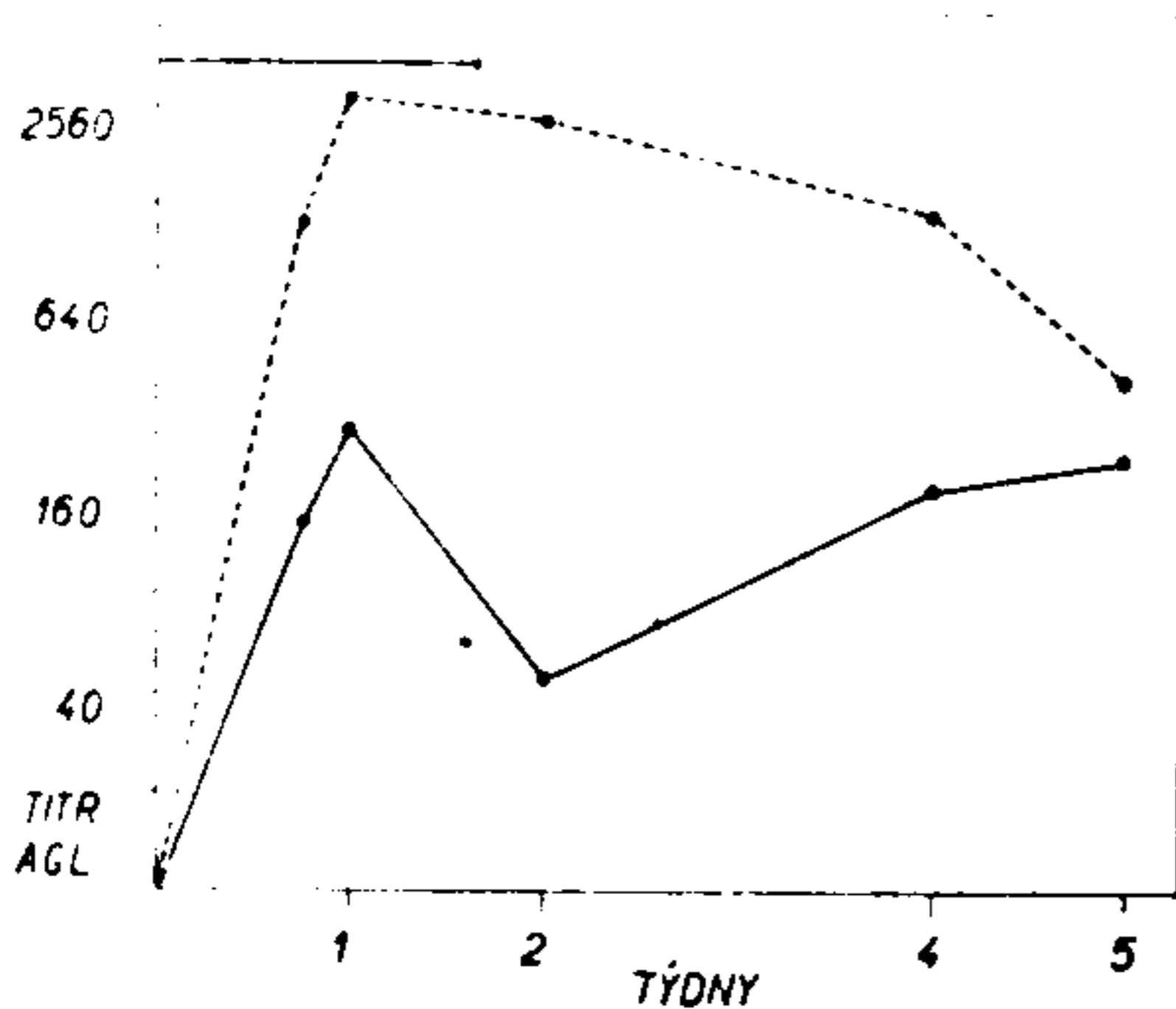
Ad c) Ve snaze o zjištění depresorického účinku tetracyklinu na imunogenezi při užití různých typů antigenů byl tetracyklin (25 mg na 1 kg váhy) po 10 dnů ode dne imunizace aplikován skupině morčat, depotně imunizovaných mrtvou Coxiella burnetii



Graf 4. Geometrické průměry titrů aglutininů u králíků, kteří byli imunizováni brucelovým bakterinem ($4 \cdot 10^{10}$ mikrobů; přerušovaná čára). Plnou čarou jsou vyznačeny geometrické průměry titrů aglutininů u zvířat, která při stejném způsobu imunizace dostávala 11 dnů (značeno úsečkou) tetracyklin.

emulgovanou v parafinovém oleji (morčeti aplikováno 10 j. antigenu pro vazbu komplementu).

V tomto pokusném uspořádání zjišťujeme rela-

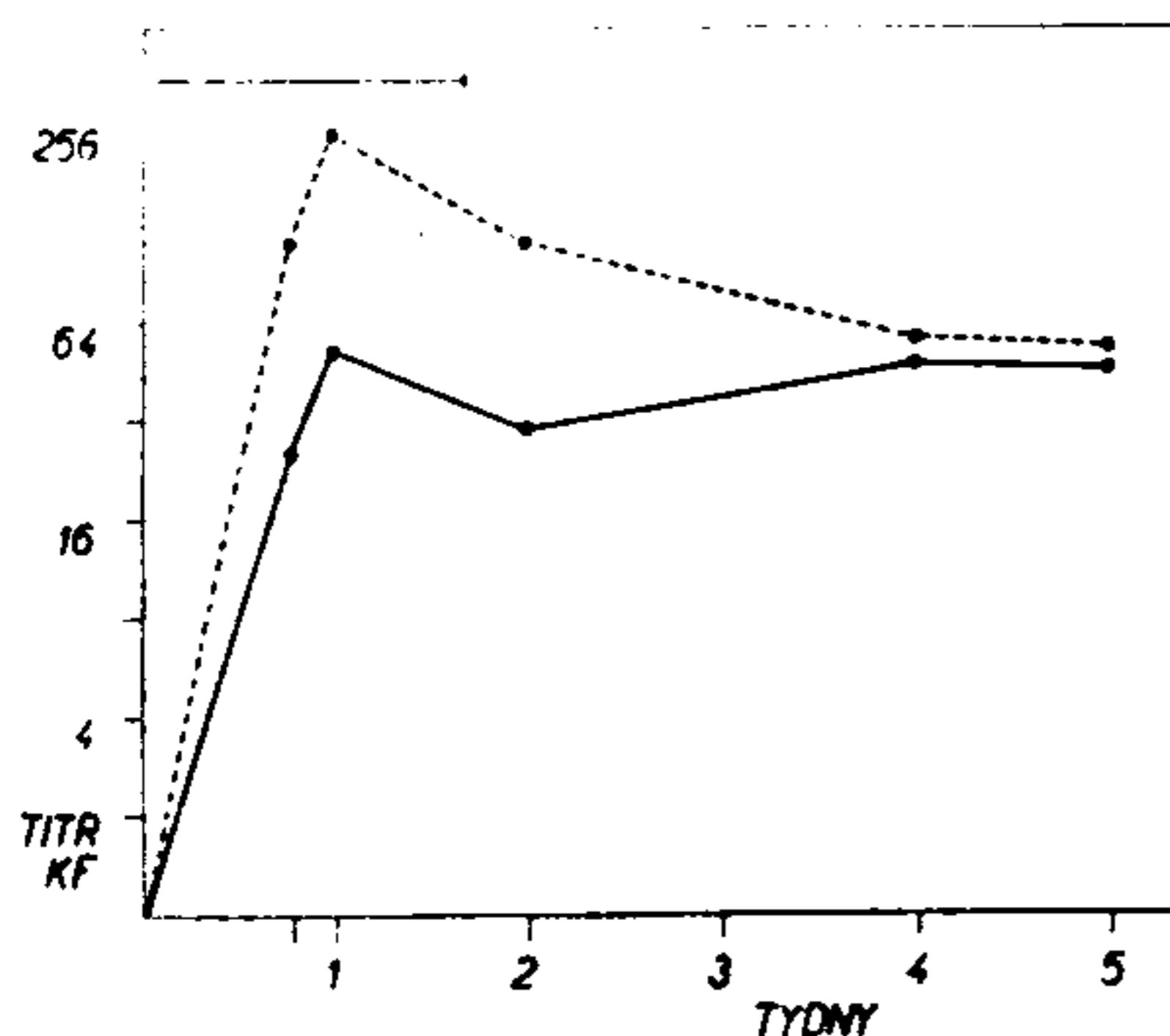


Graf 5. Geometrické průměry titrů aglutininů u králíků imunizovaných brucelovým bakterinem ($2 \cdot 10^{10}$ mikrobů) za podávání stomiligramových dávek tetracyklinu (plná čára). Přerušovaná čára jsou značeny geometrické průměry titrů aglutininů ve skupině kontrolní.

tivně málo výraznou depresi protilátek fixujících komplement za 3 až 5 týdnů po imunizaci (graf 8). Podobná závislost platí i pro protilátky aglutinační, kde je deprese výraznější.

Ad d) V infekčním pokusu byl sledován vliv tetracyklinu na tvorbu neutralizačních protilátek proti viru Herpes simplex. Králíkům infikovaným subkutánně 1 ml 10% suspenze myších mozků obsahujících herpetický kmen HC/LD₅₀ pro myšku při i. c. aplikaci $10^{-3.9}$ bylo denně i. m. podáváno 25 mg tetracyklinu po dobu 10 dnů ode dne subkutánní infekce.

Neutralizační pokus se smíšenými séry, odebranými za 28 dnů po imunizaci, provedený i. c. na myškách, ukázal, že neutralizační index činí u směsi sér králíků neovlivněných tetracyklinem 1076, kdežto séra tetracyklinovaných králíků měla neutralizační index pouze 315.

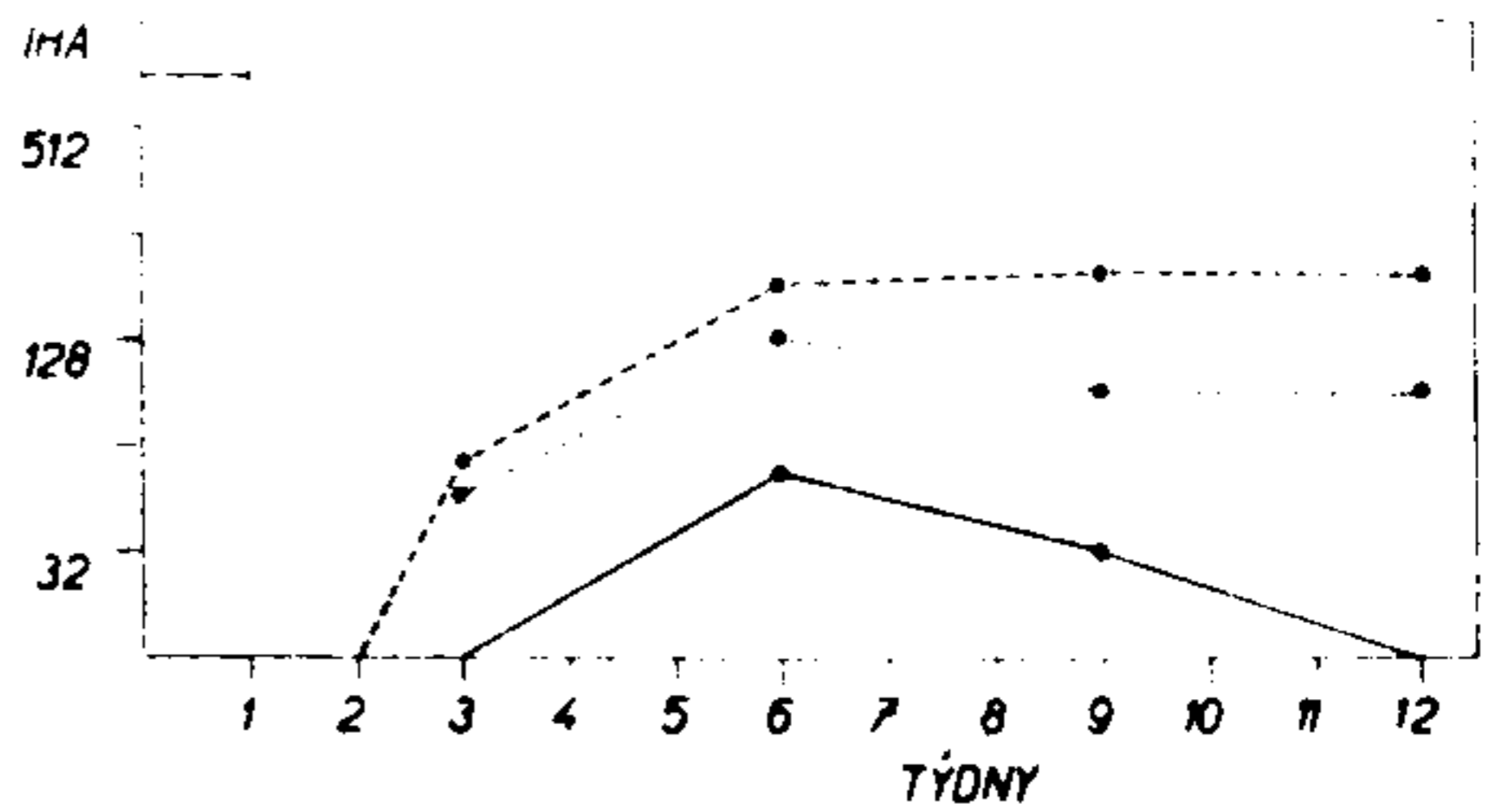


Graf 6. Geometrické průměry titrů protilátek fixujících komplement v pokusném uspořádání jako v grafu 5.

Předpokusné uspořádání ukázalo, že u korneálně infikovaných králíků s výraznou keratitidou se po podávání tetracyklinu (25 mg denně i. m.) rozvine smrtící herpetická encefalitida již do 7 dnů od vzniku keratitidy, zatímco u netetracyklinovaných králíků až za 10 dnů.

Ze série pokusů s brucelovým antigenem je především patrné, že stupeň deprese protilátkové tvorby je přímo úměrný kvantu, popřípadě dlouhodobosti podávání antibiotika. Z gradačního charakteru jevu je patrné, že nejde o pouhou pokusnou koincidenci. Ukázali jsme, že antibiotikem jsou ovlivnitelné protilátky typu aglutininů, IHA protilátky a protilátky séroneutralizační. Hladina protilátek komplementfixačních se pod vlivem tetracyklinu výrazně nemění.

Systematické podávání tetracyklinu modifikuje primární imunitní odpověď i depotně imunizační

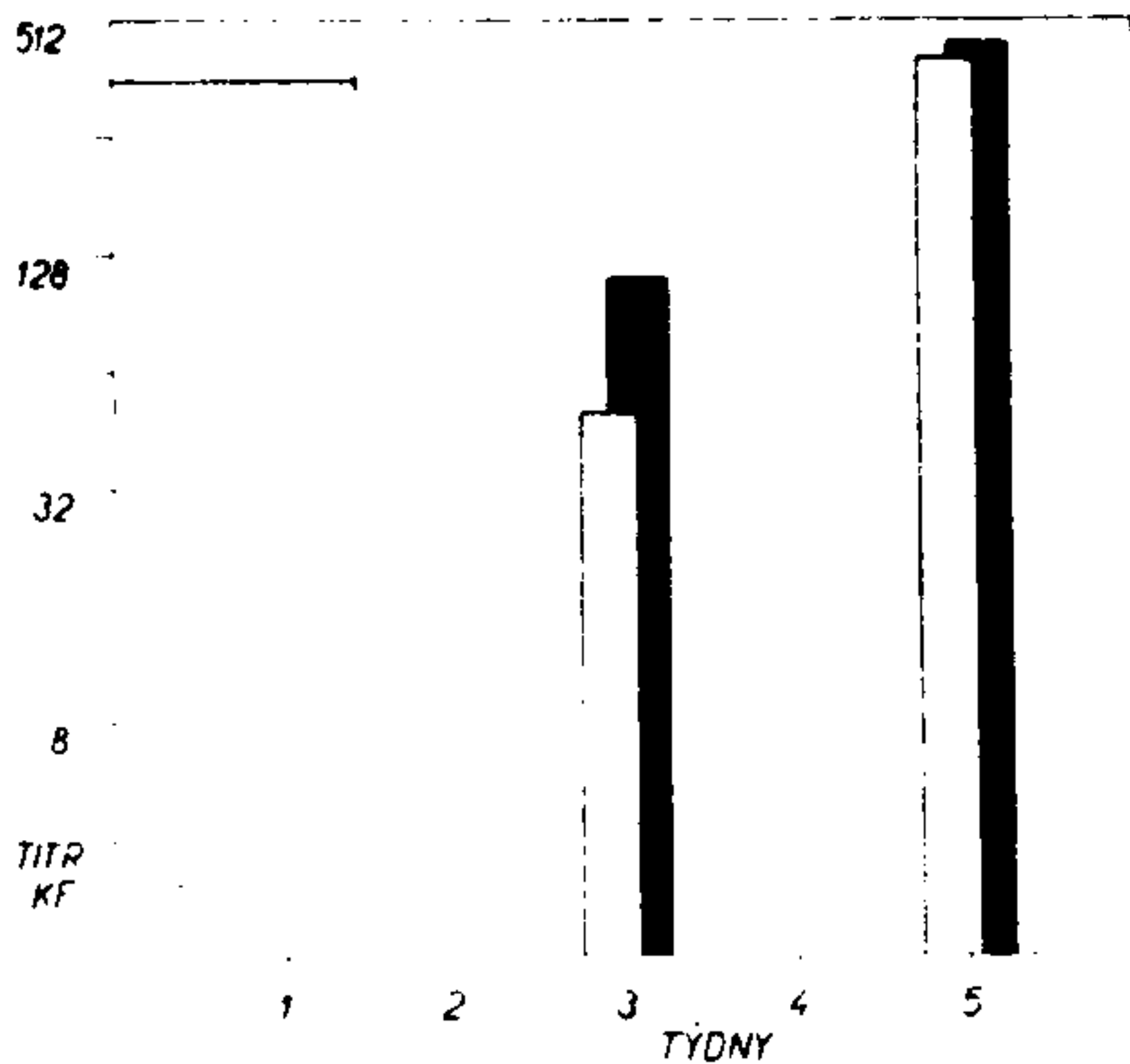


Graf 7. Přehled geometrických průměrů titrů IHA protilátek u králíků imunizovaných chřipkovým virem emulgovaným v arašídovém oleji (přerušovaná čára). Tečkované jsou značeny geometrické průměry IHA protilátek po podávání prokain-penicilínu (50 000 j. denně po 7 dnů) a plně při podávání tetracyklinu (100 mg denně po 7 dnů).

proces, při němž v opouzdřeném granulomu, který je (u králíka) sám zdrojem stálého typu protilátek, dlouhodobě přetrvává antigen.

Deprimující účinek tetracyklinu připomíná některými rysy vliv kortisonu na tvorbu protilátek. Kortison zasahuje především do indukční fáze protilátkové tvorby, jež je velmi citlivá vůči látkám poškozujícím metabolické funkce. Z našich pokusů je patrné, že i tetracyklin pravděpodobně ovlivňuje indukční fázi tvorby protilátek. Antibiotikum podávané až ve fázi produktivní je neúčinné, jak ukázali Carpenter, Nelson, Klein, Rawlings, Boak a Welmer (1955). Stevensen (1953) nadhozená deprese aktivity makrofágů při podávání antibiotik má též své analogon v kortisonových pokusech. Jak pro kortison, tak i pro tetracyklin platí, že útlum protilátkové tvorby je pouze jevem přechodným. Ve své práci jsme prokázali snížení pozdní alergické reakce u senzibilizovaných zvířat, jimž byl podáván tetracyklin. I tato deprese je analogická ne zcela konstantnímu vymizení pozdní alergické reakce po podávání kortisonu.

Sledovali jsme, do jaké míry je možno protilátkovou tvorbu ovlivnit tetracyklinem. Zůstává otevřená otázka, proč podle výsledků řady autorů tlumí protilátkovou produkci řada antibiotik, látek zcela různé chemické konfigurace i účinku.



Graf 8. Přehled geometrických průměrů titrů protilátek fixujících komplement u morčat imunizovaných *Coxiella burnetii* emulgovanou v parafínovém oleji (plný sloupek) a u morčat, jimž byl při stejném způsobu imunizace podáván 10 dnů (značeno úsečkou) tetracyklin (prázdný sloupek).

S o u h r n

Ovlivnění tvorby protilátek tetracyklinem bylo sledováno v pokusu, v němž byly králíkům i. m. podávány antigeny různého typu, emulgované v lipoidním adjuvans a suspenze inaktivovaných brucel (*Br. abortus*).

1. U králíků adjuvantně imunizovaných *Br. abortus* emulgovanou v parafínovém oleji lze denním podáváním (po 11 dnů ode dne imunizace) 25 mg tetracyklinu (i. m.) dosáhnout útlumu tvorby protilátek. Tetracyklin výrazně deprimuje i intenzitu pozdní alergické reakce na intradermální zavedení brucelového bakterinu.

2. Podobný charakter mají i křivky hladin protilátek při zvýšení denní dávky tetracyklinu na 40 mg (po dobu 14 dnů) a při zachování stejného imunizačního postupu.

3. Inhibiční účinek kortisonu na protilátkovou tvorbu je co do intenzity výraznější než účinek tetracyklinu.

4. Relativně málo výrazného útlumu primární imunitní odpovědi bylo dosaženo u králíků imunizovaných korpuskulárním brucelovým antigenem, jimž bylo denně po dobu 14 dnů podáváno 40 mg tetracyklinu.

5. Nejvýraznější deprese v protilátkové produkci bylo při imunizaci brucelovým i chřipkovým antigenem dosaženo při zvýšení denní dávky tetracyklinu na 100 mg podávaných 7 až 12 dnů.

V infekčním pokusu byl sledován vliv tetracyklinu na tvorbu neutralizačních protilátek proti viru *Herpes simplex*. Neutralizační index činil u směsi sér králíků neovlivněných tetracyklinem 1076, kdežto séra tetracyklinovaných králíků měla neutralizační index pouze 315.

Выводы

Паточка Ф., Йон Ц., Кубелка В., Корб И., Шрайбер Э.: Образование антител при применении антибиотиков тетрациклинового ряда

Производились опыты в отношении влияния тетрациклина на образование антител. Кроликам вводились внутримышечно антигены разного типа, эмульгированные в липоидном адьюванс, — и суспензия инактивированных бруцелл (*Br. abortus*).

1. У кроликов иммунизированных *Br. abortus*, эмульгированных в парафиновом масле, можно при помощи ежедневного введения 25 мг тетрациклина (внутримышечно в течение 11 дней с момента иммунизации) достигнуть угнетения образования антител. Тетрациклин выразительно уменьшает также и поздние аллергические реакции на внутрикожное введение бруцеллезного бактериона.

2. Такой же характер кривых уровня антител отмечается также и при повышении суточной дозы тетрациклина до 40 мг (в течение 14 дней) и при соблюдении того же способа иммунизации.

3. Ингибиционное действие кортизона на образование антител является в отношении интенсивности более выразительным, чем действие тетрациклина.

4. Относительно мало выразительного угнетения первичной ответной иммунной реакции было достигнуто у кроликов, иммунизированных корпускулярным бруцеллезным антигеном, которым в течение 14 дней ежедневно вводились дозы 40 мг тетрациклина.

5. Наиболее выразительного понижения образования антител при иммунизации бруцеллезным и гриппозным антигенами было достигнуто при повышении суточной дозы тетрациклина до 100 мг, применяемой в течение 7—12 дней.

В инфекционном эксперименте производилось исследование влияния тетрациклина на образование нейтрализующих антител против вируса простого лишая. Показатель нейтрализации смеси сывороток кроликов, у которых не было прибегнуто к введению тетрациклина, составлял 1076, в то время как показатель нейтрализации сывороток кроликов, которым вводился тетрациклин, составлял всего лишь 315.

Summary

Patočka Fr., John C., Kubelka Vl., Korb J., Šrajbr E.: Antibody Formation Following the Administration of Antibiotics from the Tetracycline Series

The effect of tetracycline on antibody formation was investigated experimentally in rabbits to whom i. m. injections of antigens of different types, emulsified in a lipoid adjuvant, and a suspension of inactivated brucellae (*B. abortus*) were administered.

1. In rabbits immunised adjuvantly with *Br. abortus* emulsified in paraffin oil daily doses (for a period of eleven days from the day of immunisation) of 25 mg. tetracycline (i. m.) cause an inhibition

of antibody formation. Tetracycline reduces also markedly the intensity of the late allergic reaction to the intradermal injection of *Brucella* bacterin.

2. The curves of antibody levels when raising the daily dose to 40 mg. (for a period of two weeks) and adhering to the same immunisation procedure have a similar shape.

3. The inhibitory effect of cortisone on antibody formation is more intense than that of tetracycline.

4. The inhibition of the primary immunity response was relatively little marked in rabbits immunised with corpuscular *brucella* antigen — if 40 mg. of tetracycline were administered to the animals for a period of two weeks.

5. The most marked depression of antibody formation was obtained during immunisation with *brucella* and influenza antigen when raising the daily dose of tetracycline to 10 mg. and when this dose was administered for 7—12 days.

In an infection experiment the effect of tetracycline on the formation of neutralizing antibodies against the virus Herpes simplex was investigated. The neutralization index in a mixture of rabbit sera not influenced by tetracycline was 1.076, while sera of rabbits which had received tetracycline had an neutralisation index of 315 only.

Résumé

Patočka Fr., John C., Kubelková Vl., Korb J., Šrajbr E.: **Formation d'anticorps dans l'application d'antibiotiques du cycle des tétracyclines**

Les auteurs ont étudié l'influence de la tétracycline sur la formation d'anticorps; dans des expériences faites sur des lapins, de l'antigène de type différent en émulsion dans de l'adjuvant lipolide et une suspension de *brucella abortus* inactivée ont été appliqués par vois intramusculaire.

1. Chez les lapins immunisés au *Br. abortus* en émulsion dans de l'huile de paraffine, on peut par application quotidienne (11 jours depuis le jour d'immunisation) de 25 mg de tétracycline (i. m.) provoquer une inhibition de la formation d'anticorps. La tétracycline diminue aussi remarquablement l'intensité de réactions allergiques tardives à l'introduction intradermale de bactérine de brucellose.

2. Un caractère similaire est présenté par les courbes des taux d'anticorps avec augmentation quoti-

dienne de la dose de tétracycline à 40 mg (pendant 14 jours) et avec maintien de la même méthode d'immunisation.

3. L'effet inhibiteur de la cortisone sur la formation d'anticorps est plus intensif que l'effet de la tétracycline.

4. Une inhibition relativement peu remarquable de la réponse immunitaire primaire a été obtenue chez les lapins immunisés à l'antigène de *Br. corpusculaire* et auxquels a été quotidiennement appliqué 40 mg de tétracycline pendant 14 jours.

5. Les auteurs ont observé la plus importante dépression de la production des anticorps dans l'immunisation aux antigènes de brucellose et de grippe avec augmentation des doses quotidiennes de tétracycline à 100 mg pendant 7—12 jours.

Dans une expérience d'infection, les auteurs ont étudié l'effet de la tétracycline sur la formation d'anticorps neutralisants contre le virus d'Herpes simplex. L'index de neutralisation a atteint dans un mélange de sérums de lapins non-influencés à la tétracycline 1.076, alors que les sérums de lapins tétracyclinés ont présenté un index de 315 seulement.

Literatura

- Carpenter, Ch. M., Nelson, E. I., Klein, S. J., Rawlings, B. E., Beak, R. A., Welmer, H. E.: *J. Immunol.* 74 : 281, 1955. — Čumačenko, N. V.: *Antibiotiki* 2 : 17, 1957 a. — Čumačenko, N. V.: *Bjul. exp. Biol. Med.* 22 : 86, 1957 b. — Fagrens, A.: *Acta path. microb. scand. Suppl.* 93 : 20, 1952. — Farhi, A., Lamensans, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 241 : 1894, 1955. — Farhi, A., Lamensans, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 243 : 613, 1956. — Farhi, A., Lamensans, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 243 : 1572, 1956. — Farhi, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 244 : 2201, 1957. — Farhi, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 244 : 2262, 1957. — John, C., Schindler, J.: *Acta Univ. Carol. - Med.* 1—3 : 332, 1958. — Kokušina, T. M., Jegorova, M. N.: *Symposium o antibiotikách*, Praha, 1959. — Lamensans, A., Farhi, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 241 : 2015, 1955. — Lamensans, A.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 242 : 1089, 1956. — Marchal, J. G., Nicot, R., Fery, H.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 143 : 1369, 1949. — Metaxas, M. N., Metaxas-Buehler, M.: *Schweiz. Z. Path.* 12 : 468, 1949. — Metaxas, M. N., Metaxas-Buehler, M.: *Schweiz. Z. allg. Path.* 17 : 128, 1954. — Metaxas, M. N., Metaxas-Buehler, M.: *J. Immunol.* 75 : 333, 1955. — Slanetz, Ch. A.: *Antibiot. and Chemother.* 3 : 629, 1953. — Slanetz, Ch. A.: *Science* 119 : 296, 1954. — Stevens, K. M.: *J. Immunol.* 71 : 19, 1953.

F. P., Praha 2, Studničkova 7

Do redakce došlo v prosinci 1959.