

Э. Д. СТЕПАНЯН, Р. А. ПЕТРОСЯН

ВЛИЯНИЕ ДРОБНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ И АНТИТЕЛООБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИИ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (РЭС)

В сложной проблеме биологического действия ионизирующей радиации на организм вопрос о характере изменения радиобиологического эффекта при дробном облучении представляет исключительный практический интерес. В самом деле, имеются литературные данные, указывающие, что предварительное облучение животных сравнительно умеренными дозами радиации повышает устойчивость организма к последующему воздействию массивных доз [2, 3, 10, 11, 13 и др.].

Обширный фактический материал, накопленный современной радиобиологией, свидетельствует также о том, что фракционированное облучение, нередко, вызывает в организме диаметрально противоположные эффекты [1, 4—7, 14—17 и др.].

Изложенные обстоятельства выдвигают необходимость всестороннего и углубленного изучения механизма действия прерывистого облучения на организм, а также на его отдельные органы и системы. В этой связи нам представлялось, что поскольку эффект действия проникающего излучения тесно связан с общей устойчивостью организма, то вначале следует изучить состояние тех органов и систем, которые играют существенную роль в защитно-физиологических реакциях целостного организма. В указанных реакциях, как известно, первенствующее место отводится р.-э. системе.

Из множества иммунобиологических функций р.-э. системы прежде всего нас заинтересовали ее функции поглощения и антителообразования. Поэтому в настоящей экспериментальной работе мы задались целью на примере изучения обеих функций р.-э. системы выяснить некоторые стороны механизма действия дробного облучения на организм.

Методика исследований. Опыты ставились на кроликах обоего пола, примерно одинакового возраста и веса. Поглотительная способность РЭС определялась по Адлеру и Рейману в нашей модификации [8]. Функциональным показателем ее активности служил конгорот-индекс, представляющий собой процентное отношение концентрации красителя между двумя порциями окрашенной сыворотки крови, полученные через 4 и 30 мин. после внутривенной инъекции 1% раствора конгорота в дозе 0,4 мл/кг. Величина индекса прямо пропорциональна содержанию красителя в крови и обратно пропорциональна фагоцитарной способности р.-э. системы.

Антителообразовательная функция РЭС у иммунизированных кроликов изучалась реакцией агглютинации. Иммунизация кроликов осуществлялась инъекцией в вену уха 1,0 мл убитого бруцеллезного антигена (*Bt. abort. bovis*), содержащий 10 млрд. бактериальных тел в 1,0 мл.

Тотальное облучение кроликов производилось на аппарате РУМ-11 при условиях: напряжение—185 кв., сила тока—15 мА, фильтры—0,5 мм меди+1,0 мм алюминия, кожно-фокусное расстояние—60 см, мощность дозы—15 р/мин. Таким образом, в опытах 1 и 2 серии кролики облучались однократно в дозах соответственно 300 и 600 р. В опытах с двукратным облучением в зависимости от дозы радиации и промежутков времени между ними все подопытные животные были распределены по отдельным сериям. Так, после предварительного облучения кроликов в дозе 300 р и сопутствующей их иммунизации через 6 час., повторное облучение этих же кроликов в дозе 600 р производилось в опытах 3 серии через один день, в 4—4 дня, в 5—8 дней, в 7 и 9—16 дней. В опытах 8 и 10 серии после начального облучения животных в дозах соответственно 100 и 600 р, и их последующей иммунизации, те же кролики через 16 дней облучались вторично в дозе 600 р. В опытах 11 серии кролики облучались в дозе 300 р и не иммунизировались, чтобы спустя 16 дней их вновь подвергнуть облучению в дозе 600 р. В опытах 12 серии кролики облучались однократно в дозе 600 р через 16 дней после иммунизации, а в опытах 13 серии животные вакцинировались через 6 час. после облучения их в дозе 900 р. В завершающих опытах 14 серии кролики облучались трехкратно по 100 р с однодневными интервалами между ними. Иммунизация этих же кроликов производилась спустя 6 часов после третьего облучения.

В каждой серии опытов фигурировало по 5—6 кроликов. Показатели в таблицах приводятся в среднеарифметических цифрах.

Результаты исследований. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что однократное облучение кроликов в дозах 300 и 600 р, с их последующей иммунизацией, вызывает через 3 часа резкое угнетение поглотительной способности РЭС. На 4 день фагоцитоз активизируется и в дальнейшем варьирует в пределах нормы. В этих же условиях антителообразовательная функция РЭС во все дни наблюдения заметно подавлялась. Причем, наиболее сильное подавление выработки противотел отмечалось на 4 день исследования, т. е. когда фагоцитоз находился в фазе явной стимуляции.

Как видно, под воздействием ионизирующей радиации фагоцитоз р.-э. системы изменяется двухфазно: вначале угнетается, а затем стимулируется, тогда как, ее антителообразовательная функция закономерно подавляется. Качественное расхождение между двумя испытываемыми функциями РЭС свидетельствует, вероятно, о том, что в организме они могут протекать внешне независимо друг от друга. Такое заключение нами было сделано еще в ранних исследованиях [9].

Иные результаты обнаружались в опытах с двукратным облучением кроликов с различными интервалами времени между ними.

Так, из табл. 1 явствует, что в тех опытах (3, 4, 5 и 6 серии), когда вторичное облучение кроликов наслаивается к первичному с промежутками между ними в 1, 4, 8 и 12 дней поглотительная способность РЭС изменяется подобно однократному облучению в дозе 300 или 600 р. С той однако разницей, что фагоцитоз на 4 день после вторичного облучения не только не стимулируется, а, напротив, в одних опытах (3 и 4 серии) угнетается, в других же опытах (5 и 6 серии)—варьирует в рамках исходного. К тому же наслаивание вторичного облучения к первичному с интервалами в 1 и 4 дня приводит к более длительному угнетению фагоцитоза, чем с промежутками в 8 и 12 дней. В этих же опытах агглютининообразовательная функция РЭС подавлялась тем слабее, чем позже во времени отстояло вторичное облучение от первичного.

Из изложенного можно допустить, что предварительное облучение несколько ослабляет угнетающее воздействие последующей радиации на р.-э. систему, тем значительнее, чем продолжительнее интервал времени между двухкратными облучениями. Такое допущение нашло свое экспериментальное доказательство в очередных опытах 7 серии.

Действительно, из табл. 1 следует, что после первичного облучения кроликов в дозе 300 р фагоцитоз, как обычно, изменяется двухфазно: сначала тормозится, затем возбуждается, в то время как продукция антител систематически понижается. Вторичное облучение этих же кроликов через 16 дней после начального не вызывает какие-либо существенные изменения в поглотительной и отчасти в антителообразовательной функции РЭС. Очевидно, предварительное облучение только через 16 дней после своего воздействия повышает радиоустойчивость р.-э. системы и, вероятно, всего организма в целом, к последующему действию проникающего излучения.

Таким образом, установив временную зависимость в наступлении радиозащитного эффекта при фракционированном облучении мы в дальнейших исследованиях задались целью, во-первых, повторить опыты с радиозащитным эффектом для окончательного его доказательства и, во-вторых, выяснить, в какой зависимости находится указанный эффект от дозы предварительного облучения.

Результаты этих опытов, приведенные в табл. 2, показывают, что предварительное облучение кроликов в дозах 100, 300 и 600 р с последующей радиацией их через 16 дней в дозе 600 р по-разному сказывается на РЭС. Так, спустя 3 часа после начального облучения кроликов в дозе 100 р фагоцитоз РЭС не изменяется, а в дозах 300 и 600 р, наоборот, резко угнетается. На 4 день во всех трех сериях опытов (8, 9 и 10) захватывающая способность РЭС стимулируется, а в остальные дни колеблется в границах нормы. Но, поскольку стимуляция фагоцитоза на 4 день наступает обычно не только от облучения, но и от иммунизации, то его активизация в опытах 8 серии обуславливается скорее иммунизацией, чем облучением. На 16 день после начального облучения кролики трех серий опытов (8, 9 и 10) подвергались вторичному облучению в дозе 600 р. Спустя 3 часа после этого фагоцитоз в одних опытах (8 се-

Таблица 1

Изменения поглотительной и антителиобразовательной функции р.—э. системы при дробном облучении

Серии	Условия опытов	Дозы облучения	Норма	Конгорот-индекс					Титр агглютининов					
				после облучения через										
				3 ч.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	20 д.	24 д.
Н о р м а														
1	Облучение однократное	300	51	65	38	47	53	50	1:300	1:700	1:900	1:400	1:250	1:150
2	Облучение однократное	600	57	71	43	53	59	54	1:50	1:300	1:400	1:240	1:100	1:50
3	Облучение первичное и через день-вторичное	300 600	63 —	75 74	71	70	69		1:25	1:200	1:240	1:180	1:30	
4	Облучение первичное и через 4 дня-вторичное	300 600	62 —	76 74	76	70	65		1:31	1:125	1:175			
5	Облучение первичное и через 8 дней-вторичное	300 600	67 —	78 77	53	69	66	65	1:19	1:150	1:200	1:270		
6	Облучение первичное и через 12 дней-вторичное	300 600	60 —	69 67	48	59	60	58	1:50	1:175	1:300	1:275		
7	Облучение первичное и через 16 дней-вторичное	300 600	53 —	77 55	44	56	54	56	1:25	1:300	1:450	1:460	1:250	
												1:175	1:250	1:175

Таблица 2

Изменения поглотительной и антителообразовательной функции р.—э. системы при дробном облучении

Серии	Условия опытов	Дозы облучения	Норма	Конгорот-индекс					Титр агглютининов					
				после облучения через										
				3 ч.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	20 д.	24 д.
Н о р м а														
8	Облучение первичное и через 16 дней-вторичное	100 600	63 —	59 74	51 61	60 67	62 69	1:300 1:150	1:700 1:600	1:900 1:800	1:400 1:250	1:250 1:112		
9	Облучение первичное и через 16 дней-вторичное	300 600	67 —	79 64	55 66	65 64	63 62	1:35	1:250	1:400	1:225 1:350	1:225 1:200		
10	Облучение первичное и через 16 дней-вторичное	600 600	62 —	77 63	56 64	64 62	66 65	1:12	1:170	1:300	1:150 1:225	1:150 1:100		
11	Облучение первичное без иммунизации и через 16 дней-вторичное	300 600	55 —	70 54	42 56	53 59	54 57							
12	Иммунизация и через 16 дней-облучение	— 600	56 —	68 69	47 57	56 60	59 53	1:270	1:800	1:870	1:330 1:400	1:330 1:170		
13	Однократное облучение с последующей иммунизацией	900	70	84	74	75	77	1:25	1:75	1:200	—			
14	Облучение первый раз	100	49	53										
	Облучение второй раз	100	—	—										
	Облучение третий раз	100	—	38	50	52	51	1:50	1:125	1:300				

рия) угнетается, а в других опытах (9 и 10 серии) не отклоняется от нормы. Фагоцитоз по существу не меняется и в последующие дни наблюдения.

Антителообразовательная функция РЭС, как правило, подавлялась сильнее после первичного, чем вторичного облучения.

Обобщая полученные результаты можно утверждать, что при фракционированном облучении р.-э. система изменяется в строгой зависимости от динамического взаимодействия между дозами радиации и фактором времени.

Уже из этих опытов представлялась возможность заключить, что предварительное облучение животных снимает или же ослабляет угнетающее действие последующего облучения на РЭС. Чтобы полностью убедиться в достоверности такого важного заключения необходимо было еще выяснить, что именно предварительное облучение, а не сопутствующая ему иммунизация предопределяет радиозащитный эффект.

Поэтому в опытах 11 серии неиммунизированные кролики облучались двукратно в дозах соответственно 300 и 600 р с 16-дневным интервалом между ними, а в опытах 12 серии кролики облучались однократно в дозе 600 р через 16 дней после их иммунизации.

Из табл. 2 видно, что спустя 3 часа после начального облучения кроликов (11 серия) или же их иммунизации (12 серия) фагоцитоз угнетается и на 4 день активизируется. В более поздние сроки наблюдения фагоцитоз нормализуется. На 16 день кролики обеих серии опытов (11 и 12) облучались в дозе 600 р. Через 3 часа после этого фагоцитоз в одних опытах (11 серия) не изменяется, а в других опытах (12 серия) — угнетается. В последующие сроки исследования и вплоть до окончания опытов фагоцитоз варьирует в пределах нормы. Продукция антител в опытах 12 серии угнеталась приблизительно также, как и в опытах с двукратным облучением.

Из этих опытов выяснилось, что ионизирующая радиация и бактериальный антиген, врозь действуя на организм, вызывают однотипные изменения в поглотительной способности р.-э. системы. По-видимому, такое явление объясняется тем, что объектом действия обоих качественно неоднородных раздражителей является преимущественно р.-э. система. Идентичное предположение было высказано нами еще в прежних исследованиях [9].

Этими же опытами удалось выяснить, что не иммунизация, а предварительное облучение противодействует угнетающему влиянию последующей радиации на р.-э. систему, причем в таких сравнительно высоких дозах (300 и 600 р), которые сами по себе вызывают угнетение р.-э. системы.

Заключительные серии опытов (13, 14) посвящены выяснению возможности суммации действия ионизирующей радиации при фракционированном облучении. Исходя из этого в опытах 13 серии кролики облучались однократно в дозе 900 р, т. е. в сумме, равной дозам двукратного облучения. В опытах же 14 серии животные облучались трехкратно

по 100 р с однодневными промежутками между ними. Кролики иммунизировались как всегда через 6 час. после однократного или трехкратного облучения. В последнем случае фагоцитоз определялся дважды—после первого и третьего облучений.

Из табл. 2 следует, что спустя 3 час. после разового облучения кроликов в дозе 900 р фагоцитоз наглядно подавляется, а в сравнительно поздние сроки наблюдения он имеет лишь тенденцию к угнетению. В этих условиях образование противотел в общем подавляется.

В опытах 14 серии через 3 час. после начального облучения кроликов в дозе 100 р фагоцитоз не нарушается. Спустя 3 час. после третьего облучения фагоцитоз активизируется и позже колеблется в пределах нормы. В то же время агглютининообразовательная функция РЭС затормаживается.

Подытоживая результаты опытов можно полагать, что обе испытываемые функции р.-э. системы по-разному и не в одинаковой мере суммируют эффект действия ионизирующей радиации, а именно: наиболее четкая суммация эффектов происходит в антителообразовательной, чем в поглотительной способности р.-э. системы. В последнем, суммация эффектов протекает даже своеобразно; после первого облучения кроликов в дозе 100 р фагоцитоз не меняется, а после третьего—стимулируется. Здесь, вероятно, происходила частичная суммация, ибо при наличии полного аддитивного действия от трехкратного облучения логично было ожидать наступление кратковременного угнетения фагоцитоза, как это постоянно отмечалось при однократном облучении в дозе 300 р.

Настоящее исследование, разумеется, не вскрывает полностью механизм возникновения радиозащитного эффекта при фракционированном облучении. Однако результаты его позволяют с некоторым основанием утверждать, что названный эффект обуславливается не столько гуморальными, сколько клеточными факторами организма и, в особенности, иммунобиологическими функциями клеток р.-э. системы.

В ы в о д ы

1. Однократное облучение с последующей иммунизацией подавляет антителогенез и изменяет фагоцитоз р.-э. системы двухфазно: вначале угнетает, затем стимулирует.

2. Дробное облучение угнетает антителообразовательную и, в особенности, поглотительную функции р.-э. системы тем слабее, чем дальше во времени отстоит первичная радиация от вторичной.

3. Предварительное облучение более явно противодействует угнетающему влиянию последующей радиации на фагоцитоз с интервалом времени между ними в 16 дней.

4. Защитное действие предварительного облучения на фагоцитоз находится в тесной зависимости от динамического взаимоотношения фактора времени и дозы первичной радиации.

5. Трехкратное облучение с однодневными промежутками между ними вызывает суммацию эффектов сильнее в антителообразовательной, чем в поглотительной функции р.-э. системы.

Лаборатория биофизики Института
физиологии АН УССР и
Лаборатория радиационной генетики
АН АрмССР

Поступило 10.VII 1964 г.

Է. Դ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Բ. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

ԸՆԴՀԱՏՎՈՂ ՃԱԹԱԳԱՅԹՄԱՆ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՌԵՏԻԿՈՒԼՈ-ԷՆԴՈԹԵԼԻԱՐ
ՍԻՍՏԵՄԻ ԿԱՆՈՂԱԿԱՆ ԵՎ ՀԱԿԱՄԱՐԾՆԱԳՈՅԱՑՄԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ
ՎՐԱ (Բ. Է. Ս.)

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձերով պարզված է, որ նախնական ճառագայթումը, կախված ռադիացիայի ժամանակի և դոզայի ֆակտորներից, թուլացնում կամ վերացնում է նրան հաջորդող ռադիացիայի ճնշող ներգործությունը ո. է. սիստեմի հակամարմնազոյացման և հատկապես կլանողական ֆունկցիաների վրա:

Պարզված է նաև, որ որոշակի պայմաններում եռակի ճառագայթումը էֆեկտների ավելի բարձր կուտակում առաջացնում է ո. է. սիստեմի հակամարմնազոյացման, քան ֆազոցիտային ունակության մեջ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александрова М. Ф. Мед. рад., т. 2, 6, 212—19, 1957.
2. Граевская Б. М., Кейлина Р. Я. Биофизика, т. 1, 3, 232—236, 1956.
3. Киселев П. Н., Бузини П. А., Никитина К. И. Мед. рад., 1, 43—49, 1956.
4. Кудрицкий Ю. К. Вест. рентген. и рад., 6, 15, 1955. Мед. рад., т. 2, 3, 8—14, 1957.
5. Кузнецова М. А. Радиобиология, т. 1, 1, 58—64, 1961.
6. Лучник Н. В. и Куликова В. Г. ДАН СССР, т. 110, 6, 982, 1956.
7. Раевский Б. Дозы радиоак. излуч. и их дейст. на организм. М., 1959.
8. Степанян Э. Д. Лабор. дело, 2, 1963.
9. Степанян Э. Д. Вопр. радиобиол., т. 3—4, АН Арм. ССР, 1963.
10. Betz H. G. R. des Seanc. dela Soc de biol., 144, 19—20, 1950.
11. Gronkite E., Sipe C., Eltzholtz D., Chapman W., Chambers F. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 73, 2, 1950.
12. Curtiss H. Adv. biol. Med. Phys., 11, 1—50, 1951.
13. Dimitrov L. Strahlentherapie, 104, 3, 1957.
14. Foster G. Surg. Clin North. America, 36, 5, 1956.
15. Lambrew J. Folia med., 4, 1, 1962.
16. Meyer R., Trautwann J. Radiol. austriaca, 13, 1, 1962.
17. Pape R., Pendl O. Wien med. Wschr, 41/42, 1950.