

Э. Д. СТЕПАНЯН, Р. А. ПЕТРОСЯН, Л. П. ГРИГОРЕНКО

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ЯДОВ И ПРОНИКАЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ Р.-Э. СИСТЕМЫ

Согласно рефлекторной теории в основе болезнетворного действия проникающей радиации на организм лежат две взаимно противоположные тенденции. С одной стороны, ионизация вызывает в организме функциональные и структурные нарушения, а с другой.—специфически возбуждает защитные приспособления, предназначенные для борьбы с патогенной радиацией. Это теоретическое положение открывает большие практические возможности для направленного изменения общей радиочувствительности организма путем преимущественного воздействия на отдельные его защитные приспособления.

Среди различных защитных приспособлений целостного организма ведущее место отводится ретикуло-эндотелиальной системе. Из множества ее функций определенный иммунобиологический интерес представляют фагоцитарная и антителообразовательная. Хотя и обе функции р.-э. системы играют ведущую роль в защитных реакциях организма, однако до настоящего времени нет единства во мнениях относительно характера и особенности регулирующего влияния на них вегетативной нервной системы (ВНС).

Литературные источники по данному вопросу содержат лишь крайне противоречивые высказывания [1—10, 12—15]. Однако подавляющее большинство этих высказываний говорит о том, что в норме симпатический отдел ВНС тормозит, а ее парасимпатический отдел возбуждает фагоцитарную и антителообразовательную функции р.-э. системы. Что же касается одновременного регулирующего влияния ВНС на обе функции р.-э. системы при облучении, то в доступной литературе мы не нашли соответствующих указаний. Нет также сведений относительно взаимосвязи между фагоцитарной способностью р.-э. системы и общей радиочувствительностью организма.

В настоящих исследованиях преследовалась цель не только изучить особенности регулирующего влияния различных отделов ВНС на поглотительную и антителообразовательную функции р.-э. системы, но и выяснить зависимость между функциональным состоянием поглотительной способности р.-э. системы и общей радиочувствительностью организма.

Методика исследований. Опыты проводились на кроликах и белых крысах. Показателем функционального состояния поглотительной способности р.-э. системы служил конгорот-индекс, а противотелообразо-

вательной реакции ее — титр специфических антител. Конгорот-индекс определялся по Адлеру и Рейману в нашей модификации [11], а титр антител в крови иммунизированных кроликов устанавливался серологической реакцией агглютинации. Кролики иммунизировались через 6 час. после наших вмешательств, путем внутривенной инъекции 0,2 мл убитого бруцеллезного антигена, содержащего 10 млрд бактериальных тел в 1 мл.

Функциональное состояние р.-э. системы изменялось фармакологическими препаратами, действующими преимущественно на различные отделы ВНС. Тотальное облучение животных производилось однократно на рентгенотерапевтическом аппарате РУМ-11. Кролики облучались в дозе 300, а крысы—550 и 750 р.

В исследованиях I раздела на кроликах было поставлено четыре серии опытов. В опытах 1 серии 0,01% раствор адреналина инъецировался в дозе 1,0 мл/кг; во 2—0,1% раствор эрготоксина 1,5 мл/кг; в 3—0,5% раствор пилокарпина 0,3 мл/кг; в 4—1% раствор атропина 1,0 мл/кг.

В исследованиях II раздела на белых крысах использовались те же фармакологические вещества, что и на кроликах, но в различных дозах. Так, в опытах 1 серии 0,1% раствор адреналина впрыскивался в дозе 0,1 мл/100 г; во 2—0,1% раствор эрготоксина 0,5 мл/100 г; в 3—1% раствор пилокарпина 0,1 мл/100 г; в 4—1% раствор атропина 0,5 мл/100 г.

Испытуемые препараты в оптимальных дозах, установленных по изменению фагоцитоза р.-э. системы, инъецировались кроликам подкожно, а белым крысам внутрибрюшинно за 15—20 мин. до облучения. Опытные серии с применением нейротропных веществ и облучения подкреплялись соответствующими контрольными группами. Конгорот-проба на кроликах ставилась до и после облучения через 3 часа, а также спустя 4, 8, 12 и 16 дней. В эти же дни у иммунизированных кроликов определялся титр специфических противотел. В каждой серии опытов I раздела участвовало по 4—7 кроликов, а в опытах II раздела—по 15—20 белых крыс. Показателями общей радиочувствительности организма служили средняя продолжительность жизни павших животных и процент выживаемости в течение 30 дней наблюдения. Цифровые данные обработаны среднеарифметически.

Результаты исследований. Из табл. I видно, что после облучения интактных кроликов поглотительная способность р.-э. системы изменяется двухфазно: вначале кратковременно угнетается, а затем, более длительно активизируясь, возвращается к норме. В этих условиях антителогенез подавляется тем слабее, чем больше времени проходит после облучения.

Испытание фармакологических препаратов на кроликах показало высокую чувствительность р.-э. системы к их действию. Так, из табл. I явствует, что спустя 3 часа после инъекции животным адреналина или атропина захватывающая способность р.-э. системы резко подавляется. В то же время эрготоксин не изменяет, а пилокарпин возбуждает фаго-

Таблица 1

Сочетанное воздействие медиаторных ядов и облучения на поглотительную и антителообразовательную функцию р.-э. системы кроликов

Серия	Условия опытов	Конгорот-индекс					Титр агглютининов				
		Исходный	после воздействия через								
			3 ч.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.
	Норма	50	—	55	61	57	54	1:160	1:360	1:440	1:180
	Облучение	53	70	42	40	55	59	1:20	1:55	1:150	1:110
1	Адреналин	55	67	58	59	52	60	1:133	1:200	1:100	1:83
	Адреналин+облучение . .	57	47	48	58	54	55	1:25	1:60	1:130	1:50
2	Эрготоксин	70	74	69	59	61	65	1:33	1:117	1:83	1:42
	Эрготоксин+облучение . .	67	73	53	55	51	60	1:25	1:50	1:95	1:45
3	Пилокарпин	64	51	63	61	70	67	1:330	1:660	1:533	1:100
	Пилокарпин+облучение . .	56	44	43	57	60	62	1:100	1:190	1:110	1:50
4	Атропин	63	79	63	66	70	61	1:170	1:270	1:115	1:58
	Атропин+облучение	66	81	51	62	59	63	1:20	1:65	1:110	1:120

цитоз. В последующие дни наблюдения фагоцитоз варьирует в пределах нормы. Антителогенез при введении адреналина, атропина и особенно эрготоксина подавляется, а при инъекции пилокарпина несколько стимулируется.

Сходные явления отмечаются при комбинированном воздействии нейрогенных веществ и облучения (табл. 1). Действительно, поглотительная способность р.-э. системы через 3 часа после сочетания облучения с эрготоксином не изменяется, с пилокарпином стимулируется, а с атропином резко угнетается. На 4-й день исследования фагоцитоз активизируется после совместного действия облучения с эрготоксином, пилокарпином или атропином. Позднее, фагоцитоз в опытах эрготоксин+облучение стимулируется до 12 дня исследования, а в остальных комбинациях он изменяется в рамках нормы.

Неожиданные результаты обнаружились при облучении кроликов на фоне действия адреналина (табл. 1). Так, спустя 3 часа после их сочетанного действия фагоцитоз р.-э. системы взамен обычного угнетения возбуждается. Это возбуждение продолжается до 4 дня, после чего фагоцитоз колеблется в допустимых пределах.

Антителогенез наиболее сильно угнетается в опытах с облучением на фоне действия эрготоксина, атропина, адреналина и сравнительно умеренно в варианте пилокарпин+облучение.

Таким образом, результаты опытов на кроликах свидетельствуют о том, что эффект действия ионизирующей радиации на поглотительную и отчасти на антителообразовательную способность р.-э. системы находится в тесной зависимости от исходного функционального состояния организма вообще и вегетативной нервной системы в частности.

В этой связи представлялось интересным выяснить взаимоотношение между исходным функциональным состоянием поглотительной способности р.-э. системы и общей радиочувствительностью организма. Для выяснения интересующего вопроса в опытах II раздела белые крысы облучались при различных сочетаниях с вегетативными веществами. Отметим, что у облученных крыс, как и у кроликов, характер и интенсивность изменения поглотительной способности р.-э. системы находились в строгом соответствии с тяжестью протекания лучевых поражений. Поэтому конгорот-проба ставилась преимущественно на тех облученных крысах, у которых общее состояние в терминальном периоде лучевых поражений бывало относительно удовлетворительным.

Рассматривая приведенные в табл. 2 показатели, видно, что у интактных крыс фагоцитарный индекс во все сроки наблюдения держится на сравнительно постоянном уровне. Однако спустя 3 часа после облучения крыс в дозе 550 р фагоцитоз явно падает. На 4 и 8 сутки исследования поглощение стимулируется. В поздние сроки параллельно с угнетением общего состояния крыс снижается и фагоцитарная активность, т. е. под воздействием ионизирующей радиации захватывающая способность р.-э. системы крыс изменяется волнообразно с периодическим чередованием торможения и возбуждения. Выживаемость крыс равнялась 53%.

Примечательно, что р.-э. система крыс, как и у кроликов, оказалась весьма чувствительной к действиям не только облучения, но и к вегетативным ядам. Так, через 3 часа после впрыскивания крысам адреналина поглотительная способность р.-э. системы значительно падает. В дальнейшем она колеблется в пределах нормы. Но спустя 3 часа после сочетанного воздействия адреналина и облучения угнетающее влияние последнего на фагоцитоз полностью снимается. На 4 день поглощение активизируется и затем резко подавляется. Выживаемость составляла 60%.

Что же касается эрготоксина, то его применение не изменяет нормальную картину фагоцитоза (табл. 2). Однако через 3 часа после комплексного воздействия эрготоксина и облучения угнетающее влияние радиации на фагоцитоз предотвращается. На 4 и частично на 8 день исследования поглощение возбуждается, а потом нормализуется. Выживаемость крыс достигала 93%.

Наиболее демонстративные результаты, в смысле наличия прямой корреляции между состоянием фагоцитоза р.-э. системы и выживаемостью облученных крыс, обнаружили в опытах с применением пилокарпина и атропина (табл. 2). Через 3 часа после инъекции крысам пилокарпина наступает значительная стимуляция фагоцитоза с его нормальными вариациями в последующие дни. При облучении крыс на фоне пилокарпиновой стимуляции пострadiационный эффект угнетения фагоцитоза полностью исчезает. Выживаемость крыс соответствовала 100%.

Введение крысам атропина кратковременно угнетает захватывающую способность р.-э. системы (табл. 2). Облучение атропинизирован-

ных животных вызывает такое же подавление фагоцитоза, как и при действии одного атропина. Выживаемость крыс была 47%.

Таблица 2

Изменения фагоцитоза р.-э. системы и выживаемости белых крыс при комбинированном применении вегетативных ядов и облучения

Серия	Условия опыта	Количество крыс на:		Конгорот-индекс через					Выживаемость (%)	Средняя продолжительность жизни павших животных
		выживаемость	конгорот-пробу	исходный	3 ч.	4 д.	8 д.	12 д.	16 д.	
1	Норма	—	10	51	—	58	52	48	55	—
	Облучение в дозе 550p	15	10	54	70	41	44	64	73	53
	Адреналин	—	5	72	57	55	60	—	53	—
	Адреналин+облучение	15	5	55	58	43	68	63	—	60
2	Эрготоксин	—	5	57	53	59	51	55	50	—
	Эрготоксин+облучение	15	5	53	52	34	40	48	56	93
3	Пилокарпин	—	5	50	35	51	59	55	53	—
	Пилокарпин+облучение	15	5	47	31	53	44	41	45	100
4	Атропин	—	5	55	67	60	58	61	57	—
	Атропин+облучение	15	5	48	70	48	59	—	—	47

Высокий процент выживаемости, полученный в опытах с применением пилокарпина и облучения, вызвал необходимость выяснить значение интервалов времени между ними, а также последовательности их сочетания. С этой целью в опытах 1 и 2 серий 1% раствор пилокарпина впрыскивался крысам внутрибрюшинно по 0,2 мл за 6 и 24 часа до, а в опытах 3 и 4 серий в те же часы после облучения. Поскольку в данных опытах нас интересовала главным образом продолжительность жизни облученных животных, то в табл. 3 приводятся только проценты их выживаемости. Из данных табл. 3 видно, что наименьший процент выжи-

Таблица 3

Противолучевой эффект пилокарпина в зависимости от его количества, дозы облучения и совместного их чередования

Серия	Условия опытов	Количество животных	1% раствор пилокарпина (мл)	Дозы облучения (p)	Выживаемость (%)	Средняя продолжительность жизни (дни)
1	Пилокарпин+облучение через 8 ч.	10	0,2	550	20	9,9
2	Пилокарпин+облучение через 24 ч.	10	0,2	550	50	11,2
3	Облучение+пилокарпин через 7 ч.	10	0,2	550	60	4,5
4	Облучение+пилокарпин через 24 ч.	10	0,2	550	50	9,8
5	Пилокарпин	20	0,2	750	30	12,0
6	Пилокарпин	20	0,5	750	70	14,0
7	Физиологический раствор (контроль)	20	0,5	750	10	7,2

ваемости крыс отмечается в опытах с применением пилокарпина за 6 час. до облучения. В остальных опытах, т. е., когда пилокарпин вводился за 24 часа до, а также через 6 и 24 часа после облучения, выживаемость крыс варьирует в пределах 50—60%. Очевидно, сравнительно позднее введение пилокарпина до и после облучения не оказывает вообще радиозащитного эффекта как это наблюдалось в предыдущих опытах с использованием того же препарата за 15—20 мин. до радиации.

Для понимания полученных результатов важно было знать продолжительность действия пилокарпина на фагоцитоз. Специальные опыты, поставленные в этом направлении, показали, что спустя 20—30 мин. после внутрибрюшинной инъекции обычного количества пилокарпина наступает стимуляция фагоцитоза, к 2—3 час. она достигает максимума и затем, постепенно снижаясь, возвращается через 5—6 час. к норме.

Следовательно, противолучевое действие пилокарпина обуславливается активизацией парасимпатической иннервации и непосредственным возбуждением поглотительной способности р.-э. системы. Поскольку защитное действие пилокарпина наступало только при облучении крыс в дозе 550 р, вызывающая 50% гибель животных, то следовало еще выяснить, проявляется ли подобный эффект и при абсолютно смертельной дозе в 750 р. Необходимо было также выяснить значение изменения интенсивности тонуса парасимпатических нервов в антилучевом эффекте.

Для решения затронутых вопросов в опытах 5 серии каждому животному инъецировали внутрибрюшинно 1% раствор пилокарпина по 0,2 мл, а в опытах 6 серии—по 0,5 мл. Спустя 15—20 мин. после инъекции крысы облучались в дозе 750 р. В контрольной группе крысы облучались той же дозой радиации без предварительного им введения пилокарпина. Из приведенных в табл. 3 данных следует, что применение пилокарпина в дозе 0,2 мл повышает радиоустойчивость организма в 3 раза, а при инъекции 0,5 мл препарата—7 раз.

Таким образом, удалось выяснить, что радиозащитный эффект парасимпатической иннервации, во-первых, наступает при облучении крыс абсолютно смертельной дозой радиации, во-вторых, указанный эффект находится в прямой зависимости от степени выраженности тонуса парасимпатических нервов.

Обсуждение результатов. Результаты испытания медиаторных ядов показали, что симпатический отдел ВНС тормозит, а ее парасимпатический отдел возбуждает поглотительную и отчасти антителообразовательную функции р.-э. системы. Правда, в действиях нейрогенных препаратов на антителогенез не всегда отмечалось полное соответствие между ожидаемыми и реальными эффектами. Указанное расхождение, если не учесть кратковременное и побочное действие испытуемых веществ на организм, объясняется тем, что в функциональном и морфологическом отношениях поглотительная способность р.-э. системы более тесно связана с ВНС, чем антителогенез.

Основываясь на внешнем сходстве раздельного воздействия облучения и вегетативных ядов на фагоцитоз, можно допустить, что его угне-

тение в ранние сроки после радиации вызывается главным образом повышением тонуса симпатикуса, а стимуляция фагоцитоза в более поздние дни исследования наступает вследствие активизации парасимпатикуса. При этом не исключается возможность одновременного изменения тонусов обоих отделов ВНС в диаметрально противоположных направлениях.

Предварительное изменение функционального состояния р.-э. системы через посредство ВНС предопределяет не только начальный, но и конечный радиобиологический эффект. Изменение начального эффекта выражается в том, что предварительное впрыскивание нейрогенных веществ независимо от их характера влияния и физиологических точек приложения полностью снимает через 3 часа последующее угнетающее действие облучения на фагоцитоз. Если же судить по конечному эффекту, т. е. по продолжительности жизни облученных животных, тогда ионизирующая радиация выступает в роли своеобразного индикатора, выявляющего биологическую значимость качественно различных изменений исходного функционального состояния организма и р.-э. системы.

Очевидно, конечный эффект облучения, выраженный на уровне целостного организма, полнее разрешает познать биологическую сущность начальных пострadiационных нарушений его отдельных функций.

При оценке результатов опытов с применением вегетативных ядов мы имели ввиду, что они, воздействуя на ВНС, не только изменяют функциональное состояние р.-э. системы, но и одновременно нарушают физиологические отправления других органов и систем целостного организма. Отсюда возникает необходимость в дальнейших исследованиях определить парциальное значение поглотительной способности р.-э. системы в общем радиозащитном эффекте.

В ы в о ы

1. Ионизирующая радиация изменяет фагоцитоз р.-э. системы кроликов и белых крыс двухфазно: вначале кратковременно угнетает, а затем более длительно стимулирует.

2. Антителогенез у облученных кроликов, как правило, угнетается, а при раздельном и совместном применении вегетативных ядов с радиацией — изменяется часто незакономерно.

3. Фагоцитоз у подопытных животных при отдельном применении атропина, эрготоксина и пилокарпина нарушается также, как и при сочетании их с облучением.

4. При введении интактным животным адреналина поглощение тормозится, а при комбинации его с облучением — возбуждается.

5. Противолучевой эффект пилокарпина зависит от его количества, дозы облучения, а также от времени и последовательности их действия.

6. Инъекция эрготоксина и особенно пилокарпина резко повышает радиоустойчивость организма, чего не наблюдается при введении адреналина или атропина.

7. Параллельно с изменением тонуса симпатического или парасимпатического отделов ВНС изменяется поглотительная способность р.-э. системы и общая радиочувствительность организма.

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

Поступило 4.II 1966 г.

Է. Գ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Լ. Պ. ԳՐԻԳՈՐԵՆԿՈ

**ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ ԹՈՒՅՆԵՐԻ ԵՎ ԹՍՓԱՆՑՈՂ ՃԱՌԱԳԱՅԹՆԵՐԻ
ՀԱՄԱՏԵՂ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ Ռ.-Է. ՄԻՍՏԵՄԻ ԱՌԱՆՁԻՆ
ԻՄՈՒՆՈՐԵՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ՎՐԱ**

Ա մ փ ո փ ու մ

Ճագարների և սպիտակ առնետների վրա կատարված փորձերով հաստատված է, որ իոնացնող ճառագայթաճարմանը փոխում է ռ.-է. սխտեմի ֆագոցիտար ունակությունը երկու փուլերով՝ սկզբում կարճատև ճնշում է այն, իսկ հետո ավելի երկարատև խթանում:

Այդ նույն պայմաններում ճագարների մոտ ճնշվում է ռ.-է. սխտեմի հակամարմիններ առաջացնելու ֆունկցիան:

Վեգետատիվ թուլների փորձարկման արդյունքները ցույց են տալիս, որ ներվային սխտեմի սիմպատիկ մասը ճնշում է, իսկ պարասիմպատիկ մասը գրգռում է ռ.-է. սխտեմի կլանելու և մասամբ հակամարմնիկներ առաջացնելու ֆունկցիան:

Վեգետատիվ թուլների և ճառագայթաճարման միատեղ կիրառման դեպքում պարզվում է, որ սիմպատիկ և պարասիմպատիկ իններվացիայի տոնուսի փոփոխմանը ղուղահեռ փոխվում է ռ.-է. սխտեմի կլանողունականությունը և օրգանիզմի ընդհանուր ռադիոզայնությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Голодец Г. Г. и Пучков Н. В. Физиол. журнал СССР, 3—4, 135, 1948.
2. Гордиенко А. Н. Нервнорефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза. М., 1954.
3. Жигалина Л. И. ЖМЭИ, 5, 11—13, 1954.
4. Израэльсон М. М. Сб. тр. Одесского психоневрологического ин-та, т. 2, 41—45, 1937.
5. Кавецкий Р. Е. и Дядюша Г. Ф. Бюлл. exper. биологии и медицины, т. 26, 3, 223—226, 1948.
6. Кавецкий Р. Е., Дядюша Г. Ф. Мед. журнал, т. 19, 3, 47—58, 1949.
7. Корнева Е. А. и Хай Л. М. Физиол. журнал СССР, т. 47, 10, 1298—1305, 1961.
8. Николаева Т. Г. Тр. Саратовского зоовет ин-та, т. 7, 94—110, 1958.
9. Саканян С. Ш. Дисс., Ереван, 1949.
10. Смирнова М. Ф. Врачеб. дело, 12, 1043, 1952.
11. Степанян Э. Д. Лабораторное дело, 2, 1963.
12. Татаринов Е. А. Мед. журнал, т. 9, 3, 33—48, 1949.
13. Щербаков Н. М. и Кавецкий Р. Е. Тр. конфер. по физиолог. системе соединительной ткани, Киев, 1941.
14. Iamagata Sn. et al. Tohoku, J. Exptl. Med., 59, 3, 1954.
15. Kanda R. Japan J. Bacteriol., 14, 3, 1959.