

А. Т. ТЕР-АВЕТИСЯН

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕЙ РЕНТГЕНА И РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ТКАНЕВУЮ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ У КРЫС

Изыскание путей преодоления иммунологической несовместимости является одной из важнейших задач современной медицины. Существуют различные пути ее снижения: влияние низких температур, при котором происходит замедленное развитие клеточной реакции и понижение цитохимических сдвигов, а также интенсивности образования антител; в других случаях, борясь за сохранение жизни гомотрансплантата, реципиента помещают в медикаментозный сон; облучение также угнетает ряд иммунобиологических процессов, обеспечивающих образование антител, кроветворения и т. д. [1—7, 11—13].

Для снижения или ликвидации антигенной активности гомотрансплантата и подавления выработки специфических антител у реципиента против чужеродной ткани синтезирован большой ряд химических иммунодепрессантов [8—10, 14—16].

Основной целью данной работы явилось продление сроков сохранения гомологического кожного трансплантата на новом хозяине с помощью воздействия ионизирующего излучения в сочетании с различными цитостатическими препаратами.

Методика. Опыты ставились на 210 белых крысах, которые были подразделены на две большие группы. Первая группа—после воздействия рентгеновским излучением (доза 300 р) получала иммунодепрессивные препараты по следующей схеме: I—антилимфоцитарная сыворотка (АЛС), II—тримитан, III—тиофосфамид, IV—АЛС+тримитан, V—АЛС+тиофосфамид, VI—АЛС+тиофосфамид, VI—тримитан+тиофосфамид; VII—контрольные животные, подвергшиеся воздействию только рентгеновского излучения (доза 300 р), VIII—контрольные животные, у которых кожный лоскут пришивался к спинке крысы после определенного выдерживания в растворе № 199, IX—контрольные животные, интактные. Второй группе животных вводились только цитотоксические вещества по вышеописанной схеме.

Облучение производилось на рентген-терапевтическом аппарате РУМ-11 при следующих технических условиях: напряжение—187 кв., сила тока—15 мА, кожно-фокусное расстояние—30 см, мощность дозы—36 р/мин.

На 10-ый день лучевой болезни в обеих группах производилась пересадка кожного лоскута размерами 5×4 см. Донорами и реципиентами служили животные, получившие одни и те же лекарственные средства. Необходимо отметить, что кожные лоскуты, выкроенные у доноров, оставались в растворе иммунодепрессанта (тиофосфамид)+среда № 199 и выдерживались в холодильнике при температуре —5°C в течение 2, 24, 72, 96 час. АЛС получалась нами согласно методу Грей и его сотр., путем трехкратной

иммунизации серых кроликов 1 млрд. взвесью клеток мышинной селезенки. Комплемент в содержащей сыворотке разрушали путем нагревания до 56°C на водяной бане в течение 30 мин. Декомплементированная сыворотка сохранялась при температуре —20°C до момента использования. АЛС (0,3 мл), тримитан (2 мг/кг веса) и тиофосфамид (8 мг/кг веса) инъецировались подкожно. Медикаментозные препараты вводились за 10 дней до и после операции в неделю два раза в течение 4 недель.

О результатах опытов судили по длительности сроков приживления гомотрансплантата, по общему состоянию животных (волосяной покров, поведение, деятельность желудочно-кишечного тракта и т. д.), общему количеству лейкоцитов, эритроцитов, процентному содержанию гемоглобина, методом Т. В. Девиз и А. А. Воробьева, в периферической крови.

Определялась также зависимость между показателями йодной пробы отдельных белковых фракций сыворотки крови по методу В. П. Кисселя. И наконец, исследовались отдельные белковые фракции сыворотки крови методом Олла и Маккорда.

Результаты экспериментов. В нашем предыдущем сообщении указывалось, что использование различных сочетаний иммунодепрессантов в значительной степени снижает реактивные возможности как реципиента, так и гомотрансплантата. Было установлено, что при использовании комбинаций АЛС + тримитан, АЛС + тиофосфамид имеет место удлинение сроков сохранения кожных гомотрансплантатов. Что же касается групп животных, получивших только препараты АЛС, тримитан, тиофосфамид, то отторжение кожного лоскута у них произошло в более ранние сроки, на 16—18 дни после операции.

Таким образом, введение в организм животных цитотоксических веществ, по-видимому, в некоторой степени понижает иммунобиологическую активность донора и реципиента и, следовательно, удлиняет срок сохранения жизни кожного лоскута на новом хозяине.

Характерно, что продолжительность жизни гомотрансплантата значительно увеличилась при сочетанном воздействии на систему иммуногенеза как реципиента, так и донора рентгеновскими лучами и многократными введениями иммуноподавителей. Так, например, отторжение гомотрансплантата затянулось на более длительный срок (до 23 дней) в группах животных, получивших после облучения комбинации препаратов АЛС + тримитан, тримитан + тиофосфамид. Следовательно, комбинация рентгеновских лучей и иммунодепрессантов ослабляет иммунозащитные силы организма, что в свою очередь приводит к удлинению сохранения сроков гомотрансплантата на новом хозяине. Что же касается контрольной группы (только облученной), то отторжение кожного лоскута с последующим образованием рубца произошло на 14 день после операции. В другой контрольной группе (необлученной и не получившей лекарственных средства) трансплантат отторгся к 11—12 дню после пересадки.

В данной работе, где эксперименты носят более расширенный характер, была проведена новая большая серия исследований. У крыс-доноров, после предварительного многократного введения в их организм АЛС, выкраивались кожные лоскуты, которые выдерживались в растворе тиофосфамида в смеси со средой № 199 в течение 2, 24, 72 и 96 часов в холодильнике при температуре —5°C. Эти гомотрансплантаты трансплантировались на спинки крыс-реципиентов.

Результаты экспериментов показали, что в четвертой группе, где трансплантат выдерживался в указанных растворах на холоду в течение четырех дней, кожный лоскут подвергся перестройке к 28 дню после операции. У крыс III группы отторжение произошло на 24—25 дни. Во второй группе разрушение кожного трансплантата наступило несколько раньше, спустя 15 дней. Что же касается крыс первой группы, у которых кожный лоскут выдерживался в растворе иммунодепрессанта и среды № 199 в течение 2 час. на холоду, то у них он разрушился и подвергся уплотнению через 14—16 дней. Возможно, подобная консервация снижает антигенные свойства гомотрансплантата.

При исследовании белковых фракций сыворотки крови было установлено, что после облучения (доза 300 р) и последующего использования цитостатических препаратов происходит постепенное снижение глобулиновых фракций сыворотки крови, особенно гамма-глобулинов. Максимальное снижение этого показателя наблюдалось в течение третьей недели лучевой болезни; в отдельных группах он снизился до нуля. Необходимо отметить, что в необлученной группе (контроль) количество гамма-глобулинов было равно 13,02; при воздействии только радиацией (контроль) имело место постепенное уменьшение гамма-глобулинов по сравнению с необлученной группой. Следует также указать, что в результате сочетанного воздействия облучением и различными комбинациями иммунодепрессантов (АЛС, тримитан, тиофосфамид) происходит значительное снижение гамма-глобулиновых фракций сыворотки крови, причем наиболее эффективными оказались те комбинации, в которых использовались сочетания вышеуказанных препаратов. Так, например, количество гамма-глобулиновых фракций в группе АЛС+тримитан уменьшилось в 1,8 раза—на 7; 1,8 раза—на 14, 13,5 раза—на 21; в 3 раза—на 28; 3,5 раза—на 42 сутки; животные пали на 56 день эксперимента. Подобные изменения наблюдались также в группе АЛС+тиофосфамид: на 7 сутки—14,4 раза, на 14—2,5 раза, на 21—14,1 раза, на 28—2,1 раза, на 42 сутки—в 4,1 раза; на 56 сутки животные пали. Более глубокие изменения произошли в группе, получившей тримитан+тиофосфамид: на 7 сутки—1,4 раза, на 14—2,5 раза, на 21—13,0 раза, на 28—3,1 раза, на 42—3,1 раза, на 56 сутки—3,7 раза. Аналогичная картина имела место и в отношении β -глобулиновых фракций сыворотки крови. Характерно, что в процессе экспериментов наблюдалось увеличение альбуминов. В более обобщенном виде результаты наших исследований представлены на рис. 1, где показано, что наиболее резкое снижение гамма-глобулинов произошло на 21 день (ноль или близко к нулю) после облучения. Что же касается йодной пробы, то результаты наших наблюдений показали, что изменения гамма-глобулиновых фракций в йодной пробе полностью совпали с таковыми гамма-глобулинов при определении отдельных белковых фракций сыворотки крови методом Олла и Маккорда. Особенно наглядна гипоглобулемия в группах АЛС+тримитан, АЛС+тиофосфамид, тримитан+тиофосфамид.

Одновременно глубокие нарушения произошли со стороны лейкоцитов.

Из всего изложенного следует, что использование комбинированного влияния рентгеновского облучения с иммуноподавителями (АЛС, тримитан, тиофосфамид) приводит к резкому снижению иммунобиологических процессов в организме животных, что в свою очередь отражается на биохимических, морфологических изменениях, а также на сроках сохра-

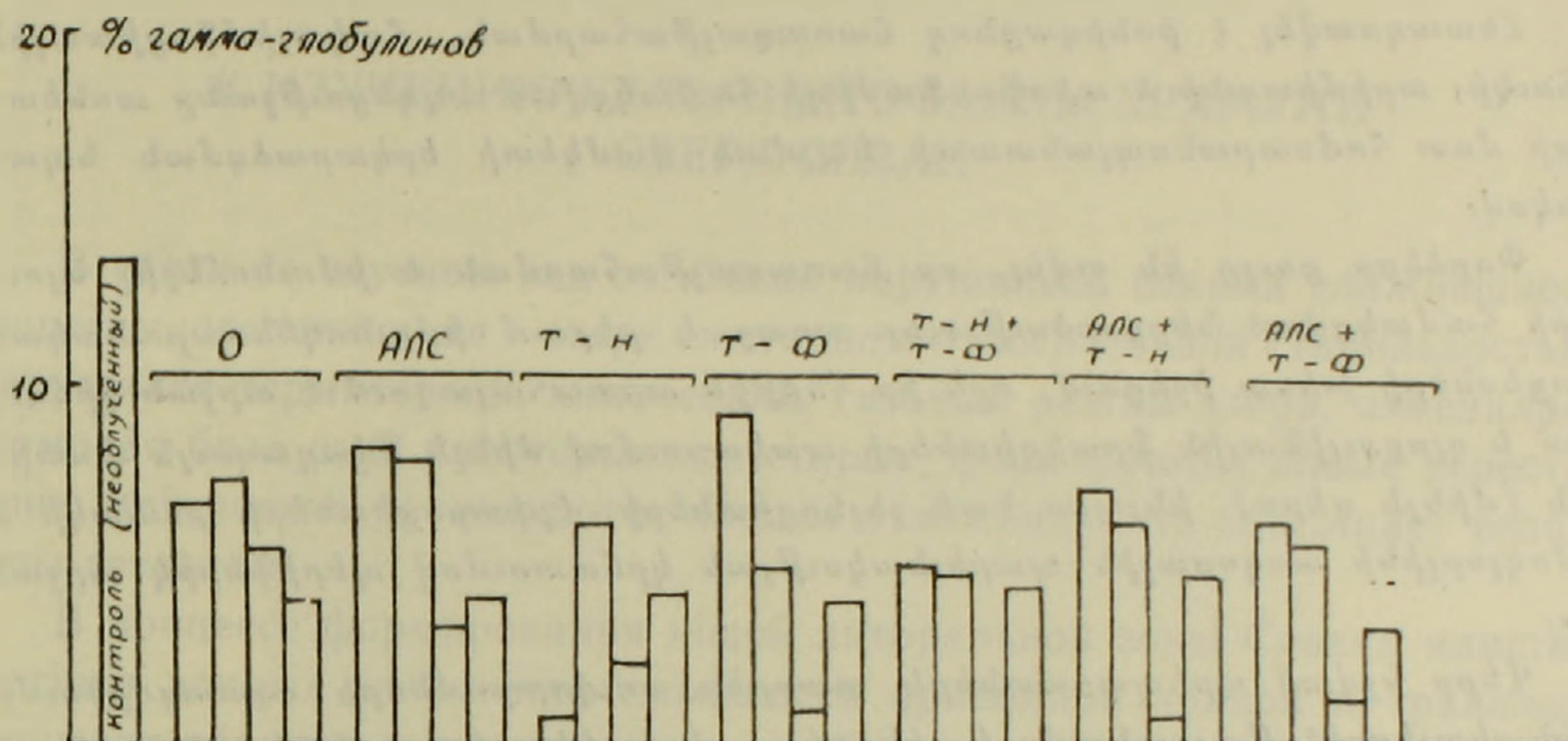


Схема различных групп животных

Рис. 1. Изменения гамма-глобулинов сыворотки крови у крыс, подвергшихся комбинированному воздействию рентгеновского излучения (доза 300 р), антилимфоцитарной сыворотки, тримитана и тиофосфамида. (О)—облучение, (АЛС)—антилимфоцитарная сыворотка, (т-н)—тримитан, (т-д)—тиофосфамид.

нения гомотрансплантата на новом хозяине, удлиняя их, т. е. имеет место ослабление реактивных возможностей как реципиента, так и донора.

И в зависимости от сроков сохранения гомотрансплантата на новом хозяине животные условно были подразделены на следующие группы:

1. С ранним отторжением кожного лоскута—в течение 10—12 дней (контрольная группа, не получавшая иммунодепрессанты);
2. с отторжением в более поздние сроки (это группы животных с комбинированным воздействием АЛС+тримитан, АЛС+тиофосфамид, тримитан+тиофосфамид, у которых гомотрансплантат сохранялся на реципиенте в течение 16—18 дней; при дополнительном воздействии еще и рентгеновскими лучами этот срок затянулся на 23 дня);
3. со значительно продленным сроком жизни гомотрансплантата, 25—28 дней (в группах, где кожный лоскут предварительно выдерживался в растворе иммунодепрессанта тиофосфамид+среда № 199) в течение 3—4 дней на холоду при температуре -5°C .

Ա. Տ. ՏԵՐ-ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՌԵՆՏԳԵՆՅԱՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹՆԵՐԻ ԵՎ ՑԻՏՈՏՈԿՍԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ
ՏԱՐԲԵՐ ԶՈՒԳՈՐԴՈՒՄՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ
ԱՆՀԱՄԱՏԵՂԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱՌԵՆՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հետազոտվել է իոնիզացնող ճառագայթահարման, հակալիմֆոցիտային շիճուկի, տրիմիտանի և տիոֆոսֆամիդի համակցված ազդեցությունը առնետների մոտ հոմոտրանսպլանտատի կաշման ժամկետի երկարաձգման նպատակով:

Փորձերը ցույց են տվել, որ ճառագայթահարման և իմունոճնշիչ նյութերի համակցված ներգործությունը առաջ է բերում իմունոկենսաբանական պրոցեսների խիստ իջեցում, որն իր հերթին արտահայտվում է արյան շիճուկում և գլոբուլինային ֆրակցիաների պակասումով մինչև նվազագույն աստիճան (մինչև զերո), ինչպես նաև լեյկոցիտների, էրիտրոցիտների քանակի և հեմոգլոբինի տոկոսային պարունակության կրճատումով պերիֆերիկ արյան մեջ:

Վերը նշված պրեպարատների տարբեր զուգորդումների օգտագործումը նշանակալիորեն թուլացնում է ինչպես ռեցիպիենտի, այնպես էլ դոնորի ռեակտիվային հնարավորությունները, որն իր հերթին արտահայտվում է հոմոտրանսպլանտատի կյանքի երկարացմամբ նոր տիրոջ օրգանիզմում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антонян К. А. Мат-лы докладов III Всесоюзной конференции по пересадке тканей и органов (19—22 октября 1963, Ереван), 5, 1963.
2. Бредихин Т. Ф. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 8, 90, 1969.
3. Горизонтов П. Н. В кн.: Вопросы радиобиологии. Л., 1956.
4. Грицман Ю. Я. Вестник АМН СССР, 11, 63, 1960.
5. Дарахвелидзе М. А. Медицинская радиобиология, VI, 11, 1961.
6. Жупан В. Ф. Мат-лы докладов III Всесоюзной конференции по пересадке тканей и органов (19—22 октября 1963, Ереван), 328, 1963.
7. Иванов И. И., Балабуха В. С. и др. В кн.: Обмен веществ при лучевой болезни. М., 1956.
8. Ларионов Л. Ф. В кн.: Химиотерапия злокачественных опухолей. М., 1962.
9. Лайнбург Д. Е. В кн.: Мат-лы докладов III Всесоюзной конференции по пересадке тканей и органов (19—22 октября 1963, Ереван), 1963.
10. Ляшенко З. А. Вестник АН СССР, 7, 1965.
11. Мусина Ш. В. В кн.: Мат-лы докладов III Всесоюзной конференции по пересадке тканей и органов (19—22 октября 1963, Ереван), 1963.
12. Петров Р. В., Зарецкая Ю. В кн.: Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры. 5, 1957.
13. Попель Л. В. Военно-медицинский журнал, 5, 1957.
14. Петров Н. Н. (под ред.). В кн.: Руководство по общей онкологии. 303, 1962.
15. Семенков В. Ф. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 12, 78, 1967.
16. Чиркин В. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 5, 80, 1969.