

А. Т. ТЕР-АВЕТИСЯН, В. Ю. КОГАН

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ИММУНОДЕПРЕССОРОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА

В настоящее время в связи с бурным развитием неинфекционной иммунологии все большее значение приобретает создание новых химических препаратов, способных вызвать подавление иммунитета [1, 3—5].

Разработка наиболее эффективных схем комплексной иммунодепрессии — одна из основных задач трансплантационной иммунологии. Однако современные химические иммунодепрессоры неспецифичны: они оказывают цитостатическое антипролиферативное действие не только на иммунокомпетентные, но и на быстро пролиферирующие клетки и ткани, поражая, в частности, кроветворение [7—9].

Учитывая тот факт, что под влиянием тех или иных воздействий наиболее сильно и в первую очередь страдают те органы и ткани, в которых наиболее интенсивно идет процесс клеточного деления, в данной работе были изучены морфологические изменения клеток периферической крови и костного мозга при комбинированном воздействии рентгеновского излучения, цитостатиков и их различных комбинаций.

Материал и методы исследования. Опыты были поставлены на 1000 белых мышах и 117 крысах, которые облучались на рентген-терапевтическом аппарате РУМ-11 при следующих технических условиях: напряжение—187 кв, сила тока—15 мА, кожно-фокусное расстояние—30—40 см (в зависимости от вида животного), мощность дозы—46 р/мин.

Животные были подразделены на группы в соответствии с применением препаратов: АЛС (антилимфоцитарная сыворотка)—доза 0,1 мл, тримитан—доза 0,4 мг, тиофосфамид—доза 0,16 мг, АЛС+тримитан, АЛС+тиофосфамид, тримитан+тиофосфамид; № 3, № 8, № 1787 (препараты, синтезированные в Институте тонкой органической химии им. Мнджояна). № 3—препарат, относящийся к производным фенилуксусных кислот. Это уротропиновая соль метилового эфира—4 бром феноксиуксусной кислоты; № 8—2 алкокси-5 бромбензил-бис-(в-хлорэтил-амин, обладающий противоопухолевым действием, однако по активности он уступает применяемым в клиниках препаратам близкой структуры. Эти препараты оказывают ингибирующее влияние на рост саркомы М-1 на 30—50%. Наибольшая чувствительность к препарату выявлена при лечении асцитной карциномы Эрлиха. № 1787—препарат, относящийся к производным гидроксиламина.

Лекарственные средства вводились белым мышам только один раз сразу же после облучения, а крысы те же препараты получали два раза в неделю в течение 4-х недель. Количественные и качественные изменения в мазках крови, а также морфологические нарушения, происходящие в костном мозгу, изучались методом Паппенгейма. Одно-

временно производился подсчет лейкоцитов, эритроцитов в периферической крови и определялось количественное изменение гемоглобина в крови методом Девиз и Воробьева [2].

О результатах опытов судили по общему состоянию животных (волосяной покров, поведение, деятельность желудочно-кишечного тракта и т. д.).

Все наблюдения за состоянием животных опытных и контрольных групп велись в динамике в течение 2—3 месяцев.

Результаты исследований. Результаты экспериментов показали, что сочетанное действие рентгеновского излучения, цитотоксинов и их различных комбинаций оказывает угнетающее действие на количество лейкоцитов во всех опытных группах, прогрессивно уменьшаясь к 4-м суткам (наименьшее снижение—2400); число клеток постепенно увеличивается и к 30 дню исследования достигает нормальных величин. В лейкоформуле к 4-му дню исследования во всех опытных группах особых изменений в отдельных элементах крови не отмечалось, по сравнению с контрольными.

Сравнивая результаты исследований общего количества лейкоцитов периферической крови и лейкоформулы, можно заметить, что, по-видимому, в данном случае имело место некоторое угнетение лейкопоэза, которое носило равномерный характер по соотношению всех отдельных элементов белой крови.

Тенденция к увеличению гранулоцитов наблюдалась к 10-му дню исследования. Количество лимфоцитов к этому времени не дошло до контрольных и держалось на этом уровне в течение 2,5 месяцев, восстановление их произошло после 90-го дня исследования, особенно в комбинированных группах АЛС+тримитан, АЛС+тиофосфамид.

При оценке данных экспериментов у облученных мышей (доза 100 р) учитывалось изменение количества лейкоцитов в тех же условиях пострадиационного периода. Было обнаружено, что в числе лейкоцитов у облученных мышей не произошло больших изменений по сравнению с необлученными.

Но восстановление числа лейкоцитов у них наступило позже, с 18-го дня после облучения. К 30-му дню исследования уровень числа лейкоцитов сравнялся с контролем.

В лейкоформуле отмечалась некоторая лимфопения в группах АЛС+тримитин—19; АЛС+тиофосфамид—43; тримитан+тиофосфамид—39. В контрольной группе эта цифра была равна 69%. Однако эти изменения держались непродолжительно, и спустя 5—8 дней (в зависимости от экспериментальных групп) отмечалось улучшение картины крови (рис. 1). В мазках крови уменьшилось число лимфоцитов с интенсивной окраской протоплазмы и появилось больше с умеренной окраской.

Их количество в тех же группах оставалось без изменения и в последующие сроки, восстановление произошло также, как и в необлученной группе к 75—80 дням лучевой болезни (рис. 2).

Наряду с изменениями количественных соотношений клеток в лей-

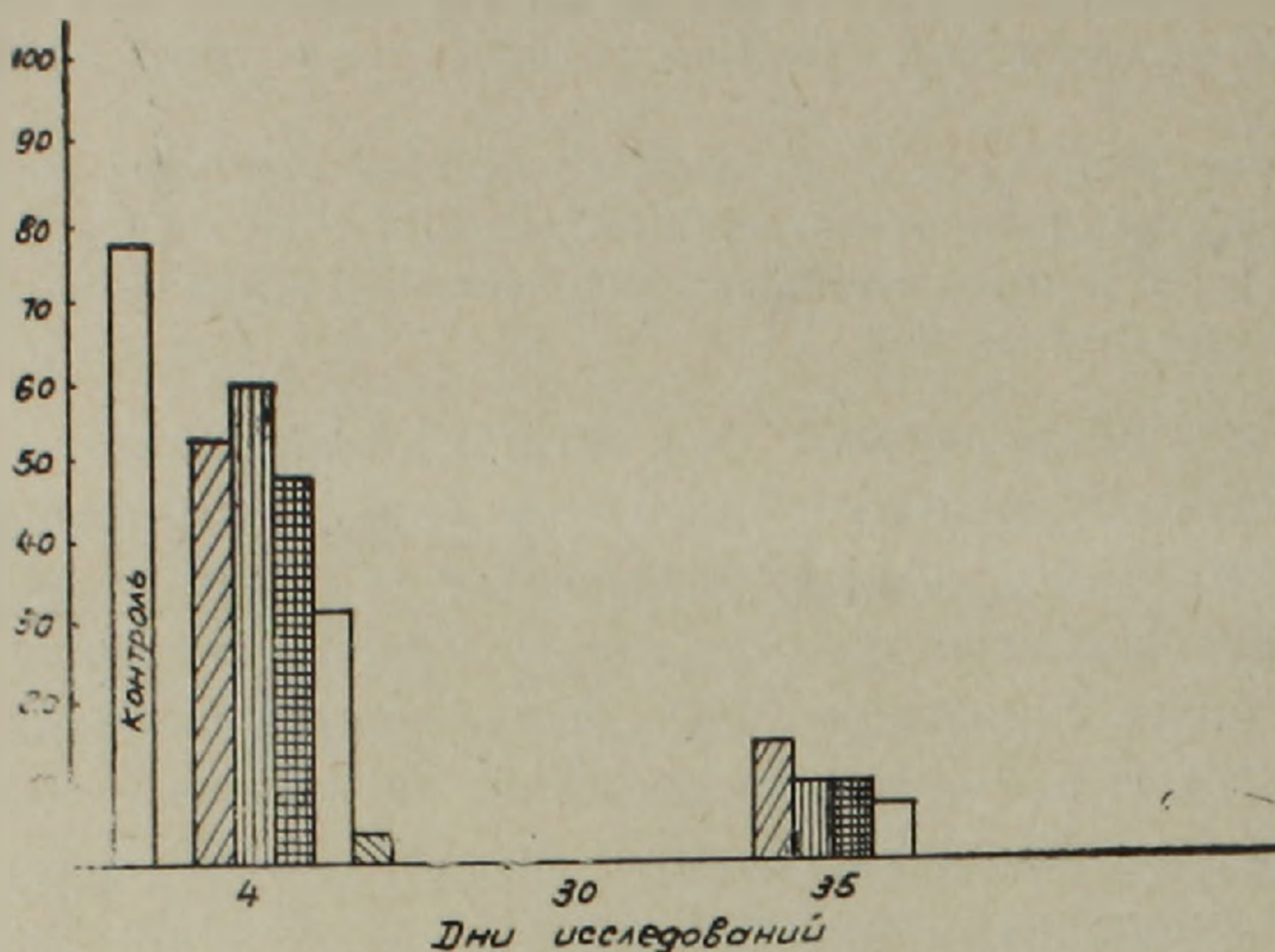


Рис. 1. Изменения лимфоцитов в костном мозгу у белых мышей контрольных и опытных групп.



Рис. 2. Изменения лимфоцитов в периферической крови у белых мышей контрольных и опытных групп.

коформуле крови, наблюдались также морфологические изменения клеток крови, выражающиеся в гиперсегментации нейтрофилов.

Аналогичные морфологические нарушения были отмечены у крыс.

Что же касается иммунизированных крыс, то необходимо отметить, что наибольшие морфологические нарушения происходили в группе животных, получивших иммунодепрессивные средства спустя 2 часа после иммунизации и у облученных при введении им иммунодепрессантов—через 24 часа. В этих группах общее число лейкоцитов уменьшилось на 4-ый день исследования, и угнетение лейкопоза задержалось так же, как и в предыдущих опытах недолго (до 15—18), с окончательным восстановлением числа лейкоцитов к 30-му дню.

Изменения лимфоцитов в лейкоформуле в этих группах носили более стойкий характер, восстановление их до исходных величин произо-

шло после 90 дня исследования. Интересным является тот факт, что в этих случаях, особенно в группе животных, получивших с иммунодепрессивными препаратами рентгеновское излучение в лимфоцитах, отмечалась слабая окраска цитоплазмы. В нейтрофилах строение ядра сохранялось, но уменьшилась интенсивность окраски.

Исследования мазков костного мозга на 4-й день исследования показали, что во всех опытных группах изменения эритронормобластов не наблюдалось. Процентное содержание ранней генерации миэлобластического ряда (гемоцитобластов и миэлобластов) во всех группах животных было несколько понижено (0,5—1%, контр.—1,25%).

Процент миелоидных элементов (промиелоцитов, миелоцитов, юных) незначительно колеблется (7,9—8,4%, контр.—9,8%); процент палочкоядерных нейтрофилов несколько поднялся.

Можно полагать, что увеличение процентного содержания зрелых форм в данном случае является результатом ускоренного созревания нейтрофилов. Но низкий процент лейкоцитов в периферической крови в этот период свидетельствует о задержке выплывания зрелых гранулоцитов из костного мозга. В эти сроки произошло абсолютное исчезновение лимфоцитов, моноцитов, а содержание ретикулярных и плазматических клеток не увеличилось. Полное восстановление клеток костного мозга наблюдалось к 30-му дню исследования (группа животных—только иммунодепрессанты).

В группах животных, получивших комбинированное облучение (100 р+иммунодепрессанты), эти изменения носили более глубокий характер и были более продолжительными.

Из этих опытных групп наибольшее угнетение костномозгового кроветворения было отмечено в группе мышей, иммунизированных через 24 часа после воздействия рентгеновским излучением и иммунодепрессантами. Исследование мазков костного мозга у животных (иммунодепрессанты+через 2 часа иммунизация) показало, что на 4-й день эксперимента в эритробластическом ряду никаких изменений не произошло, однако наблюдалось некоторое повышение процентного содержания нейтрофилов (26,4—29,5%, при контроле—19,25%), а также ретикулярных клеток. Произошло полное исчезновение лимфоцитов в мазках костного мозга, которые так и не восстановились до конца исследований. У этих животных—иммунизация+24 часа облучения+иммунодепрессанты, помимо лимфопении, наблюдалось заметное понижение процентного содержания нейтрофилов (по сравнению с контролем).

Сравнение результатов исследований показало, что те или иные колебания клеток костного мозга были точно отражены в тех же колебаниях клеток периферической крови.

Таким образом, наши исследования показали, что комбинированное воздействие рентгеновским излучением, иммунодепрессантов и их различных сочетаний вызывает нарушения клеток кроветворной системы, а следовательно, и клеток периферической крови; эти нарушения

кратковременны и, как правило, к 30-ому дню исследований восстанавливаются.

Сектор радиобиологии
МЗ АрмССР

Поступило 22.IV 1972 г.

Ա. Տ. ՏԵՐ-ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. ՅՈՒ. ԿՈԳԱՆ

ՌԵՆՏԳԵՆՅԱՆ ՃԱՌԱԴԱՅԹԱՀԱՐՄԱՆ ԵՎ ՑԻՏՈՍՏԱՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ԵՎ ՈՍԿՐԱԾՈՒԾԻ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՉԵՎԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տվյալ աշխատանքում ուսումնասիրվել է պերիֆերիկ արյան և տսկրածուծի բջիջների ձևաբանական փոփոխությունները ռենտգենյան ճառագայթահարման, տրիմիտանի, թիոֆոսֆամիդի, հակալիմֆոցիտային շիճուկի և նրանց տարբեր զուգակցությունների ազդեցությամբ:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ ռենտգենյան ճառագայթահարման և ցիտոստատիկների կոմբինացված ազդեցությունը (100 ո իմունոդեպրեսորներ) առաջ է բերում տսկրածուծի և լեյկոֆորմուլայի որոշ էլեմենտների ավելի խոր և տևական փոփոխություններ, իսկ էրիտրոբլաստիկ շարքում ոչ մի փոփոխություն տեղի չի ունենում:

Սակայն փորձերը ցույց են տալիս, որ արնաստեղծ սիստեմի, հետևաբար և պերիֆերիկ արյան բջիջներում առաջացած խանգարումները՝ վերը նշված գործոնների համակցված ազդեցությունից կրում են կարճատև բնույթ, որոնց վերականգնումը, հիմնականում, տեղի է ունենում հետազոտության 30-րդ օրը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андерсон Р. К. Всесоюзная конференция по общей иммунологии и противовирусному иммунитету, 18—20 марта, 1970.
2. Девиз Г. В., Воробьева А. А. Лабораторное дело, 3, 1959.
3. Краскина Н. А., Котельникова О. В. Всесоюзная конференция по общей иммунологии и противовирусному иммунитету 18—20 марта, 1970.
4. Ларионов Л. Ф. В кн. «Химиотерапия злокачественных опухолей», М., 1962.
5. Лагова Н. Д. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 5, 1964.
6. Планельес Х. Х. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 7, 1952.
7. Петров Р. В., Манько В. М. В кн. «Иммунодепрессоры», М., 1971.
8. Сбитнева М. В., Каляева Т. В. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 5, 1964.