

Д. Р. КАУЛЕН, А. Т. ТЕР-АВЕТИСЯН

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О КОМБИНИРОВАННОМ ВЛИЯНИИ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ИММУНОДЕПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

В данной работе изучались в динамике возможные инфекционные осложнения в виде аутоинфицирования у белых мышей и крыс (сроки появления, интенсивность, продолжительность и элиминация бактерий из организма), а также изменения отдельных белковых фракций сыворотки крови при комбинированном воздействии рентгеновским излучением, АЛС (антилимфоцитарная сыворотка), тримитаном, тиофосфамидом и препаратами №№ 3, 8, 1787.

Повышение эффективности комбинированных методов лечения злокачественных новообразований составляет одну из актуальных проблем клинической радиологии [3—6].

Хорошо известно, что воздействие различными сочетаниями противоопухолевых препаратов, а тем более в комбинации с ионизирующим излучением оказывает повреждающее действие на все быстро пролиферирующие клетки и ткани.

Подобные микст-воздействия приводят к снижению естественного и искусственного иммунитета, которое может стать причиной таких грозных осложнений, как изменение иммунологической реактивности организма, нарушения со стороны кроветворных органов и периферической крови, проникновение аутомикрофлоры в кровь и органы животных [1, 2, 7].

Учитывая сказанное, в данной работе мы изучали влияние рентгеновского излучения и иммунодепрессоров на проникновение аутомикрофлоры в кровь животных. Одновременно определялись изменения отдельных белковых фракций сыворотки крови в эксперименте.

Материал и методика. При выполнении описываемых в настоящем исследовании экспериментов было использовано 690 белых мышей и 150 крыс.

В некоторых случаях в зависимости от задач опыта животные 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. Общая доза облучения составляла 100 или 300 р.

Испытывались: тиофосфамид (мыши—0,16 мг/кг, крысы—3 мг/кг), тримитан (мыши—0,4 мг/кг, крысы—2 мг/кг), антилимфоцитарная сыворотка—АЛС (мыши—0,1 мл, крысы—0,3 мл) и их различные сочетания, а также препараты, синтезированные в Институте тонкой органической химии им. Милжояна (№ 3—29 мг/кг, № 8—17 мг/кг, № 1787—26 мг/кг). Лекарственные средства вводились белым мышам один раз сразу

же после облучения, а крысам—2 раза в неделю в течение 4-х недель; аутобактериемия изучалась через 24 час., а также на 2, 10, 20, 30-ый дни пострадационного периода. При этом изучались сроки появления, интенсивность, продолжительность и элиминация бактерий из организма. Для изучения интенсивности бактериемии кровь у животных бралась в количестве 0,1 мл из хвостовой вены и засеивалась на пластинчатый сахарный агар, а затем производился качественный и количественный анализ выросших колоний.

Все животные были подразделены на следующие основные группы в соответствии с применяемыми препаратами: АЛС, тримитан, тиофосфамид, АЛС+тримитан, АЛС+тиофосфамид, тримитан+тиофосфамид, № 3, № 8, № 1787. Препарат № 3—лекарственное средство, относящееся к производным фенилуксусных кислот. Это уротропиновая соль метилового эфира-4 бром феноксиуксусной кислоты; № 8—2 алкокси-5 бром-бензил-бис-(в-хлор этиламин), 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.

Кроме того, на крысах экспресс-методом Олла и Маккорда определялись изменения отдельных белковых фракций сыворотки крови. Метод основан на свойстве фосфатных растворов осаждать белки.

Методом Кисселя сопоставлялась зависимость между показателями йодной пробы с альбумино-глобулиновыми коэффициентами.

О результатах опытов судили также по общему состоянию животных (волосистой покров, поведение, деятельность желудочно-кишечного тракта и т. д.) и общему количеству лейкоцитов в периферической крови.

Результаты и обсуждение. По ходу выполнения экспериментальной части работы было установлено, что сочетанное воздействие рентгеновским излучением (100 р), иммунодепрессивными препаратами и их различными комбинациями вызывает более интенсивное проникновение микроорганизмов из кишечника и дыхательных путей в кровь животных, чем это имеет место при воздействии каждым из указанных факторов в отдельности. Так, например, эксперименты показали, что в опытных группах проникновение микробов в кровь животного начинается через 24 час. после воздействия ионизирующим излучением и лекарственными препаратами, прогрессируя и достигая максимума ко 2—4 дням лучевой болезни; в дальнейшем этот процесс к 30-му дню идет на постепенную убыль и в более поздние сроки (на 30-ый—40-ой дни) происходит очищение крови от микроорганизмов. Об этом свидетельствует уменьшение числа животных с положительными микробными находками, происходящее на фоне полной стерилизации крови в контрольных группах.

Касаясь количественной характеристики аутоинфекции, мы должны отметить, что с 1-го по 30-ый день наблюдений картина бактериемии в среднем была следующей: АЛС—единичные (через 24 час.)—сплошной рост (через 48 час.)—26 колоний (10-ый день)—9 колоний (30-ый день). Подобные изменения с незначительными отклонениями наблюдались и в группах животных с тримитаном и тиофосфамидом. Особенно резко эта разница была выражена на второй день исследования у мышей, получивших АЛС+тиофосфамид, АЛС+тримитан, тримитан+тиофосфамид, при котором наблюдался сплошной рост микробных колоний в чашках Петри. Так, в группе АЛС+тиофосфамид на 10-ый день

опыта было отмечено 115 колоний, а к 30-му дню—148, в группе тримитан+тиофосфамид на 10-ый день—41 колония, на 30-ый день—27 колоний. Что же касается группы АЛС+тримитан, то в этом случае картина бактериемии была следующей: на 10-ый день—94 колоний, на 30-ый—48 колоний.

У необлученных мышей, получивших инъекции иммунодепрессивных препаратов и их различные комбинации, микробная инвазия в кровь происходила через 48 час. после введения препаратов, а очищение ее от гемокультур—к 4-му дню эксперимента. Более яркая бактериемия наблюдалась на 2-ой день исследования в группах животных АЛС+тримитан—93 колонии, тримитан+тиофосфамид—182 колонии, в группе АЛС+тиофосфамид—87 колоний. В остальные сроки имело место полное очищение крови от микробных культур (рис.).

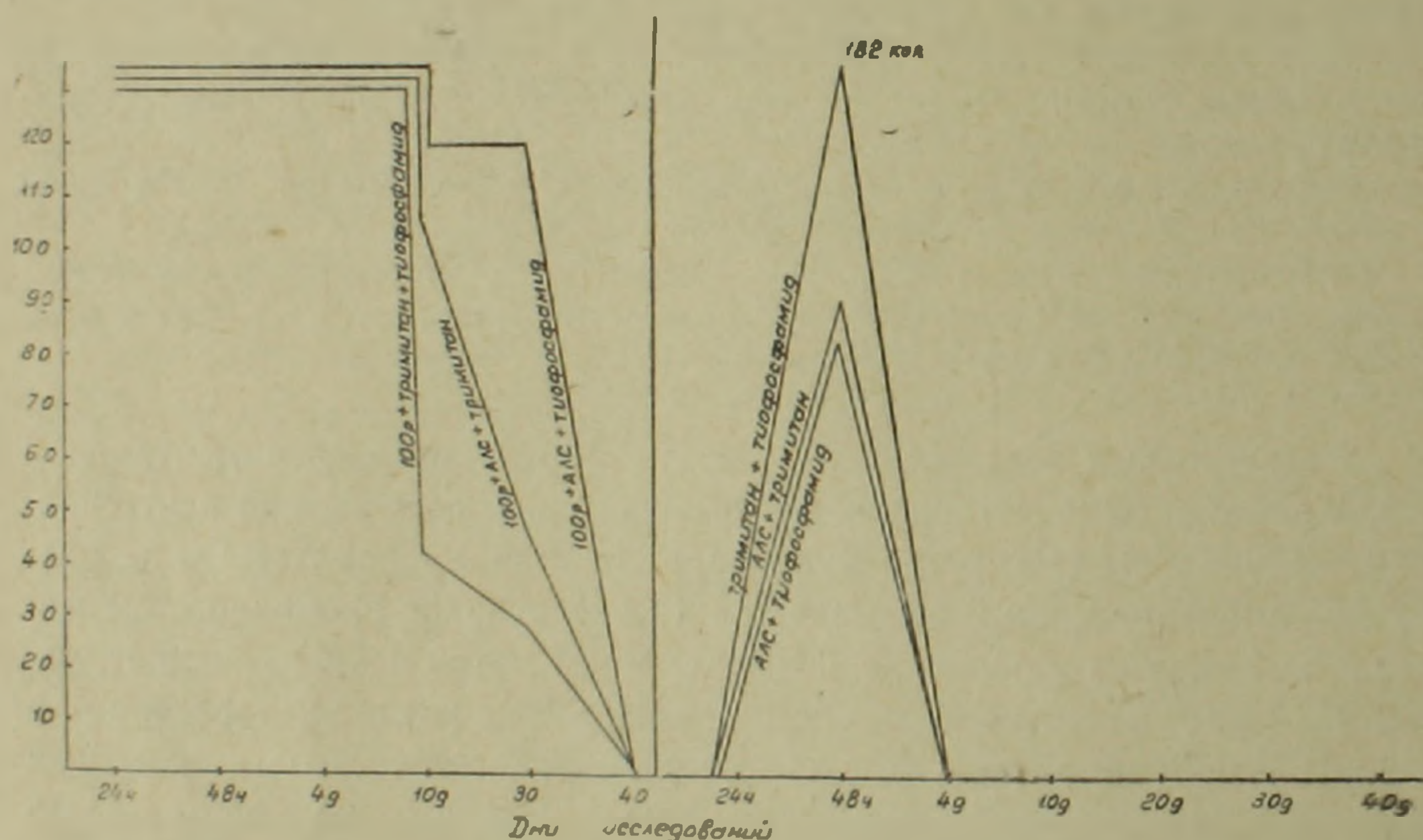


Рис. Комбинированное влияние рентгеновского излучения (100 р) и иммунодепрессантов на развитие бактериемии у белых мышей.

Незначительная, слабовыраженная инвазия микробов в кровь отмечалась у животных, получивших новые препараты № 3 (18 колоний), № 1787 (10 колоний), при полной стерильности крови в группе № 8 во все сроки исследований.

Аналогичная закономерность была выявлена в опытах с крысами.

Следовательно, наряду с другими возможными патологическими нарушениями, возникающими в результате комбинированного воздействия ионизирующим излучением, иммунодепрессорами и их различными сочетаниями, происходят довольно ощутимые изменения в иммунобиологических реакциях организма.

Далее наши наблюдения показали, что воздействие рентгеновским излучением, иммунодепрессивными препаратами (АЛС, тримитан, тиофосфамид) и их различными комбинациями, а также новыми препаратами №№ 3, 8, 1787 на отдельные белковые фракции сыворотки крови

вызывает постепенное снижение гамма-глобулиновых фракций у крыс. Количество гамма-глобулинов в группе АЛС+тримитан на 7-е сутки уменьшилось в 1,1 раза, на 14-е и 21-е—в 2,2, на 28-е—в 2,5, на 42-е—2,7; к 56 дню животные пали. Подобные изменения произошли и в группе АЛС+тиофосфамид: на 7-ой день—1,2 раза, на 14-ый—2,1, на 21-ый—2,2, на 28-ой—3,1, на 42-ой—3,1 раза; на 56-ой животные пали. Такие же изменения с незначительными колебаниями наблюдались в группе животных тримитан+тиофосфамид (табл. 1, 2).

Таблица 1

Изменения белковых фракций сыворотки крови у белых крыс, подвергшихся комбинированному воздействию рентгеновским излучением (300 р) и иммунодепрессорами

		Условия эксперимента								Фракции крови
		до облучения	300 р	АЛС	тиофосфамид	тримитан	тримитан + АЛС	тиофосфамид + АЛС	тиофосфамид + тримитан	
Дни исследований	7	41,42	31,52	47,73	44,81	40,00	47,01	40,08	46,09	альбумины
		26,03	27,04	26,63	32,62	30,00	26,44	29,81	27,53	α
		19,54	12,02	18,34	15,33	23,31	19,01	22,32	18,42	β
		13,02	6,82	7,11	0,83	7,33	7,31	9,04	9,13	γ
	14		43,64	39,09	51,51	44,24	46,01	36,12	53,62	альбумины
			30,83	31,61	27,11	30,91	29,12	28,73	37,32	α
			17,03	20,01	13,04	21,41	16,34	19,01	13,61	β
			8,74	9,84	3,24	7,12	7,07	6,34	5,24	γ
	21		31,52	50,98	57,12	55,91	50,00	48,14	43,75	альбумины
			27,04	30,39	29,64	27,95	33,66	34,24	14,58	α
			12,01	14,70	18,62	15,05	15,38	16,16	7,29	β
			6,84	3,92	5,49	1,01	0,96	0,92	0	γ
	28		56,52	45,11	54,71	47,13	51,81	52,00	56,03	альбумины
			21,73	30,04	25,21	27,32	23,43	26,00	24,72	α
			14,13	19,19	15,75	16,01	16,00	12,02	16,01	β
			7,59	5,22	4,23	5,62	4,33	6,00	4,14	γ

Было установлено, что после воздействия рентгеновским излучением (300 р) и последующего использования иммунодепрессивных препаратов у животных показатель гамма-глобулиновых фракций снизился до нуля (в контрольной, необлученной группе—13,02).

Описанная картина изменений отдельных белковых фракций сыворотки крови у опытных животных свидетельствует о наличии прямой связи между комбинированным воздействием рентгеновским излучением и иммунодепрессорами и степенью изменения отдельных белковых фракций сыворотки крови. Можно полагать, что вышеуказанные факторы оказывают неблагоприятное влияние на некоторые стороны белкового обмена, особенно уменьшение гамма-глобулиновых фракций сыворотки крови говорит о снижении иммунозащитных сил организма. И наконец, подобное угнетение естественного и искусственного иммунитета, вызванное микст-воздействиями, способствует проникновению микроорганизмов в кровь животных.

Таблица 2

Изменения белковых фракций сыворотки крови у белых крыс, подвергшихся комбинированному воздействию различными сочетаниями иммунодепрессоров

		Фракции крови	Условия опыта						
			до облучения	АЛС	тиофосфамид	тримитан	АЛС+тримитан	АЛС+тиофосфамид	тиофосфамид+тримитан
Дни исследований	7	альбумины	41,42	39,53	47,41	46,22	43,00	40,15	34,83
		глобулины	26,03	30,61	25,73	33,64	27,00	28,71	34,83
		α β γ	19,54	16,81	15,42	10,54	20,00	16,04	18,61
	14	альбумины	13,02	12,62	11,34	9,41	10,00	12,62	11,62
		глобулины	34,42	33,83	47,09	43,89	51,11	51,33	37,34
		α β γ	20,82	14,63	17,53	12,71	14,82	20,83	35,22
	21	альбумины	8,04	5,25	5,25	5,84	6,73	6,44	51,42
		глобулины	50,51	48,34	52,09	57,97	49,44	51,42	28,74
		α β γ	27,21	30,71	28,11	29,99	27,93	28,74	16,83
	28	альбумины	51,14	16,43	13,54	11,62	17,24	16,83	2,91
		глобулины	6,91	5,42	5,21	1,23	5,31	2,91	52,00
		α β α	47,63	41,54	52,51	51,64	46,84	52,00	23,00
		глобулины	29,72	35,66	25,24	28,03	29,73	23,00	5,00
		α β α	17,84	17,71	17,11	14,61	18,01	20,00	5,00
		α β α	4,71	5,01	5,03	5,63	5,43	5,00	

Сектор радиобиологии
МЗ АрмССР

Поступило 22.VI 1972 г.

Դ. Ռ. ԿԱՈՒԼԵՆ, Ա. Տ. ՏԵՐ-ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՄԻ ՔԱՆԻ ՏՎՅԱԼՆԵՐ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ ԲԱՐԴԱՑՈՒՄՆԵՐԻ ՎՐԱ
ՌԵՆՏԳԵՆՅԱՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՀԱՐՄԱՆ ԵՎ ԻՄՈՒՆՈԴԵՊՐԵՍԻՎ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ
ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է ռենտգենյան ճառագայթահարման, իմունդեպրեսորների (թիոֆոսֆամիդ, տրիմիտան, հակալիմֆոցիտային շիճուկ) և նրանց տարբեր զուգակցումների, ինչպես նաև Երևանի նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված № 3, 8, 1787 պրեպարատների կոմբինացված ազդեցությունը կենդանիների հնարավոր ինֆեկցիոն բարդացումների վրա: Միաժամանակ ենթափորձային կենդանիների մոտ ուսումնասիրվել է արյան շիճուկի առանձին սպիտակուցային ֆրակցիաների փոփոխությունները:

Փորձերը ցույց են տվել, որ վերոհիշյալ գործոնների համակցված ազդեցությունից արյան մեջ միկրոբների ներխուժման հետևանքով զարգանում է սեպտիցեմիա, որն ավելի լավ է արտահայտվում կոմբինացված խմբերում:

Ենթափորձային կենդանիների արյան շիճուկում առանձին սպիտակուցային ֆրակցիաների փոփոխությունները վկայում են ռենտգենյան ճառագայթահարման և ցիտոստատիկների կոմբինացված ազդեցության ու արյան

շիճուկի առանձին սպիտակուցային ֆրակցիաների փոփոխության աստիճանի միջև գոյություն ունեցող ուղղակի կապի առկայության մասին:

Պետք է ենթադրել, որ վերոհիշյալ գործոնները անբարենպաստ ազդեցություն են ունենում սպիտակուցային փոխանակության որոշ կողմերի վրա, իսկ հատկապես արյան շիճուկի գամմագլոբուլինային ֆրակցիաների պակասումը վկայում է օրգանիզմի կոմպենսատոր-հարմարվողական ռեակցիայի թուլացումը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аветикян Б. Г., Артемова А. Г. Мед. радиология, 4, 1956.
2. Александров С. Н. Журн. радиобиология, радиотерапия, Берлин, 6, 1965.
3. Горизонтов П. Д. В кн. Биологическое действие излучений и клиника лучевой болезни. М., 1954.
4. Горизонтов П. Д. В кн. Радиационная медицина. М., 1955.
5. Дарахвелидзе М. А. Мед. радиология, VI, 1961.
6. Кирпатовский И. Д. (под ред.). В кн. Избранные лекции по трансплантации. М., 1969.
7. Петров Р. В., Манько В. М. В кн. Иммунодепрессоры. М., 1971.