

К. А. КАЗАРЯН, М. В. ТАТЬЯН, М. К. ВАРТАНЯН

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЕЛЕЗЕНКИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫМИ ИНГИБИТОРАМИ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ

Изучалось изменение морфологического статуса периферической крови и селезенки мышей после воздействия иммунодепрессантами—сарколизином, тио-тэфом, дегранолом, новэмбихином. Иммунодепрессивная активность различных препаратов находится в прямой зависимости от их способности подавлять процессы лимфопоэза.

Ранее нами было показано [1, 2] действие сарколизина, тио-тэфа, дегранола, новэмбихина на антителообразование. Наряду с этим, нами проводилось изучение действия этих агентов на кроветворение. Ставилась цель выяснить, имеет ли место избирательность при поражении кроветворной ткани, коррелирует ли иммунодепрессивная активность данных препаратов со степенью поражения кроветворения и как восстанавливается кроветворение после введения их.

Материал и методика. Опыты проводились на белых беспородных мышах весом 20—25 г. Животные были разделены на 6 групп, по 20 мышей в каждой. Подопытным животным депрессанты вводились следующим образом: тио тэф—внутрибрюшинно, в дозе 16 мг/кг, однократно; новэмбихин—внутривенно, в дозе 1 мг/кг, двукратно (перед инъекцией препарат растворялся в среде Хэнкса, которая заранее подщелачивалась 5% раствором бикарбоната натрия); дегранол—внутривенно, в дозе 30 мг/кг, двукратно; сарколизин—внутрибрюшинно, в дозе 16 мг/кг, однократно. В качестве контроля были взяты нитактные мыши.

За 4 дня до введения депрессантов у животных (опытной и контрольной групп) бралась кровь из хвостовой вены и извлекалась селезенка. Проводились подсчет ядерных клеток крови, а также морфологическое исследование мазков крови и отпечатков селезенки. Аналогичные исследования были проведены на 4-ые, 7-ые, 10-ые, 20-ые сутки после воздействия вышеуказанными агентами.

Результаты и обсуждение. После воздействия всеми исследуемыми агентами уменьшается общее число лейкоцитов крови, доходя до минимума на 4-ый день.

В дальнейшем, на протяжении 16-ти дней, происходит постепенное восстановление численности лейкоцитов до нормы. Исследование мазков крови показало, что указанные препараты уменьшают как число лимфоцитов, так и полинуклеаров. Наиболее сильным лимфопеническим действием обладает сарколизин, который в интервале между 4-мя и 10-ю сутками после введения вызывает практически полное исчезновение лимфоцитов. Дегранол и тио-тэф также вызывали лимфопению (наиболее значительную на 4-ые сутки), хотя менее выраженную, чем после дей-

ствия сарколизина. Если после сарколизина восстановления числа лимфоцитов на 10-ые сутки не наблюдалось, то после введения всех остальных агентов уровень их постепенно восстанавливался.

Как сарколизин, так и тио-гэф вызывают наиболее интенсивное снижение числа полинуклеаров, вплоть до полного исчезновения их на 4-ые сутки, после чего происходит довольно быстрое восстановление. В этом отношении новэмбихин и дегранол менее активны. Число полинуклеаров на 4-ый день уменьшается, но затем вскоре восстанавливается.

Следует отметить, что уровень лимфоцитов в периферической крови после введения всех исследуемых препаратов, кроме новэмбихина, восстанавливается значительно медленнее, чем уровень полинуклеаров. Однако к 20-му дню содержание лимфоцитов уже приближается к исходному уровню, иногда несколько превосходя его.

Создается впечатление, что эти препараты, различаясь между собой по общей интенсивности воздействия на кроветворение, не проявляли избирательной «лимфотропности» или «миелотропности». Можно отметить только, что после введения тио-тэфа особенно выражены различия в скорости восстановления лимфоидной и миелоидной ткани.

На рис. 1, 2, 3 показаны результаты исследований морфологической картины селезенки мышей после введения сарколизина, тио-тэфа, дегранола и новэмбихина.

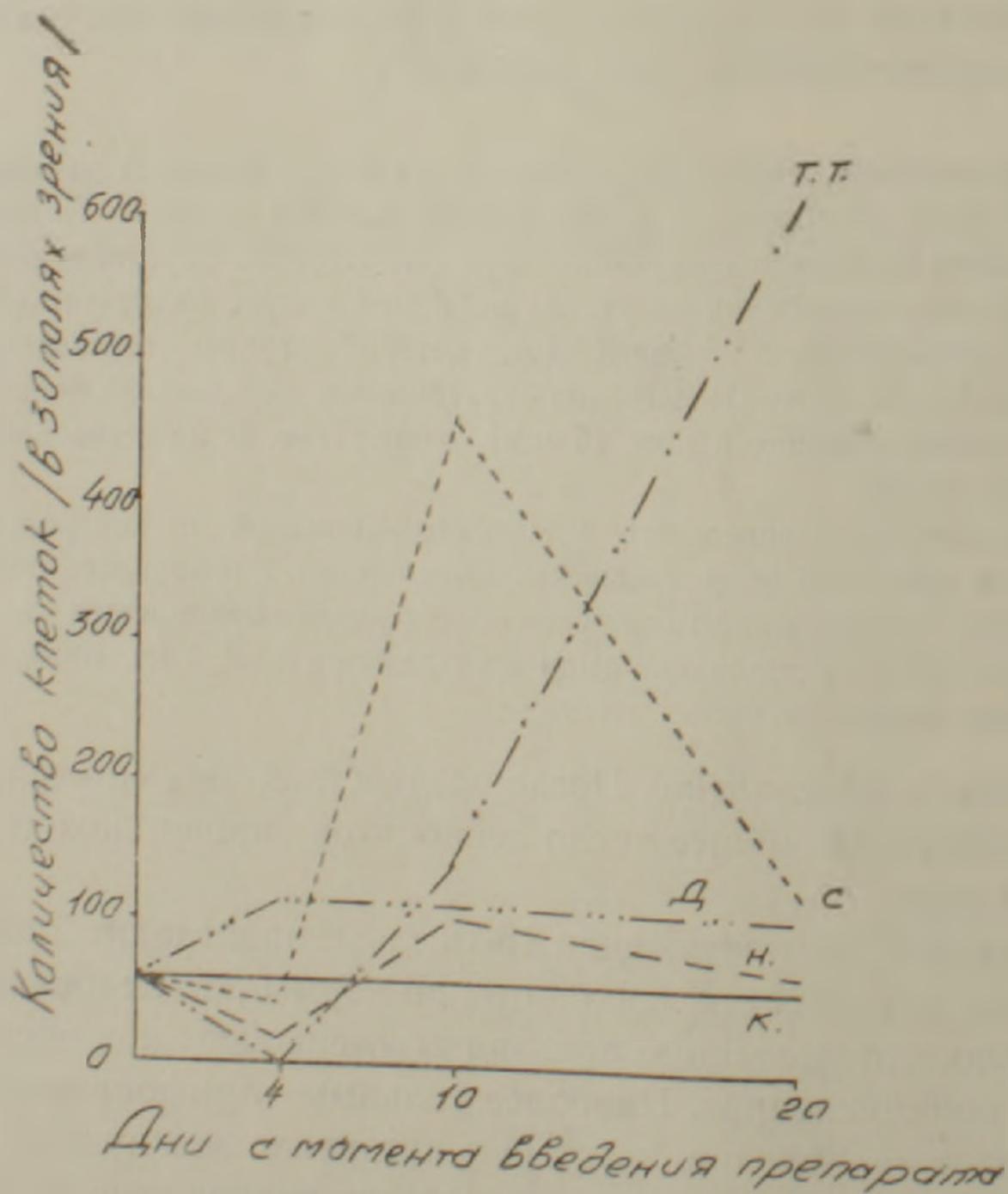


Рис 1. Влияние сарколизина, тио-тэфа, дегранола и новэмбихина на миелоидные клетки в отпечатках селезенки.

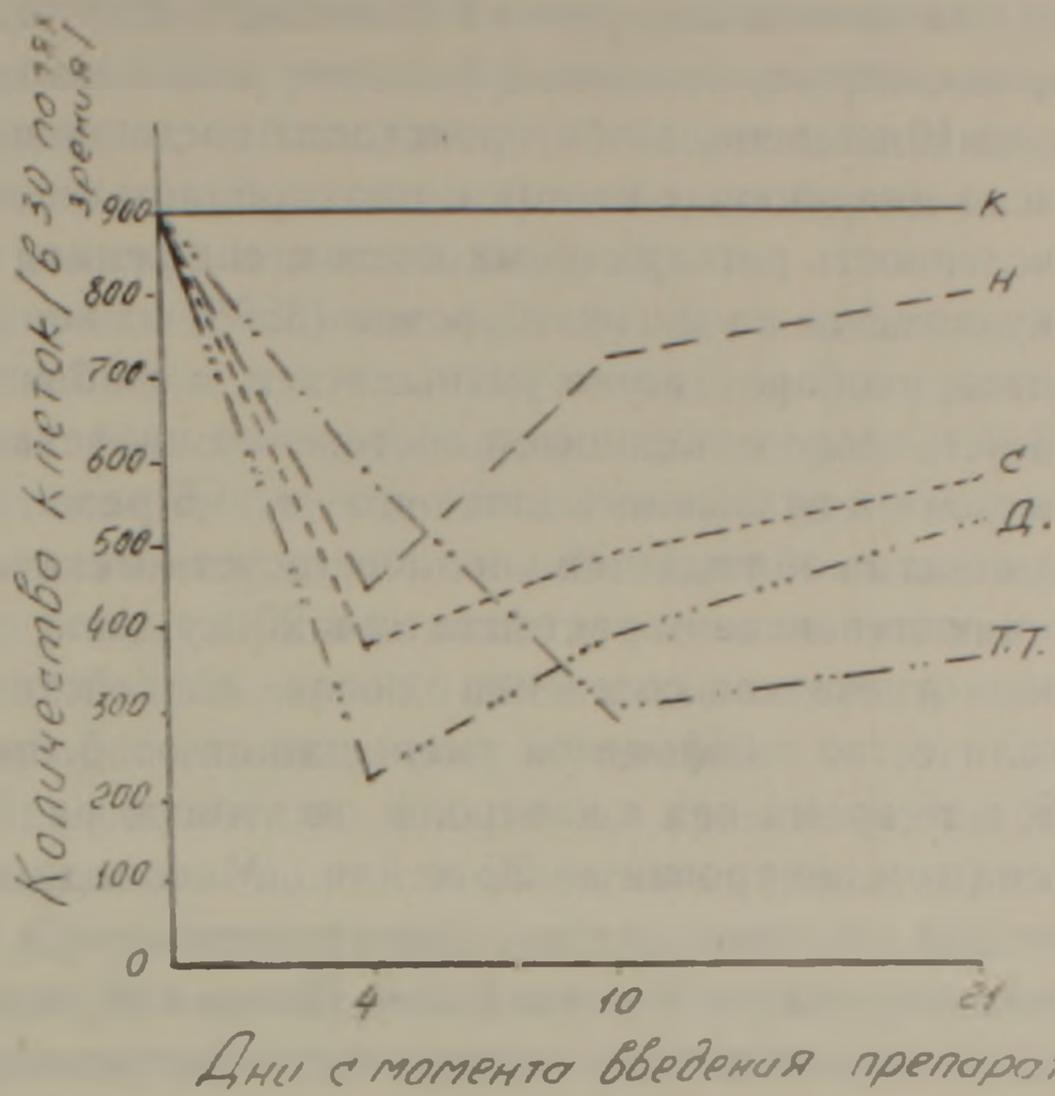


Рис. 2. Влияние некоторых радиомиметиков на количество лимфоидных клеток в отпечатках селезенки.

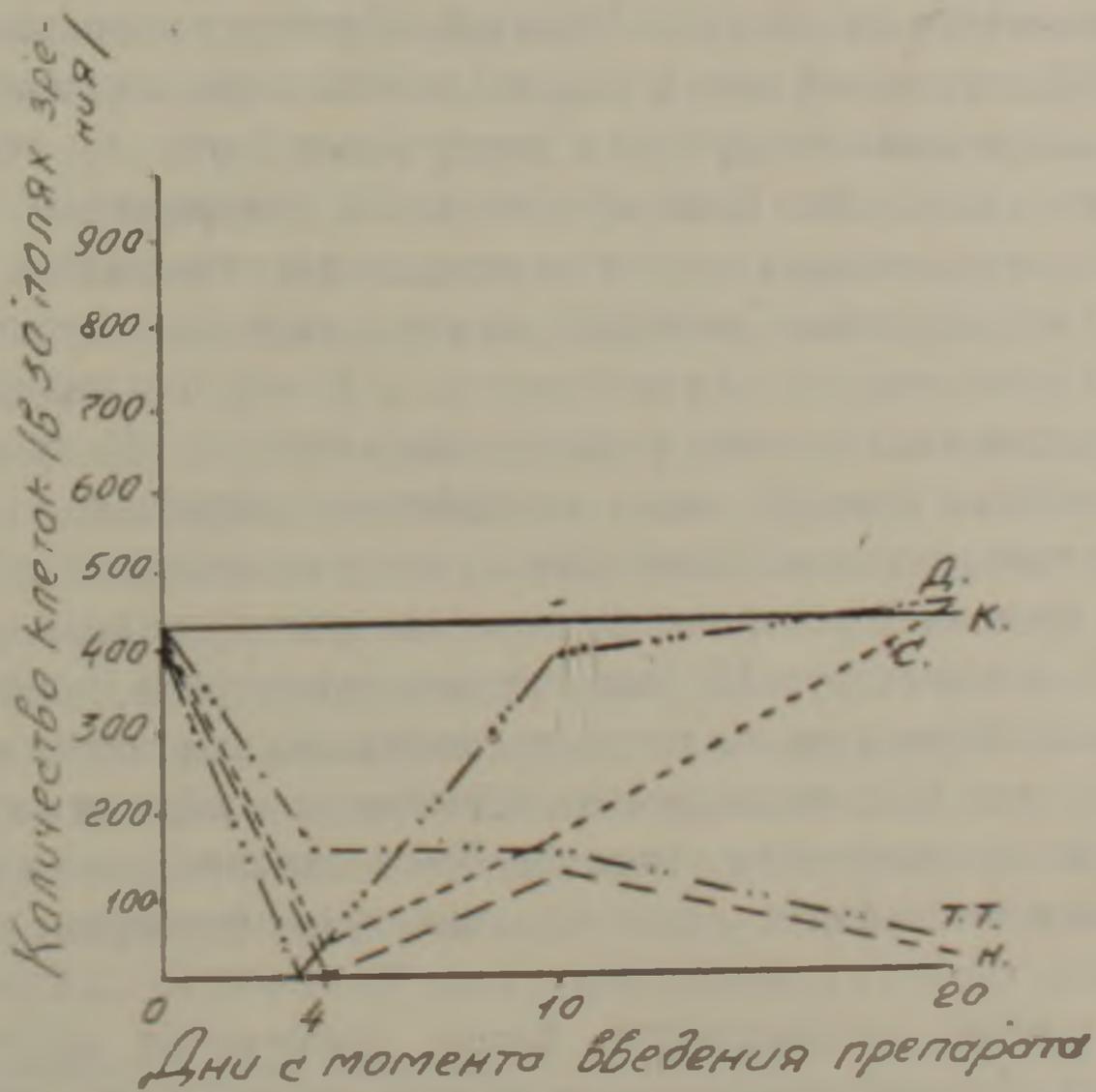


Рис. 3. Влияние некоторых радиомиметиков на количество эритроидных клеток в отпечатках селезенки.

В варианте с сарколизинном число миелоидных клеток, плазмобластов и ретикулярных клеток, начиная с 4-го дня, резко возрастает, достигая максимума на 10-ый день, затем происходит постепенное снижение. К 20-му дню число миелоидных клеток и плазмобластов достигает уровня контроля, численность ретикулярных клеток, сниженная незначительно, к этому сроку остается на высоком уровне (360% от контроля). Количество лимфоцитов, наоборот, резко уменьшается, в особенности на 4-ый день. В дальнейшем число лимфоцитов постепенно нарастает, не достигая, однако, контроля и оказываясь ниже его в 1,5 раза. К 4-му дню после введения агента наблюдается полное исчезновение клеток эритроидного ряда и постепенное нарастание их к 20-му дню.

Исследование отпечатков селезенки после воздействия тно-тэфом показало, что количество лимфоцитов уменьшается особенно сильно на 10-ый день (290, в то время как в контроле их число равно 897), оставаясь примерно на том же уровне до 20-го дня. Миелоидные клетки на 4-ый день полностью исчезают, затем резко увеличиваются к 20-му дню, превышая уровень контроля в 10 раз и более. Интересно, что число ретикулярных клеток и плазмобластов подвергается одинаковым изменениям: сначала возрастает, на 10-ые сутки достигает максимума, превышая контрольный уровень соответственно в 2, 4, 8 раз, затем спадает и на 20-ый день сравнивается с контролем.

После введения дегранола количество всех исследуемых клеточных элементов изменяется по-разному. Если в контроле уровень числа лимфоцитов равен 897, то на 4-ый день после воздействия вышеуказанным агентом он уменьшается по отношению к контролю в 5 раз и восстанавливается довольно медленно. К 20-му дню число лимфоцитов составляет 545. Количество миелоидных клеток незначительно превышает контрольный уровень и остается без изменений во все остальные сроки. Наблюдается полное исчезновение плазмобластов: к 10-му дню их уровень приближается к контролю и затем резко повышается к 20-му дню. Число эритроидных клеток (рис. 3) после воздействия дегранолом резко снижается к 4-му дню, в дальнейшем идет их восстановление и к 20-му дню уровень их достигает контроля. Количество ретикулярных клеток на 10-ый день увеличивается, в 3,5 раза превышая контроль, после чего идет уменьшение, и к 20-му дню их число сравнивается с контрольным.

В отличие от всех исследуемых агентов, новэмбихин относительно слабо действует на лимфоциты (рис. 2). Число миелоидных и ретикулярных клеток снижается, затем увеличивается, чуть превышая уровень контроля, и к концу опыта сравнивается с ним. Количество плазмобластов и эритроидных клеток уменьшается, затем происходит восстановление плазмобластов. Уровень эритроидных клеток, увеличиваясь незначительно к 10-му дню, к концу опыта снижается до минимума.

Исследование отпечатков селезенки мышей после воздействия указанными депрессантами показало, что на клетки лимфоидного ряда все указанные агенты действуют подавляюще, а репарация не наблюдается до конца опыта. Особенно сильно влиял на клетки лимфоидного ряда

сарколизин, слабее всего новэмбихин. Следует отметить своеобразный «отсроченный» эффект действия тио-тэфа на клетки лимфоидного ряда. Все исследуемые агенты вначале угнетали эритропоэз в селезенке, в дальнейшем, однако, наблюдалось либо восстановление его до нормы (после дегранола или сарколизина), либо, наоборот, он не восстанавливался (после тио-тэфа или новэмбихина).

Наиболее резкие различия наблюдались в действии агентов на миелопоэз: или слабая, но длительная стимуляция (дегранол), или интенсивная стимуляция после предварительной депрессии (сарколизин, тио-тэф) или отсутствие существенных изменений (новэмбихин).

После введения сарколизина наблюдается относительное обогащение селезенки ретикулярными плазматическими клетками. Такую же картину мы наблюдали через 10 дней после введения тио-тэфа; новэмбихин не вызывал достаточно четких изменений.

Таким образом, хотя во влиянии на кроветворение различных алкилирующих агентов можно найти известные параллели, тождества в их действии нет. Среди исследуемых агентов наибольшим своеобразием отличается, пожалуй, тио-тэф, для которого характерно особенно длительное угнетение лимфопоэза и наряду с этим ярко выраженная компенсаторная стимуляция миелопоэза. Эти эффекты могут быть прослежены при анализе цитограмм как крови, так и селезенки.

Анализируя полученные результаты и сопоставляя их с ранее полученными данными [3—6], необходимо отметить, что иммунодепрессивная активность агентов хорошо коррелировала со степенью вызываемого ими опустошения селезенки. В селезенке резко уменьшалось число клеток лимфоидного и эритроидного ряда, в периферической крови—число лимфоцитов и гранулоцитов. Не было отмечено избирательного подавления каким-либо агентом лимфоидного или миелоидного ростка. Следует отметить только более замедленное действие тио-тэфа на лимфоидную ткань селезенки.

В более поздние сроки наблюдалась диссоциация между относительно быстрым восстановлением общего числа клеток в селезенке и значительно более медленным восстановлением ее иммунореактивности. Причина этой диссоциации, как явствует из наших наблюдений, заключается в более быстром восстановлении (и даже компенсаторной гиперплазии) миелоидных и эритроидных элементов, тогда как лимфоидная ткань селезенки восстанавливается значительно медленнее. Можно думать поэтому, что иммунологическое «созревание» регистрирующей лимфоидной ткани запаздывает по сравнению с чисто морфологическими показателями.

Կ. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԹԱԹՅԱՆ, Մ. Կ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱՐՅԱՆ ԵՎ ՓԱՅՄԱՂԻ ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԿՆԵՐԻ ՄՈՏ՝ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՈՐՈՇ ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ

Ա մ փ օ փ օ ւ մ

Ուսումնասիրվել է մկների պերիֆերիկ արյան և փայծաղի մորֆոլոգիական ստատուսի փոփոխությունը իմունոդեպրեսանտների՝ սարկոլիզինի, տիո-տիֆի, դեզրանոլի և նովեմբիխինի ազդեցության տակ:

Պարզվել է, որ ուսումնասիրված պրեպարատներից սարկոլիզինը և դեզրանոլը մկների փայծաղում առաջացնում են խիստ արտահայտված ապլազիա: Նման, բայց ավելի թույլ արտահայտված ռեակցիա, առաջացնում են տիո-տիֆը և նովեմբիխինը: Փայծաղում խիստ ընկնում է ինչպես լիմֆոցիտ, այնպես էլ էրիտրոցիտ բջիջների քանակը: Պերիֆերիկ արյան մեջ պակասում են լիմֆոցիտների և գրանուլոցիտների քանակը:

Վերը նշված գործոնների ներարկումից 10—20 օր անց նկատվում է փայծաղի և պերիֆերիկ արյան բջջային կազմի վերականգնում: Փայծաղում նկատվում է միելոցիտ և ռետիկուլյար բջիջների հիպերպլազիա, լիմֆոցիտների քանակը, սակայն, չի հասնում նախկին սահմաններին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Казарян К. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 69, 3, 87, 1970.
2. Фонталин Л. Н., Пивницкий Л. А., Соловьев В. В., Казарян К. А. Вестн. АМН СССР, 7, 75, 1970.
3. Berenbaum M. C. Nature, 196, 4852, 384, 1962.
4. Berenbaum M. C. Biochem. Pharmacol., 11, 1, 29, 1962.
5. Butler W. T., Coons S. H. I. exp. Med., 120, 6, 1051, 1964.
6. Makinodan T. Pharmacol Rev., 22, 2, 89, 1970.