

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ВВЕДЕННОГО МЕДНОГО КУПОРОСА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ, ВЫЗВАННЫЕ МОЛИБДЕНОМ-99

А. Т. ТЕР-АВETИСЯН, А. А. ПЕТРОСЯН

При исследовании некоторых сторон иммуногенеза было выявлено, что под воздействием изотопа Mo-99 возникает ряд патологических явлений, связанных с его угнетающим цитостатическим действием на быстро размножающиеся клетки.

Предварительное введение медного купороса в применяемых дозах не оказало особо выраженного положительного эффекта на естественный иммунитет экспериментальных животных.

Влияние соединений стабильного и особенно радиоактивного молибдена на иммунологическую систему организма изучено недостаточно.

В настоящее время исследованиями Израэльсона и др. [1], Малеванной и др. [2] показана активная роль средних микроэлементов (Mo, Co, Fe и т. д.) в эритро- и гемоглобинообразовании.

Судя по данным Бабенко и др. [3], Войнара [4], Дика [5], Марстона [6], некоторые стороны вредного воздействия молибдена снимаются при лечении медью и его соединениями.

В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование иммуногематологической картины после однократного перорального поступления Mo-99 в организм животных, а также изучение профилактической эффективности медного купороса в тех же условиях эксперимента.

Материал и методика. Эксперименты были поставлены на 40 кроликах и 55 крысах. Исследования проводились в двух сериях. В первой серии изучалось влияние только радиоактивного молибдена на организм животных, во второй—животные были подразделены на две группы: I—перорально получавшие Mo-99 с носителем (I группа); II—получавшие Mo-99 после 10-дневного введения медного купороса из расчета 34,1 мг иона меди на животное в день (II группа).

Исследования проводились через 0,5; 1; 3; 6; 12; 24; 36 час., а также на 7-й и 21-й дни после введения радиоактивного молибдена. Мазки костного мозга, периферической крови и тимуса окрашивались по методу Паппенгейма. Одновременно производился общий анализ крови.

Материал подвергнут обработке методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что пероральное введение Mo-99 со стабильным носителем вызвало значительные нарушения клеточного равновесия в костном мозге у

кроликов. Было выявлено четко выраженное снижение нормоцитов при значительной активации молодых клеток эритроидного ряда—эритробластов. В периферической крови элементы красной крови—эритроциты, гемоглобин—сохранялись в пределах нормы во все сроки исследований. Надо полагать, что в данном случае имело место поражение эритроидного ростка в костном мозге.

Нами установлена довольно отчетливая реакция со стороны миелоидного кроветворения, т. е. отмечалась статистически достоверная активация миелоцитов (37,1%), начиная с 12 час. после введения Mo-99, с тенденцией к последующему ее повышению до 21-го дня исследования, (46%), у контрольных животных эта цифра составляла 26,6%.

Число палочкоядерных элементов и метамиелоцитов в опытных группах не отличалось от таковых у контроля. Изменения количества сегментоядерных клеток носили волнообразный характер: уменьшение их количества констатировалось довольно отчетливо через 1 час (11,5%), 12 час. (10,05%) и на 21-й день исследования (13,5; в норме—25,0%).

Параллельно со снижением количества сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге наблюдалось фазовое уменьшение числа тех же элементов в периферической крови вплоть до 21-го дня исследования. Процент моноцитов и лимфоцитов колебался в пределах контрольных цифр. Резко выраженная лейкопения была отмечена у кроликов в очень ранние сроки (рис. 1). Пик ее особенно проявился через 0,5 час.

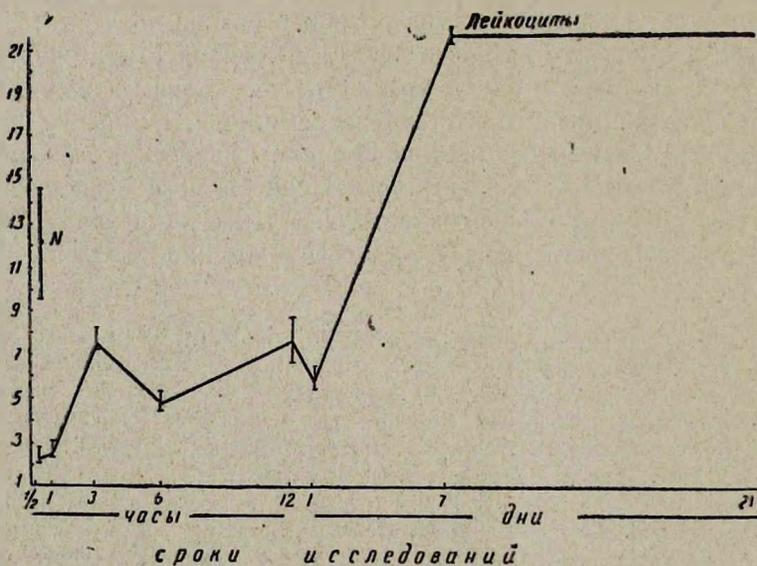


Рис. 1. Количественные изменения лейкоцитов у кроликов при воздействии радиоактивного молибдена.

(1,32), при последующих фазовых изменениях, колеблющихся ниже нормальных величин во все остальные сроки. На 7-е сутки наблюдался лейкоцитоз (22,74), на 21-й день исследования эта цифра достигла

25,2 (в норме—9,8). Восстановления количества лейкоцитов у животных не наблюдалось в течение всего эксперимента.

Следовательно, воздействие Mo-99 вызывает лейкоцитарные нарушения, которые, надо думать, обусловлены в основном изменениями числа нейтрофилов, т. е. интенсификацией миелоидного ростка костного мозга.

Следует отметить, что перорально введенный изотоп вызвал в очень ранние сроки чрезвычайно резкое количественное уменьшение клеток периферической крови (с трудом в мазке было сосчитано 37 клеток через 1 час и 70 клеток—через 6 час.) в постэкспериментальный период.

На 21-й день исследования нами наблюдались довольно заметные микроскопические качественные нарушения: так, например, клетки оказались деформированными, большими, неправильной формы, со слабо выраженной окрашиваемостью цитоплазмы и гиперзернистостью.

Результаты второй серии опытов свидетельствуют о достаточно четкой активации элементов красного ростка костного мозга у животных обеих групп. В ряде случаев подскок количества эритробластов был довольно значительным, пик его особенно проявился через 12 час. после введения изотопа. Было отмечено отчетливое повышение количества нормоцитов (I и II группы) во все сроки исследований по сравнению с нормой. Наблюдалось статистически достоверное повышение гемоглобина через 12 час. (II группа—78,2%, норма—62,2%) и снижение его в остальные сроки. Изменений количества эритроцитов мы не наблюдали. Активацию молодых форм эритроидного ростка костного мозга, по-видимому, можно объяснить или поражением, или неполноценностью самих клеток, т. е. с нарушением процесса созревания, пролиферации и выхода клеток костного мозга в сосудистое русло.

Наибольшие изменения имели место со стороны несегментированных клеток костного мозга: миелоциты—некоторая активация по сравнению с контролем; метамиелоциты—уменьшение количества во все сроки наблюдений; палочкоядерные элементы остались без изменений (рис. 2).

На рис. 3 отражены количественные изменения сегментированных нейтрофилов в костном мозге и в периферической крови кроликов, получавших радиоактивный молибден после предварительного введения медного купороса. Отмечалось статистически достоверное снижение количества сегментированных клеток у обеих опытных групп животных. Что касается лейкоцитарной формулы, то аналогичные изменения имели место со стороны сегментоядерных элементов периферической крови, особенно через 24 час. экспериментального периода.

Далее, исследования показали, что у кроликов I группы максимум лейкопении наблюдался через 12 час. (1,7, норма—11,32) с последующим восстановлением их, однако их количество не достигло нормы к 24 часу опыта. Незначительное снижение количества лейкоцитов,

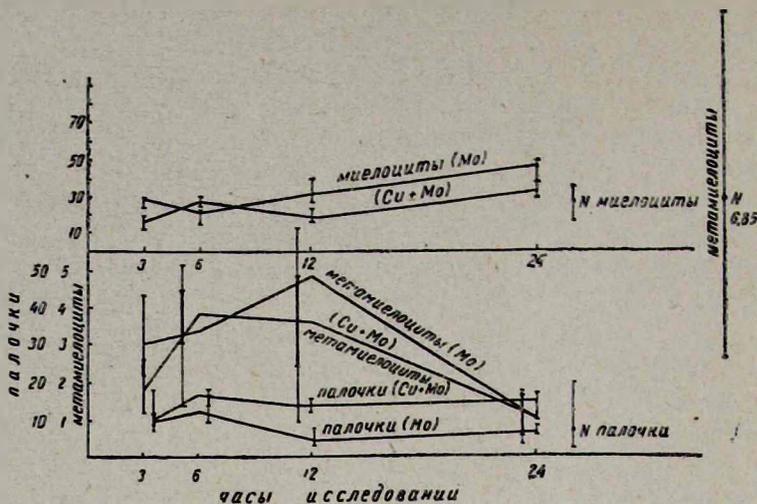


Рис. 2. Количественные изменения несегментированных элементов костного мозга у кроликов, получивших радиоактивный молибден после предварительного введения медного купороса.

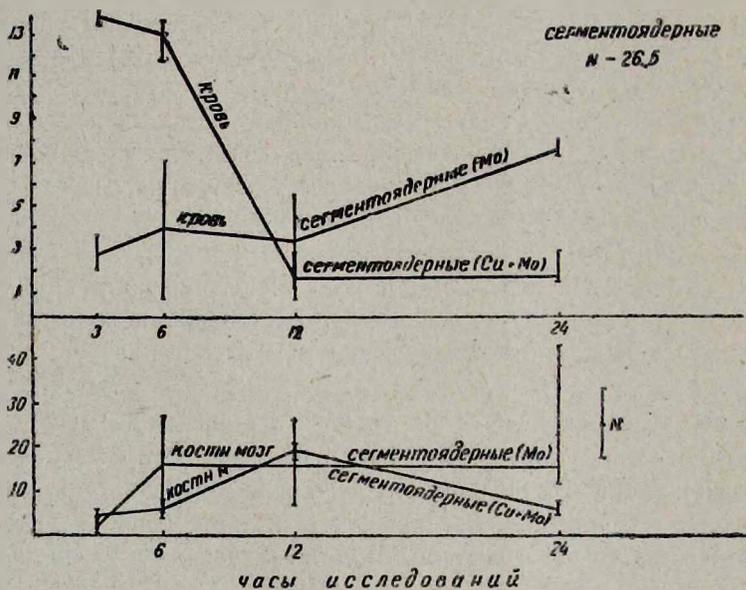


Рис. 3. Количественные изменения сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге и в периферической крови у кроликов, получивших радиоактивный молибден после предварительного введения медного купороса.

колеблющееся в пределах нормы, наблюдалось во второй группе во все сроки исследований.

Постепенное уменьшение количества лимфоцитов в костном мозге отмечалось в I группе животных, особенно через 12 час. (2,7%, норма—5,0%), и держалось на этом уровне в течение 24 час. постлучевого пери-

ода. Незначительные фазовые изменения, колеблющиеся в пределах нормы, были отмечены со стороны лимфоцитов во II группе.

В периферической крови во все сроки исследований отмечалась тенденция к лимфоцитозу в обеих экспериментальных группах в пост-экспериментальный период.

Надо полагать, что одной из многочисленных причин нарушения гомеостаза под воздействием Mo-99 является хаотическое состояние лимфоидных элементов в системе кроветворения (костный мозг—периферическая кровь), что можно связать с несвоевременным их поступлением из костного мозга в периферическую кровь. Возможно, в данном случае играет роль также распад клеток под воздействием Mo-99.

Особых клеточных нарушений в тимусе со стороны молодых (лимфобластов, пролимфоцитов) и зрелых форм (лимфоцитов) при сравнении обеих экспериментальных групп не было обнаружено, однако наблюдались фазовые изменения как зрелых, так и незрелых лимфоцитов через 3, 6, 12, 24 час., не выходящие за пределы нормы.

Аналогичные опыты, проведенные на беспородных крысах, выявили изменения в костном мозге (эритробласты, ретикулоциты, нормоциты) и в периферической крови (эритроциты, гемоглобин). Однако эти изменения в основном колебались в пределах нормы.

В костном мозге в обеих группах установлено значительное оживление несегментированных элементов миелопоэза и был выявлен миелоцитоз с первых же часов исследования. Пик последнего особенно проявился во II группе животных через 48 час. после введения Mo-99 (64,8%, норма—9,0%). Аналогичные изменения имели место со стороны тех же элементов у животных I группы.

Характерных отклонений переходных форм (метамиелоциты, палочкоядерные элементы) нейтрофильного ряда костного мозга не наблюдалось.

В первой группе пик сегментоядерного нейтрофилизе в костном мозге был отмечен к 12 час. (98,75%, норма—30,5%) эксперимента, с последующим его снижением в последующие 1, 2, 3 дни. Во II группе количественные изменения тех же элементов колебались на более низких цифрах по сравнению с контролем; восстановление их произошло к концу исследования.

Подобные изменения имели место в сегментированных элементах периферической крови в те же экспериментальные дни.

Анализ результатов показал довольно резкую лейкопению через 1 час (2,36, норма—11,3) в I группе подопытных животных, которая сменилась выраженным лейкоцитозом на 15-й день исследования. Некоторое снижение количества лейкоцитов наблюдалось нами также во II группе, однако восстановление их числа произошло уже к 15-ым суткам опыта.

О сдвигах в естественном иммунитете говорят также данные лимфоидного ряда в костном мозге, периферической крови и в тимусе (рис. 4, 5).

Как видно из рис. 4, определенный лимфоцитоз наблюдался в костном мозге в обеих опытных группах во все сроки исследований. Однако отчетливая лимфопения отмечалась и в периферической крови, особенно через 1, 3, 12 час., а также на 2, 3-й дни в группе животных, по-

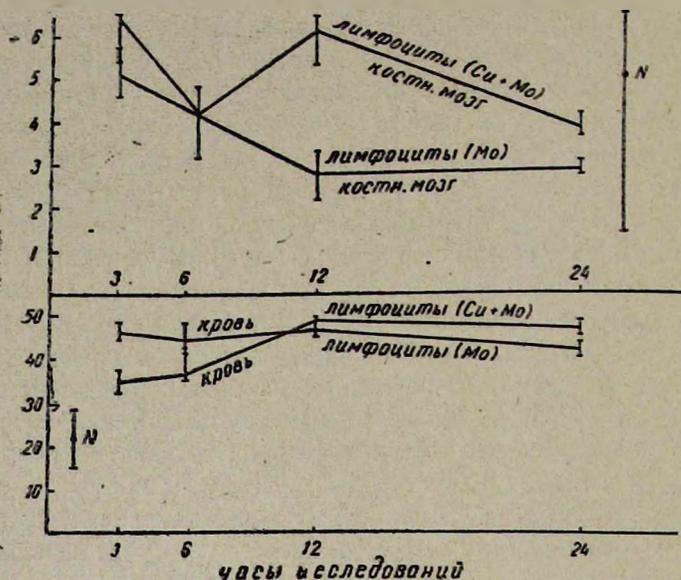


Рис. 4. Количественные изменения лимфоцитов в костном мозге и в периферической крови у крыс, получивших радиоактивный молибден после предварительного введения медного купороса.

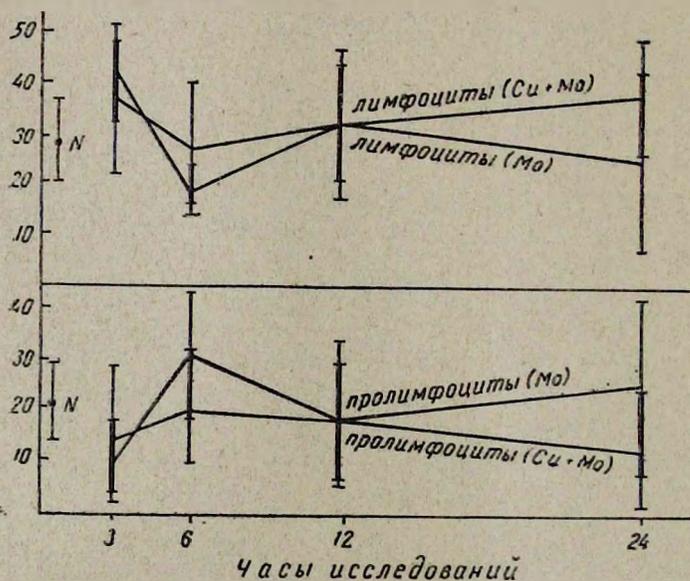


Рис. 5. Количественные изменения лимфоцитарного ряда тимуса у крыс, получивших радиоактивный молибден после предварительного введения медного купороса.

лучавших Мо-99. Подобные изменения наблюдались и во II группе, с той лишь разницей, что низкий уровень количества лимфоцитов сохранился до конца эксперимента.

Таким образом, мы не видим той связи и параллелизма, которые наблюдаются между костным мозгом и периферической кровью у здоровых животных. Лимфоцитоз, имеющий место в костном мозге, не нашел своего отражения в лейкоцитарной формуле, где наблюдалась явная картина лимфопении. Можно полагать, что лимфоидные элементы в силу определенных патологических сдвигов в организме не постулают из костного мозга в сосудистое русло при наличии усиленного цитолиза в костном мозге. Следовательно, описанные изменения лейкоцитов носят не только нейтрофильный характер, но и рассматриваются нами как нарушения лимфоидного, а также миелоидного кроветворения.

Более интересные изменения произошли в тимусе (рис. 5).

Данные рисунка показывают значительное снижение количества лимфобластов, пролимфоцитов в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем. Угнетение молодых клеточных форм тимуса наблюдалось во все сроки исследований. Одновременно отмечалось равномерное количественное снижение зрелых элементов тимуса—лимфоцитов при отсутствии процесса восстановления к концу экспериментального периода.

Следует отметить, что особой разницы между обеими опытными группами не наблюдалось.

Таким образом, выраженные клеточные изменения органов иммуногенеза происходят в очень ранние сроки (0,5—1 час), пик их особенно проявляется на 12-м часу после введения микроэлементов. Затем наступает кажущееся благополучие, однако указанную ремиссию мы полагаем ложной, так как в более поздние сроки (7—21 дни) клеточное равновесие снова нарушается.

Далее, результаты опытов позволяют полагать, что введение изотопа Мо-99 влечет за собой ряд патологических явлений, связанных с его угнетающим цитостатическим действием на быстро размножающиеся клетки иммунологических органов. Нами наблюдались нарушения эритро-, лимфо-, лейкопоза. Более стойкими оказались сегментоядерные нейтрофилы, в некоторых случаях отмечалась задержка выплывания зрелых нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь.

Особой разницы между обеими экспериментальными группами мы не нашли. Следовательно, можно предполагать отсутствие положительного эффекта медного купороса в применяемых нами дозах на организм животных.

Изотоп Мо-99 действует на процесс активного развития клеток, изменяя ход их дифференциации и последующей трансформации. Все эти нарушения, на наш взгляд, могут явиться причиной значительного ослабления иммунозащитных сил организма.

ՏԱՐՔԵՐ ՏԵՍԱԿԻ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ
ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ Mo-99-Ի ՄԵԿՈՒՄԱՑՎԱԾ
ԵՎ ՊՂՆԶԻ ՍՈՒԼՖԱՏԻ ՀԵՏ՝ ՆՐԱ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ

Ա. Տ. ՏԵՐ-ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

Իմունոգենեզի որոշ օրգանների ուսումնասիրումը հնարավորություն է տալիս պարզաբանելու օրգանիզմի իմունոռեակտիվ հնարավորությունների ճնշման որոշ մեխանիզմներ՝ կապված ռադիոակտիվ մոլիբդենի մեկուսացված, ինչպես նաև պղնձի սուլֆատի հետ համակցված ազդեցության ժամանակ:

Ստացված տվյալները հնարավորություն են տալիս ենթադրելու, որ Mo-99-ի ներգործության հետևանքով առաջանում են մի շարք ախտաբանական երևույթներ, որոնք կապված են նրա ցիտոստատիկ ազդեցության հետ՝ իմունոլոգիական օրգանների արագ բազմացող բջիջների վրա:

Նկատվել են խանգարումներ էրիտրո-, լիմֆո- և լեյկոպոեզի կողմից: Բոլոր այդ խանգարումները, հավանաբար, կարող են օրգանիզմի իմունոպաշտպանիչ ուժերի զգալի թուլացման պատճառ հանդիսանալ:

THE IMMUNOLOGICAL SHIFTS IN THE ORGANISM OF DIFFERENT ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF THE ORALLY ADMINISTERED Mo—99 WITH THE COPPER SULFATE

A. T. TER-AVETISIAN, A. A. PETROSIAN

The examination of some immunogenous organs gives some data to clear out a mechanism of depression of the immunoreactive capabilities of organism under the radioactive influence of Mo and also in its combination with CuSO_4 . The influence of the Mo—99 isotope causes some pathological phenomena, which are connected with its depressive cytostatic effect on the quickly reproducing cells of the immunogenous organs.

The violations of erythro-, lympho- and leucopoiesis have been also observed, which indicate the considerable relaxation of immunoprotective reactions of the organism.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Израэльсон О. Я., Могилевская С. В., Суворов К. Л. В кн.: Вопросы гигиены труда и проф. патологии при работе с едкими металлами. М., 1973.
2. Малеванная Е. М. Автореф. канд. дисс., Киев, 1962.
3. Бабенко Г. А. В кн.: Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. Киев, 1965.
4. Войнар А. О. В кн.: Биологическое действие микроэлементов в организме животных и человека. М., 1953.
5. Dick A. T. Symposium on inorganic nitrogen metabolism. Ed. W. D. McElroy a. B. Glass, 445, London, 1956.
6. Marston H. R. Symposium on copper metabolism Ed. W. D. McElroy a. B. Glass 230, London, 1950.