

О Г Л Я Д И

Вплив трансплантації кісткового мозку на перебіг і кінець променевої хвороби

Є. Ю. Чеботарьов

Лабораторія біофізики Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
Академії наук УРСР, Київ

При променевому ураженні будь-якого ступеня найбільш постійним і характерним симптомом є порушення функції кровотворних органів. Це порушення проявляється у розвитку лейкопенії внаслідок різкого зменшення кількості лімфоцитів і виникнення анемії. При патологоанатомічних дослідженнях тварин, що загинули від опромінення та його наслідків, незмінно виявляється ураження кровотворних органів — аплазія кісткового мозку і лімфоїдної тканини. Експериментально доведена пряма залежність ступеня ураження кровотворних органів від тяжкості променевої хвороби. В результаті загального опромінення експериментальних тварин дозами від 300 до 700 р смерть настає від недостатності функції кісткового мозку (при опромінюванні більшими дозами картина ускладнюється загибеллю клітин і ураженням центральної нервової системи).

Як відомо, в ослабленому опромінюванням організмі добре ростуть гомотрансплантації кісткового мозку. Це дало можливість намітити ще один шлях клінічного лікування променевого синдрому. Введені клітини приживають у місцях своєї нормальної локалізації і розмножуються, розташовуючись у кістковомозкових просторах. Функція кісткового мозку відновлюється при цьому протягом одного або кількох тижнів. Але якщо доза променевої енергії недостатньо знишила імунообіологічну реактивність реципієнта або пересаджений матеріал був надто чужорідним і несумісним, може статися реакція за типом анафілактичного шоку. Тому замість кісткового мозку дорослих деякі автори (Д. Алхоф та ін.) вводили гемопоетичні елементи незрілих зародків (печінка тощо), причому трансплантація добре приживавася.

Останнім часом робляться спроби лікування пересадкою кісткового мозку хворих, яких піддають променевій терапії з приводу злойкісних новоутворень і лейкозів, а також осіб, що хворіють на анемію.

Н. Курік взяв у чотирьох ракових хворих деякі кількості кісткового мозку і зберігав його при температурі -79°C . Коли під впливом рентгенівського опромінювання кількість кров'яних клітин у хворого знижалася до небезпечно низького рівня, збережений на холоду власний кістковий мозок розморожували і вводили хворому. Протягом ряду тижнів після введення у хворого спостерігався бурхливий ріст нових клітин кісткового мозку і кількість кров'яних тілець в крові за період від чотирьох до шести тижнів повернулась майже до норми. Будь-яких побічних явищ у хворих не було.

Е. Томас, Г. Лохт і І. Ферребі наводять результати лікування шести хворих на лейкоз. Сприятливий ефект був одержаний тільки у двох випадках.

Ферребі наводить результати ефективного лікування введенням кісткового мозку двох дорослих хворих з гострою лейкемією й однієї семимісячної дитини.

І. Хембл і К. Ньютон пересадкою кісткового мозку лікували п'ятьох хворих (лімфогрануломатоз, алейкемічний лейкоз, апластична анемія і нейробластома). Покращання відзначено у двох хворих (апластична анемія і лімфатичний лейкоз). Автори брали донорський кістковий мозок за допомогою багаторазових пунктій гребінця клібової кістки у родичів з такою ж, як у хворого, групою крові.

Еритроцити донора мають бути сумісними із сироваткою крові хворого. Чотири частини кісткового мозку з'єднували з однією частиною стерильного кислотно-цитратного розчину дектrozи і якомогаскоріше вводили хворому. Автори вводили кістковий мозок у низхідну аорту шляхом введення зонда, в стегневу або променеву артерію або внутрівенно. Всім хворим до і після введення кісткового мозку вводили по 30 мг преднізону на день.

Особливий інтерес становить застосування методу трансплантації кісткового мозку при лікуванні гострих променевих ушкоджень великими дозами, коли аплазія кісткового мозку є істотним фактором, що веде до смертельного кінця, а звичайні лікувальні заходи неефективні.

А. Жамме, Г. Мате, Р. Латарже та ін. описали шість випадків гострої променевої хвороби у потерпілих при аварії ядерного реактора в Югославії. Всіх потерпілих наступного дня доставили в Париж і вмістили у відділ радіопатології Інституту ім. Кюрі. Було встановлено, що сумарна доза для кожного потерпілого дорівнювала від 400 до 1200 rem. Всіх хворих утримували в суворій ізоляції, щоб запобігти інфекції. Постільний режим, повний спокій, дієта, доповнена великою кількістю вітамінів і введенням гормонів надниркової залози. Застосовували переливання крові, еритроцитарної, тромбоцитарної маси і глобулінів. Таке лікування виявилось достатнім для найменш опроміненого хворого.

Трансфузію кісткового мозку провадили на п'ятому тижні чотирьом хворим, які одержали дозу понад 500 rem. Кістковий мозок брали від донора, по можливості генетично близького хворому, і вводили у вену в об'ємі 180—300 мл (від 8,5 до 14 млрд. клітин). Після трансфузійного шоку, через 48 год., стан хворих кращав, відновлювався апетит, хворі ставали більш динамічними, поліщувалось їх самопочуття, підвищувалася вага тіла. В наступні вісім днів кількість тромбоцитів збільшилась втроє; зростала також кількість гранулоцитів і ретикулоцитів, але вміст лімфоцитів при цьому не змінювався або коливався в тих самих межах, як і до трансфузії кісткового мозку. В кінці другого місяця картина крові наблизжалася до норми, але була несталою. Зберігалася лімфолепенія.

На думку авторів, фаза відновлення нормальног складу крові була наслідком пересадки кісткового мозку і регенерації власного мозку.

Хворий, якому призначили таке саме медикаментозне лікування, як і іншим, але не провадили вливань гемато poeticої тканини, незважаючи на меншу дозу опромінення, видужував повільніше, ніж інші. Склад крові відновлювався в нього також повільніше.

Щодо причин відсутності ефекту від пересадки ембріональних міелoidних клітин найбільш потерпілому хворому автори відзначають, що початок ліквідації цитопенії міг настати не раніше, ніж через десять днів після пересадки, а перебіг хвороби був настільки тяжким, що можливо, кількість пересаджених ембріональних клітин (4 млрд.) була недостатньою.

Переконливим доказом приживання кісткового мозку є визначення імунологічними методами походження еритроцитів з пересаженного кісткового мозку. Встановлено, що концентрація таких еритроцитів в крові збільшується протягом першого місяця і що загальна кількість еритроцитів, вироблюваних кістковим мозком, значно перевищує кількість введених червонокрівців. Автори відзначають цілковиту надійність методів диференціації походження еритроцитів.

Опромінення середніми і великими дозами іонізуючої радіації може викликати різке зниження штучного імунітету проти ряду патогенних мікроорганізмів, що до певної міри пов'язане з різким пригніченням вироблення антитіл при променевому ураженні. Метод трансплантації кістковомозкової тканини становить великий інтерес для ряду галузей сучасної клінічної медицини. Перші успішні результати застосування цього методу для лікування променової хвороби, а також в комплексі лікувальних заходів при злокісніх пухлинах і лейкозах вказують на необхідність глибокого і всебічного вивчення різноманітних змін, що розвиваються в організмі при трансплантації кісткового мозку. Вся ця велика робота може бути виконана лише в експериментальних умовах. Певні досягнення в цій галузі вже є.

Е. Лоренц та його співробітники вивчали вплив ін'єкції кісткового мозку на певні органи та гострого променевого ушкодження. Досліди провадилися на миших і морських свинках, опромінених дозою 900 r. Через 10—15 хв. після опромінення тваринам вводили внутрішньо або внутрічревинно суспензію кісткового мозку. Кожній міші вводили 1,5 mg кісткового мозку у фізіологічному розчині. Усі контрольні міші на 21-й день загинули. З піддослідних тварин в деяких групах вижило до 80%. При внутрішньому введенні емульсії кісткового мозку виживання було вищим, ніж при внутрішньоревинному методі введення.

Лейкопенія у піддослідних тварин була менш виражена, наростання кількості лейкоцитів в крові у них починалось раніше, ніж у контрольних тварин.

Гістологічні дослідження показали, що у міші, яким вводили внутрічревинно суспензію кісткового мозку, в сальнику і синусоїдах печінки були скупчення кістковомозкових клітин в стані активного росту. Автори вважають, що позитивний вплив введеного кісткового мозку оснований на утворенні в опроміненому організмі нових осередків кровотворення.

Джекобсон та ін. підтвердили висновки Лоренца. Миші, яким негайно після опромінення дозою в 900 r вводили внутрішньо кістковий мозок, виживали в кількості 50%, тоді як контрольні тварини гинули всі без винятку.

Конгдон наводить дані про результати лікування опромінених мішів кістковим

Вплив трансплантації кісткового мозку

мозком. Кожній міші внутрішньо або внутрішньо кісткового мозку. При усіх контролю міші гинули. Г 900, 1000 і 1100 r, через 30 днів виживало 40—50%.

Внутрішній ін'єкції дає очевидний, внутрішньо кісткового мозку ефективні, а внутрішньо кісткового мозку у летально опроміненіх опромінення.

I. Трентін вивчав вплив ніні мішів, яким вводили в день спостерігалася 100%-на зменшення. Виражену захисну дію ліній або споріднених гібридів на ефект кісткового мозку, в

Макіндан, Такач, Генго мозку і селезінки мішів, опромінені з 22 мішів, яким після жодна з 22 мішів, яким після 13 днів загинули ядерних клітин селезінки мішів після опромінення кісткового з 51. При введенні клітин селезінки мішів.

D. Апхофф випробував вплив тканини зародка на міші, яким вводили кістковий яким вводили зародкову тканину в контролі — 0,25%.

M. Браун, Б. Гірш та ін. го ефекту досить ввести половиці (9800 клітин в 1 ml³ супспензії (1000 клітин в 1 ml³) також встановили, що, крім кісткового цільних ембріонів мають лікувальні ефекти.

P. Ярсо і K. Конгдон випробували відновлення функції гемопоетичних смертельну дозою в 900 r. Миші, яким вводили мінімальну дозу, відновили функції кісткового мозку. Вміст лейкоцитів відновився при введенні великих доз.

Ряд авторів вивчав відновлення функції кісткового мозку відновлювати функції мінімальних тварин.

D. Біллен встановив, що в середовищі з високим вмістом опоміненій йї через кожні 24 години відновлення функції кісткового мозку автору.

L. Колль, I. Хейбермейер, I. мінімальних мішів при ін'єкції їм 19-ї день після опромінення до днів після опромінення, значної кількості ін'єкції кісткового мозку із загальною дозою рентгенівського мозку дві третини піддослідних. Гістологічно була встановлена норма після опромінення і введення норми, незважаючи на регенерацію тіла відновлювалася до норми.

При введенні антибіотиків восьми днів після опромінення мозку не спостерігалось.

Багато дослідів по лікуванню було проведено на щурах.

M. Фішер, L. Колль, B. Bonkach віком від 6 до 19 тижнів і від внутрішнього введення 50—100

мозком. Кожній миші внутрівенно вводили приблизно $12 \cdot 10^6$ нормальних клітин мішачого кісткового мозку. При опроміненні дозою від 900 до 1300 р протягом 30 днів усі контрольні миши гинули. При введенні кісткового мозку після опромінення дозами 900, 1000 і 1100 р, через 30 днів були живі 100% тварин, а при застосуванні доз від 1200 до 1400 р виживало 40—50% мишей.

Внутрівenna ін'екція дає у мишей і морських свинок найкращі результати. Внутріочеревиний, внутріплевральний і внутріселезінковий методи введення значно менш ефективні, а внутрім'язовий і внутрішкірний методи не ефективні. Ін'екцію кісткового мозку у летально опромінених мишей можна провести через три-чотири дні після опромінення.

I. Трентін вивчав вплив введення кісткового мозку від інших тварин. У опромінених мишей, яким вводили кістковий мозок морських свинок або кроликів, на 21-й день спостерігалася 100%-на загибел, при цьому у них була різко виражена лейкопенія. Виражену захисну дію спроявляв кістковий мозок щурів і особливо мишей інших ліній або споріднених гіbridів. Проте вона завжди була значно слабшою, ніж захисний ефект кісткового мозку, вводжуваного від тварин цієї самої лінії.

Макінодан, Такачі, Генгозян, Шекарчі вивчали вплив ін'екцій клітин кісткового мозку і селезінки мишей, опромінених летальною дозою в 950 р. За 60 днів не загинула жодна з 22 мишей, яким після опромінення була зроблена ін'екція кісткового мозку. В контролі за 13 днів загинули всі 93 миши. Із 24 мишей, яким була зроблена ін'екція ядерних клітин селезінки мишей того самого виду, загинула тільки одна. При введенні після опромінення кісткового мозку мишей іншого виду за 60 днів загинули 34 миши з 51. При введенні клітин селезінки мишей іншого виду за 36 днів загинули всі 119 мишей.

Д. Алхоф випробував вплив кісткового мозку, суспензії печінкової та селезінкової тканини зародка на мишей, опромінених дозою у 800 р. Через 30 днів в групі мишей, яким вводили кістковий мозок, виживання становило 60—90%, в групі мишей, яким вводили зародкову тканину печінки і селезінки, виживання дорівнювало 100%, а в контролі — 0,25%.

М. Браун, Б. Гірш та ін. встановили, що для досягнення необхідного лікувального ефекту досить ввести половину об'єму тканини кісткового мозку з одного стегна миши (9800 клітин в 1 mm^3 суспензії). Введення $1/16$ об'єму тканини кісткового мозку (1000 клітин в 1 mm^3) також давало лікувальний ефект, але більш слабкий. Автори встановили, що, крім кісткового мозку і селезінки, ембріональна печінка і гомогенати цільних ембріонів мають лікувальну дію.

П. Урсо і К. Конгдон випробували вплив восьми різних доз кісткового мозку на відновлення функції гемopoетичних органів, тривалість життя і вагу мишей, опромінених смертельною дозою в 900 р. Мишам вводили від $0,007 \cdot 10^6$ до $237 \cdot 10^6$ ядерних клітин. Миші, яким вводили мінімальну кількість клітин кісткового мозку, не доживали до 30-го дня. При введенні більших доз кісткового мозку всі миши доживали до 30-го дня. При дослідженні мишей було виявлено, що передусім відновлювався кістковий мозок. Вміст лейкоцитів у периферичній крові і вага селезінки швидко відновлювались при введенні великих доз кісткового мозку.

Ряд авторів вивчав питання про умови збереження здатності нормального кісткового мозку відновлювати функціональний стан і діяльність кровотворних органів опромінених тварин.

Д. Біллен встановив, що найкращою умовою є зберігання клітин кісткового мозку в середовищі з високим вмістом гетерологічної сироватки (сироватка крові коня) при поповненні її через кожні 24 год. та інкубації при 25° . За цих умов строк збереження клітин кісткового мозку автору вдалося збільшити до 21 днів.

Л. Колль, І. Хейбермейер, П. Ноуелл повідомляють про 100%-не виживання опромінених мишей при ін'екції їм кісткового мозку, взятого від мишей, які були вбиті на 19-й день після опромінення дозою 810—820 р. Якщо кістковий мозок брали через 14 днів після опромінення, значного ефекту не було встановлено. Автори застосували також ін'екції кісткового мозку й антибіотиків для лікування мишей, опромінених надточальною дозою рентгенівського проміння (1000—1100 р). Після введення кісткового мозку дві третини піддослідних тварин лишалися живими лише протягом восьми днів. Гістологічно була встановлена рання регенерація кісткового мозку. У тварин, які прожили після опромінення і введення кісткового мозку до 90 днів, вага тіла не досягала норми, незважаючи на регенерацію кісткового мозку, тоді як при дозі 810—820 р вага тіла відновлювалася до норми і навіть перевищувала її.

При введенні антибіотиків кількість тварин, що лишалися живими протягом перших восьми днів після опромінення, збільшувалась, але ранньої регенерації кісткового мозку не спостерігалось.

Багато дослідів по лікуванню променевої хвороби пересадкою кісткового мозку було проведено на щурах.

М. Фішер, Л. Колль, В. Бонд і В. Мілл провели досліді на щурах — самцях і самках віком від 6 до 19 тижнів і вагою 200—300 г, опромінених дозою 675—775 р. Після внутрівенної введення 50—100 мг кісткового мозку щурам, опроміненим дозою 700—

725 р., виживало протягом 30 днів 70% тварин. Всі контрольні тварини не доживали до кінця спостереження. При застосуванні більших доз (750—775 р.) для досягнення захисного ефекту доводилося вводити більшу кількість кісткового мозку — 200 мг на щура. При опроміненні дозою 800 р введення кісткового мозку не давало захисного ефекту, навіть якщо його дозу збільшували до 400 мг. Середня тривалість життя таких тварин становила приблизно шість днів.

Є. Ю. Чеботарьов в дослідах на щурах, підданих дії рентгенівського проміння в дозі 700 р, встановив, що введення кісткового мозку внутрівенно в кількості $5 \cdot 10^6$ клітин сприяло виживанню протягом 30 днів 36% щурів, а при внутріочеревинному введенні — 45%. З контрольних тварин вижило лише 15%. Середня тривалість життя виявилася найбільшою в групі щурів, яким кістковий мозок вводили внутрівенно, і становила 13,5 дня. В контрольній групі і в групі щурів, яким кістковий мозок вводили внутріочеревинно, середня тривалість життя становила 9,6 дня. Привертає увагу той факт, що лікування кістковим мозком не забезпечує щурів від ураження шлунково-кишкового тракту: у всіх тварин був виражений кишковий синдром.

В. Л. Троїцький, М. А. Тутаян, А. Я. Фріденштейн відзначали, що введення опроміненім щурам і мишам клітин кісткового мозку стимулює кровотворення і разом з тим підвищує природну резистентність, різко порушену опроміненням.

М. Свіфт, С. Такета, В. Бонд захищали шлунок і кишечник щурів, опромінених дозою 1200 р, свинцевою капсулою. Через три години після опромінення піддослідним тваринам вводили внутрівенно кістковий мозок з розрахунком 30, 60 і 90 мг на 100 г ваги. Із щурів, яким після опромінення ввели суспензію клітин кісткового мозку, загинуло 20%, з контрольних тварин загинуло 97%. Дози в 60 і 90 мг кісткового мозку давали однаковий захисний ефект і були більш ефективні, ніж доза в 30 мг на 100 г ваги. Процент виживання підвищувався, якщо були екрановані задня кінцевка і селезінка.

Г. С. Стрелін і Н. К. Шмідт в дослідах на щурах відзначили лікувальний ефект при трансфузії у кров'яне русло кістковомозкових клітин, вилучених із стегна, екранованого під час опромінення. Автори вважають, що пересадка і пов'язаний з нею розподіл неопромінених кістковомозкових клітин дає значно більший лікувальний ефект, ніж збереження незайманою екрановану ділянку кісткового мозку, хоч у цій ділянці міститься в багато разів більше клітин, ніж було використано для ін'єкції. Одержані результати можуть мати значення для практики лікування променевої хвороби в тих випадках, коли вона виникає при частковому опроміненні. Кістковий мозок для ін'єкції в цих випадках можна взяти з неопромінених частин тіла.

Рядом з цим встановлено, що у мишей захисний ефект дає пересадка щурячого кісткового мозку.

Н. Генгозян і Г. Макінодан вивчали летальність у мишей в залежності від зміни дози рентгенівського проміння і кількості введених клітин щурячого кісткового мозку. Автори опромінювали мишей дозою від 400 до 1300 р і вводили внутрівенно щурячий кістковий мозок в кількості $25 \cdot 10^6$ — $300 \cdot 10^6$ клітин. Всі миши, піддані дії дози в 710 р з наступним введенням щурячого кісткового мозку, загинули протягом 16 днів, а в контролі загинуло 30%. При застосуванні доз, що перевищують 710 р, щурячий мозок знижує летальність. Максимальний терапевтичний ефект був одержаний при введенні щурячого кісткового мозку після опромінення мишей в дозах 950 і 1150 р. У тварин, яких піддали дії дози в 710 р, після введення щурячого кісткового мозку в крові, селезінці і кістковому мозку з'являється щурячі гранулоцити. Є припущення, що це пов'язано з реакцією антигенів — антітіло *in vivo*. У мишей, опромінених в дозі в 800—1300 р та ін'єкованих щурячим кістковим мозком, на 30-у добу виявляли тканинні елементи щурів, а також відзначали підвищену летальність.

У всіх мишей після опромінення в дозах 950, 1150 і 1300 р з наступним введенням щурячого кісткового мозку, якщо вони прожили після цього 150 днів і більше, всі еритроцити крові були щурячого походження.

Введення мишим різних доз щурячого кісткового мозку давало неоднаковий терапевтичний ефект. Зокрема, при опроміненні в дозі 700 р ін'єкції $25 \cdot 10^6$, $45 \cdot 10^6$, $75 \cdot 10^6$ і $300 \cdot 10^6$ клітин щурячого кісткового мозку зумовлювали летальність відповідно в 96, 100, 85 і 60%. Менша летальність при ін'єкції більшої кількості чужорідних клітин пояснюється введенням надлишку чужорідного антигену, що ослаблює інтенсивність реакції антиген — антітіло.

Конгдон розглядає питання про механізм захисної дії внутрівенних ін'єкцій суспензії клітин кісткового мозку після летальних доз іонізуючих випромінювань. Аналіз результатів відповідних дослідів на тваринах різних видів показує, що в основі захисного ефекту лежить прискорена регенерація кровотворної тканини, що відвертає розвиток інфекції, крововиливів і анемій. Цитологічні, гістохімічні та імунологічні дані, наведені автором, вказують на походження регенеруючих клітин та їх похідних від ін'єкованих кровотворних елементів. В умовах ін'єкування клітин кісткового мозку від донора, генетично не ідентичного опроміненому реципієнту, безпосередній захисний ефект не виключає можливості пізніого розвитку глибоких імунологічних порушень, що загрожують загибеллю тварин у віддалені строки після опромінення.

Т. Макінодан, Н. Генгозян, ною дозою мишей, яким вводили до видужання від променевої хвіска реакція, яка досягала критичного мінімуму загинуло. Автори пояснюють це порушенням імунних механізмів, які відсутні у мінімумі, але все ж чужорідні клітини, що продукують антічіни, викликають алергічні трансплантації.

Д. Ліндслі, Т. Оделл і Е. Т. Гомологічний кістковий мозок з іншими тваринами відмінно виживав у мінімумі, але загинув у 147 днів. Трансплантована 80% еритроцитів. У неопроміненіх еритроцитах в крові не виявляється.

Г. Сантос, Л. Колъ, П. Ройку, введеного мишам разом з піддослідними тваринами, не виявляється в мінімумі, але відсутність еритроцитів в крові не виявляється в мінімумі. При введені в мінімумі тільки пінцилін. При введені в мінімумі тварин, які дожили до 30-го дня у порівнянні з контролем. Щурів, які виживали, виявляються гістохімічним методом дозах опромінення.

Спостереження Ухостейн і Стреліна на миши, опромінені дозою від 1000 р, виявляється в мінімумі, але відсутність еритроцитів в крові не виявляється в мінімумі. Трансплантація в мінімумі виявляється в мінімумі.

Мазки кісткового мозку миши діяли негативну реакцію на фосфатазу, але в мінімумі виявляється в мінімумі.

Про сприятливу дію пересадки кісткового мозку самок. К. Порттер, який провадив свої кістковий мозок самок. При дозі від 1000 р. Кількість гетерофілів у кролика відновлення нормального рівня.

При введені кісткового мозку, ніж у контролі. Смертність зменшується при дозах опромінення 800 і 1000 р. виявляється незначним. Смертність відсутня в мінімумі.

Як вважає автор, це було викликано кишкового тракту кроликів до відновлення нормального рівня.

В іншій серії дослідів К. Порттер, який провадив свої кістковий мозок самок. Кількість гетерофілів у контролі зменшується при дозах опромінення 1100 р. відсутні в мінімумі.

Менш сприятливі результати отримані від пересадки кісткового мозку у мінімумі.

На думку Е. Оллен і С. Бауерса, опромінені тварини перед смерттю не вдалось встановити захисний ефект опромінення собакам. Не виявлено.

На думку Е. Оллен і С. Бауерса, опромінені тварини перед смерттю не вдалось встановити захисний ефект опромінення собакам. Не виявлено.

Автори відразу ж після опромінення вену їх власним кістковим мозком виявляють живими. При введені гомологічного мозку в мінімумі виявляється відсутність еритроцитів. Часто виявляється відсутність еритроцитів в мінімумі.

Т. Макінодан, Н. Генгозян, І. Шекарчі через два тижні після опромінення летальною дозою мишей, яким вводили щурячий кістковий мозок, спостерігали тенденцію до видужання від променевої хвороби. Але через три-чотири тижні спостерігалась тяжка реакція, яка досягала критичної величини через п'ять-шість тижнів. У цей час багато мишей загинуло. Автори пояснюють це тим, що летальне опромінення викликало тимчасове порушення імунних механізмів, внаслідок чого сталася трансплантація спорідненого, але все ж чужорідного кісткового мозку. Згодом, однак, почалось відновлення клітин, що продукують антитіла, і почалась реакція проти проліферуючих чужорідних трансплантацій.

Д. Ліндслі, Т. Оделл і Е. Тауше вводили щурам, опроміненим дозою 750—900 р, гомологічний кістковий мозок з імунологічною міткою. Автори виявили протягом двох-трьох тижнів мічені еритроцити. Кістковомозкові трансплантації зберігались і функціонували 147 днів. Трансплантований кістковий мозок дає периферичій крові понад 80% еритроцитів. У неопромінених тварин, яким вводили кістковий мозок, донорські еритроцити в крові не виявляються.

Г. Сантос, Л. Колль, Р. Роан вивчали вплив захисної дії щурячого кісткового мозку, введеного мишам разом з пеніциліном. При опроміненні мишей дозою 600—680 р таке лікування не позначалось на проценті виживання в порівнянні з мишами, яким вводили тільки пеніцилін. При опроміненні дозою 720—770 р збільшувався процент тварин, які дожили до 30-го дня, і підвищувалась загальна тривалість життя мишей у порівнянні з контролем. Щурячі гранулоцити в периферичній крові мишей, які виявляються гістохімічним методом лужною фосфатазою, живуть довше при більших дозах опромінення.

Спостереження Уохстейн і Гоморі показали, що після ін'екції кістковомозкових клітин миши, опроміненим дозою в 810 р позитивні на фосфатазу клітини виявлялись у мазках кісткового мозку вже через дві години. До сьомого дня кількість позитивних на фосфатазу клітин швидко збільшувалась. Через 14—28 днів, коли регенерація майже закінчувалась, в основному всі клітини давали позитивну реакцію на фосфатазу.

Мазки кісткового мозку мишей, яким вводили мишачий кістковий мозок, завжди давали негативну реакцію на фосфатазу в усіх стадіях регенерації. Ці дані вказують на те, що введений в організм мишій клітини щурячого кісткового мозку виживають, ділляться і в кінцевому підсумку заселяють кістковомозкову порожнину.

Про сприятливу дію пересадки кісткового мозку після опромінення повідомляє К. Порттер, який провадив свої досліди на кроликах — самцях, яким вводив у вену кістковий мозок самок. При дозі 800 р через три-чотири дні після ін'екції у периферичній крові 15% опромінених кроликів були виявлені гетерофіли самок. Аналогічні явища спостерігались у 38% самців при дозі опромінення 900 р і у 62% самців при дозі 1000 р. Кількість гетерофілів у крові самців швидко збільшувалась, що приводило до відновлення нормального рівня лейкоцитів і навіть до його перевищення.

При введенні кісткового мозку відновлення лімфоїдної тканини відбувалось швидше, ніж у контролі. Смертність знижувалась з 92 до 54% (при дозі 900 р). Водночас при дозах опромінення 800 і 1000 р вплив кісткового мозку на процент виживання виявився незначним. Смертність при дозі 1000 р, незважаючи на введення кісткового мозку і відновлення кровотворної тканини, досягала 100%.

Як вважає автор, це було пов'язано з високою сприйнятливістю шлунково-кишкового тракту кроликів до впливу рентгенівського проміння.

В іншій серії дослідів К. Порттер разом з І. Меррій вводив кістковий мозок опроміненим дозою 1100 р кроликам у комплексі з терраміцином. У 65% тварин трансплантації приживали і функціонували, про що свідчила поява у периферичній крові нейтрофілів самок. З цієї кількості 15,5% кроликів загинули рано від виразки шлунка, у 19% трансплантації втратили життездатність, 27% кроликів загинули через 33—40 днів від інфекції при функціонуючому трансплантації, 38,5% кроликів були живі і в добром стані з інтактним трансплантом через 32 тижні.

У 30% кроликів трансплантації не прищепився, з них 16,8% загинули від перфорації виразки шлунка, 41,6% загинули від інфекції через 13—25 днів; у 41,6% кроликів була відзначена регенерація їх власного кісткового мозку.

Менш сприятливі результати дала пересадка кісткового мозку у собак. Так, Рекерсу не вдалося встановити захисної дії імплантациї або ін'екції кісткового мозку опроміненим собакам. Не виявлено також ознак росту донорського кісткового мозку.

На думку Е. Оллен і С. Баум, реін'екція аутогенних клітин, тобто клітин, взятих у опроміненої тварини перед опроміненням, має дати незаперечні докази функціонального значення імплантациї кісткового мозку після опромінення.

Автори відразу ж після опромінення собак в дозі 400 р вводили їм у зовнішню яремну вену їх власний кістковий мозок. При цьому всі 8 піддослідних тварин лишилися живими. При введені гомологічного кісткового мозку загинули шість собак із семи; при введені фізіологічного розчину смертність досягала 100% (загинули всі чотири піддослідні тварини). В контролі загинули сім собак з восьми.

При опроміненні в дозі 600μ і введенні $1 \cdot 10^9$ клітин власного кісткового мозку загинули обидві піддослідні тварини, а при введенні $2 \cdot 10^9$ клітин власного кісткового мозку всі три собаки лишилися живими.

І. Р. Петров та І. В. Ільїнська застосовували внутрікісткове введення собакам, опроміненним дозою в 450 р, кісткового мозку разом з комплексним лікуванням, яке складалося із переливання крові, плазми з лейкоцитами і тромбоцитами, введення вітамінів, антибіотиків, димедролу, відновленого заліза, добrego харчування. Усі ці заходи знижили смертність тварин до 11,7% при 86% смертності в контролі.

К. А. Антонян, З. Х. Партев, А. А. Сафарян, М. А. Александрян, М. Н. Абовян, Е. Р. Пашинян застосували ін'єкції свіжоконсервованого кісткового мозку у собак, опромінених дозою в 600 р. Лікування кістковим мозком починали в перші години після опромінення, а в деяких дослідах — через п'ять — сім днів після опромінення. Вводили кістковий мозок одноразово і багаторазово (по 5—8 трансфузій з інтервалом у три-чотири дні). Із 24 собак, яким проводили такі трансфузії, вижила 21 тварина. Всі контрольні собаки, яких не піддавали такому лікуванню, загинули.

Велика кількість досліджень, проведених в останні роки, дозволяє зробити висновок про високу ефективність ін'екцій гомологічного і навіть гетерологічного кісткового мозку тваринам, опроміненим летальними дозами іонізуючої радіації. Проведені дослідження підкреслюють дуже важливе значення порушень кровотворення в патогенезі гострої променевої хвороби і свідчать про реальну можливість ефективного застосування ін'екцій кісткового мозку для терапії променевих уражень.

ЛІТЕРАТУРА

- Аntonian K. A., Partev Z. X., Safranyan A. A., Aleksandrian M. A.
 Abovyan M. N., Pashinian E. R., Tез. докл. научн. конфер. по вопросам изыскания
 средств профилактики и лечения лучевой болезни, Л., 1960.
 Петров И. Р., Ильинская И. В., Патол. физиол. и экспер. терапия, № 5,
 1959, с. 65.
 Стрелин Г. С., Шмидт Н. К., Тез. докл. «Восстановление радиационных
 поражений», М., 1962.
 Троицкий В. Л., Троицкий М. А., Фриденштейн А. Я., Тез. докл.
 научн. конфер. по вопросам изыскания средств профилактики и лечения лучевой болезни, Л., 1960.
 Alper E. L. and Baum S. J., Blood, v. 13, Nr. 12, 1958, p. 1168.
 Billen D., Nature, 179, Nr. 4559, 1957, p. 574.
 Cole L. I., Habermeyer I. G., Nowell P. C., Amer. J. Physiol., 188,
 Nr. 3, 1957, p. 555.
 Congdon C. C., Blood, v. 12, Nr. 8, 1957, p. 746.
 Congdon C. C., Urso J. S., Amer. J. Pathol., v. 33, Nr. 4, 1957, p. 749.
 Fishler M. C., Cole L. J., Bond V. P., Milne W. K., Am. J. Physiol.,
 v. 177, Nr. 2, 1954, p. 236.
 Gengorjan N., Makinodan T., Cancer Res., 17, Nr. 10, 1957, p. 970.
 Gomori G., J. Cell. and Comp. Physiol., v. 17, 1941, p. 71.
 Jacobson L. O., Cancer Res., v. 12, Nr. 5, 1952, p. 315.
 Lindsley D. L., Odell T. T. and Tauscher F. J., Proc. Soc. Exptl.
 Biol. and med., 90, Nr. 2, 1955, p. 512—515.
 Lorenz E., J. Nat. Cancer Inst., v. 12, 1951, p. 197.
 Makinodan T., Gengozian N., Shekarchi I. C., J. Nat. Cancer Inst.,
 20, Nr. 3, 1958, p. 391.
 Nowell P. C., Cole L. J., Habermeyer J. C. and Roan P. Z.,
 Cancer Res., v. 16, Nr. 3, 1956, p. 258.
 Odell T. T. and Caldwell B. C., J. Nat. Cancer Inst., v. 20, Nr. 4,
 1958, p. 851.
 Porter K. A., Brit. J. Exptl. Pathol., 38, Nr. 4, 1957, p. 401.
 Porter K. A. and Murray J. E., J. Nat. Cancer Inst., v. 20, Nr. 1, 1958,
 Rekers P. E., Conlter M. P. and Warren S. L., Arch. Surgery, v. 60,
 Nr. 4, 1950, p. 635.
 Santos G. W., Cole L. J. and Roan P. L., Am. J. Physiol., v. 194, Nr. 1,
 1958, p. 23.
 Swift M. N., Taketa S. T., Bond V. P., Radiation Res., 4, Nr. 3, 1956.
 Trentin J. J., Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 96, Nr. 1, 1957, p. 139.
 Uphoff D. E., J. Nat. Cancer Inst., 20, Nr. 3, 1958, p. 625.
 Makinodan T., Gengozian and Shekarshi J. C., J. Nat. Cancer
 Inst., v. 20, Nr. 3, 1958, p. 591.
 Urso J. S., Congdon C. C., J. Appl. Physiol., 10, Nr. 2, 1957, p. 314.
 Urso P. and Congdon C. C., Blood, v. 12, Nr. 3, 1957, p. 251.
 Wachstein M., J. Lab. and Clin. Med., v. 31, Nr. 1, 1946, p. 1.

Про методику вивчення в експерименті

Лабораторія фізіології кролів

Питання про можливість різних патологічних станах дав до цієї проблеми приводить до відомих тепер методів оцінки значення має метод визначення хвилинного об'єму серця (ХвО).

Експериментальне вивчене теоретичний і практичний інтересу відносудинній патології. В останні роки спримання на відшукання баргам, необхідним для визначення місць локалізації.

Голуба фарба Еванса (Т-сіні, молекулярна вага якої — 99,7—100%) зв'язується білкам 1 г білка. Одна молекула альбуміну — фарба повільно дисоціює в крові і відбувається з приближеною концентрацією 1 мг/л. Як видалення альбуміну (Срібний, 1960).

Ми вивчали зміни гемодинамічного та інфаркті міокарда у собак і кішок за принципом Гамільтона з тим, що не знайшли детального опису подібних досліджень.

Ми приготувляли 1%-ний фарби Еванса на фізіологічному вміщували в ампули і стерилізували кров тварини, центрифугували били розведення фарби в плазмій від 1 до 10 мг на 1 л плазми, колориметрували у фотоелектроплазми при червоному фільтрі (600 мкм) в 5 мм кюветах. Відповідні фарби і показання фотоелектропоказано на рис. 1, будували кривини даного виду по десяти має проходити через усі точки. Тварини брали 5—6 мл крові, в ванням плазму додавали стандарти пробу порівнювали колориметр центраторю на калібрувальний криву будувати калібрувальну криву і таку криву з побудованою по де-

Під морфійно-хлоралозним рини підшкірно, 70—80 мг хлора препаратовували стегнову артерію