

**М. Д. Тронько, Д. С. Сидоренко, Л. М. Бикова,
М. М. Гойдаш, М. Г. Бойко, Г. Л. Синельникова**

Вілозен як засіб корекції радіаційних уражень імунної системи

Изучали возможность использования вилозена для ликвидации пораженной иммунной системы, вызванных дискретным (на протяжении месяца) рентгеновским облучением крыс общей дозой 4 Гр и внутренним (^{131}I) облучением мышей дозой 9,25 кБк/г. Установлено, что при внешнем и при внутреннем облучении уменьшается масса тимуса и селезенки, их клеточность, количество лейкоцитов в крови и интенсивность антителообразования. Вилозен, введенный облученным животным, частично либо полностью восстанавливал функциональное состояние иммунной системы. Сделан вывод, что этот препарат можно использовать для коррекции радиационных повреждений иммунной системы.

Вступ

Численні дослідження впливу опромінення на імунну систему доводять негативну дію цього чинника. При цьому велике значення має доза, тривалість, частота та вид опромінення, фізіологічні та генетичні особливості організму. Наріжним фактором у розвитку радіаційної патології імунної системи є пошкодження стовбурових клітин системи гемопоезу, значне зниження їх проліферативної активності та суттєві зміни кількості лейкоцитів і їх специфічних функцій [5, 6]. Тобто, опромінення призводить до виразного порушення як лімфопоезу, що проявляється в кількісних та якісних змінах лімфоїдних тканин на всіх стадіях їх проліферації та диференціації, так і порушення їх функціональної активності. Масштабність ушкодження залежить від багатьох причин і може проявлятися негайно, з плином часу, а то й в майбутньому. Отож пошук засобів корекції чи навіть реабілітації імунної системи, ураженої опроміненням, є нагальною потребою клінічної медицини. Перспективними в цьому напрямку є препарати, одержані з лімфоїдних тканин і, в першу чергу, з тимуса [1, 4, 8, 9]. До таких препаратів відноситься вілозен.

Методика

Досліди проводили на молодих самцях щурів лінії Вістар масою 80–90 г або мишей лінії СВА. Щурів опромінювали дискретно, загальною дозою 4 Гр, через добу протягом місяця на апараті РУМ-17, $I = 14,5$ мА, $V = 180$ кВ, фокусна відстань 180 см, фільтр $\text{Cu}-0,5$, $\text{Al}-1,0$, $P=6,0$ Р/хв. При внутрішньому опроміненні щурам вводили внутрішньоочеревинно ^{131}I 0,880 кБк/г, а мишам 9,25 кБк/г, що згідно з рекомендаціями лабораторії дозиметрії внутрішнього опромінення НДІ медичної радіології АМН Росії (м. Обнінськ), становило 5 і 56 Гр — доза, яку поглинула щитовидна залоза [7].

© М. Д. Тронько та ін.

Тварин розділили на три групи. Контрольні тварини склали I групи. До II групи ввійшли тварини, яких піддавали зовнішньому або внутрішньому опроміненню, до III — тварини, яким після опромінення вводили вілозен (200 мкг/100 г) протягом 3 діб і повторювали ін'єкції кожні 12 діб аж до декапітації. Половину тварин усіх груп декапітували через 12 діб після останнього введення препарату, другу половину — через 2,5 міс. За 5 діб до декапітації тваринам вводили еритроцити барана. Досліджували зміни маси тимуса, селезінки, клітинність їх, кількість лейкоцитів у периферичній крові, антитілогенез [13]. Отримані результати оброблено статистично загальноприйнятим методом [1].

Результати та їх обговорення

Наявні літературні дані свідчать, що за різних умов опромінення ушкоджуючий ефект різний [5, 6]. Якщо в попередніх наших дослідженнях при опроміненні дозою 9 Гр спостерігалось значне зниження маси тимуса, селезінки та їх клітинності [2], то при дозі в 4 Гр через 2 тиж маса тимуса опромінених щурів зменшилася всього на 7% , а селезінки — на 20% (табл. 1). Надалі (через 2,5 міс) маса тимуса зменшувалась, а селезінки збільшувалась. За умов внутрішнього опромінення щурів ^{131}I маса тимуса та селезінки практично не змінювалася.

Зменшення маси тимуса та селезінки під впливом опромінення вказує на загибель лімфоїдних клітин і пригнічення їх проліферації. Наші результати свідчать про те, що в інтерфазі клітини селезінки більш чутливі до опромінення, ніж клітини тимуса. Пострадіаційне відновлення лімфоїдних клітин інтенсивніше проходить у селезінці.

Зміни маси лімфоїдних органів під впливом опромінення викликані порушенням їх клітинного складу. Після дискретного опромінення клітинність тимуса за весь період спостереження була вдвічі меншою порівняно з контролем (табл. 2), що збігається з даними інших досліджень [12]. Направленість змін клітинності селезінки під впливом рентгенівського опромінення була такою ж, як і в тимусі. Введення ^{131}I у малій дозі не викликало вірогідних змін клітинності тимуса та селезінки щурів. Значно більші дози цього ізотопу (9,25 кБк/г) викликали у мишей значне зниження клітинності тимуса та селезінки.

Вілозен, введений опроміненим тваринам, частково або повністю нормалізував масу та клітинність тимуса та селезінки, тобто пострадіаційне відновлення лімфоїдних органів значно прискорюється вілозеном, завдяки його, на нашу думку, мітогеним властивостям (див. табл. 1, 2). Наслідком радіаційного ураження була не тільки зміна клітинного складу лімфоїдних органів, а і периферичної крові. Як свідчать одержані результати, уже через два тижні після опромінення число лейкоцитів крові зменшувалося вдвічі. У більш віддалені терміни їх кількість у крові опромінених щурів істотно не відрізнялася від контролю. У разі внутрішнього опромінення незначними дозами ^{131}I змін у клітинному складі крові не відбувалося. Вілозен, введений опроміненим тваринам, дещо збільшував кількість лейкоцитів периферичної крові. Таким чином, за умов опромінення відзначається пригнічення, а з часом відновлення кровотворення, тобто, відбу-

Таблиця 1. Вплив вілозену на масу (мг) тимуса та селезінки при зовнішньому та внутрішньому опроміненні щурів (M ± m)

Група тварин	Зовнішнє опромінення (n = 8)				Внутрішнє опромінення (n = 6)			
	через 2 тиж		через 10 тиж		через 2 тиж		через 10 тиж	
	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка
Контрольні щури	269± 16	812±29	322±11	840±8	147±24	945±100	178±29	350±41
Опромінені щури	252±17	655±30*	179±7*	801±80	120±18	612±32*	147±23	784±48
Опромінені щури, яким вводили вілозен	288±24	724±21**	230±9**	1246±172**	143±11	880±31	173±10	806±24

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3 * зміни статистично достовірні порівняно з контролем;

** зміни статистично достовірні порівняно з опроміненням.

Таблиця 2. Вплив вілозену на клітинність (10⁶ клітин) тимуса та селезінки опромінених щурів і мишей (M ± m, n = 8)

Група тварин	Зовнішнє опромінення щурів				Внутрішнє опромінення мишей			
	через 2 тиж		через 10 тиж		через 2 тиж		через 10 тиж	
	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка	Тимус	Селезінка
Контрольні тварини	755±36	65±2	107±53	99±3	47±5	75±5	1,9±0,3	93±6
Опромінені тварини	361±23*	36±3*	56±5*	37±5	18±2*	59±3*	0,4±0,08*	74±3*
Опромінені тварини, яким вводили вілозен	659±23**	44±2**	76±4*	126±3**	36±4**	66±2	1,1±0,2**	87±10**

вається поєднання процесів ушкодження та регенерації за загальним типом адаптаційного синдрому. Паралельно з посиленою проліферацією кровотворних клітин-попередників відбувається прискорене їх дозрівання та диференціювання і, як свідчать наведені результати, вілозен при цьому відіграє суттєву роль.

Радіаційне ураження органів імунної системи не могло не вплинути на її функції і, зокрема, на антилопродукцію. При опроміненні популяція В-лімфоцитів (клітин, що продукують антитіла) гине в першу чергу [11]. Найбільш чутливими клітинами цієї популяції є ті, що знаходяться в інтерфазній стадії розвитку. Цим і пояснюється постпроменево пригнічення антилоутворення. Разом з тим, ці ушкодження мають більш глибокий і затяжний характер порівняно з Т-клітинним імунітетом.

Результати, одержані нами при вивченні впливу опромінення на антилоутворення (табл. 3), збігаються з даними літератури [3, 10]. Зовнішнє та внутрішнє опромінення щурів викликали пригнічення антилопродукції на 22 та 25 % відповідно при збільшенні дози ^{131}I . Негативна дія останнього посилювалась, і через 2,5 міс антилопродукція була в 3–4 рази меншою від контрольних значень. Вілозен за цих умов істотно (в 2,3 рази) поліпшував зазначений процес у опроміненних тварин. Наші результати свідчать про залежність змін антилогенезу від дози опромінення. Заразом вони доводять значний терапевтичний ефект вілозену у разі радіаційного ушкодження та можливість застосування даного препарату для відновлення імунної системи опроміненних організмів. Проте це небажано за умов довготривалого радіаційного впливу, оскільки може викликати виснаження імунної системи.

Таблиця 3. Вплив вілозену на антилопродукцію (одиниці екстинкції при 413 нм) щурів і мишей при зовнішньому або внутрішньому опроміненні ($M \pm m$, $n = 8$)

Група тварин	Зовнішнє опромінення щурів		Внутрішнє опромінення мишей	
	через 2 тиж	через 10 тиж	через 6 тиж	через 10 тиж
Контрольні тварини	0,447±0,013	0,330±0,085	0,182±0,011	1,158±0,084
Опромінені тварини	0,305±0,037*	0,496±0,041*	0,128±0,011*	0,335±0,071*
Опромінені тварини, яким вводили вілозен	0,459±0,015**	0,485±0,039	0,427±0,042**	0,968±0,080*

Підсумовуючи наведені результати відносно впливу опромінення на функціональний стан імунної системи, можна дійти висновку, що при зовнішньому та при внутрішньому опроміненні тварин (навіть при порівняно невеликих дозах) ушкоджується імунна система в цілому. Вілозен, введений опроміненним тваринам, за переважною більшістю показників функціонального стану імунної системи, значною мірою або повністю відновлював її. Тобто, цей препарат проявляв лікувальні властивості і його можна рекомендувати як допоміжний терапевтичний засіб для відновлення функції імунної системи після опромінення.

**M. D. Tronko, D. S. Sidorenko, L. M. Bykova, M. G. Boyko,
M. M. Goydash, G. L. Synelnikova**

**VILOSEN AS MEANS FOR CORRECTION
OF THE IMMUNE SYSTEM IRRADIATION DAMAGE**

The possibility of vilosen usage for the immune system damage liquidation was studied. Rats obtained discrete rentgen irradiation during 1 month in the total dose of 4 Gr. Mice obtained internal ^{131}I irradiation in a dose of 9,25 kBk/g. It was established that thymus and spleen masses, quantity of their cells, blood leukocytes and antibodyproduction decreased by as external and internal irradiation. Irradiated animals treated with vilosen restored their immune system functional state partly or completely. The preparation was assumed to be used for the correction of immune system radiation damage.

*V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of Medical Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Барабой В.А., Ялгут С.І., Безвершенко І.А. та ін.* Протипроменева ефективність вілозону та медикаментозної композиції на його основі у експерименті та клініці // Укр. радіол. журн. — 1993. — **1**. — С. 51-53.
2. *Бойко М.Г., Быкова Л.М., Онищенко Л.І., Синельникова А.Л.* Влияние вилозена на пострадиационное восстановление тимуса. — В кн.: Экологическая антропология. — Минск, 1996. — С. 90-91.
3. *Горобець О.Б., Маркова Д.В.* Антителообразующая функция спленоцитов при комбинированном воздействии радиации и стресса. — В кн.: Тез. наук.-прак. конф. «Віддалені наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах». — К., 1996. — С. 194-196.
4. *Давыдова Т.И.* Реабилитационные возможности иммунокорректирующей терапии при радиационном иммунодефиците. — В кн.: Тез.наук.-прак.конф. «Віддалені наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах». — К., 1996. — С. 146-147.
5. *Жербин Е.А., Чухловин А.Е.* Радиационная гематология. — М.: Медицина, 1989. — 153 с.
6. *Москалев Ю.И., Калистратов В.С.* Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М, 1989. — 248 с.
7. *Невструева М.А., Шубик В.М., Токин И.В.* Влияние инкорпорированных изотопов на иммунологические процессы. — М.: Атомиздат, 1972. — 192 с.
8. *Чеботарев В.Ф., Замотаева Г.А.* Реабилитация эндокринной функции тимуса в условиях внутреннего облучения радиойодом. — В кн.: Тез. докл. наук.-прак. конф. — К., 1995. — С. 151-152.
9. *Чеботарев В.Ф., Замотаева Г.А., Котляренко Н.Н.* Использование официальных препаратов тимуса для реабилитации иммунологических и цитогенетических нарушений, вызванных введением ^{131}I . — В кн.: Тез. докл. радиолог.съезда. (Пушино, 1993). — С.1097-1098.
10. *Шарецкий А.Н., Суриков Б.П., Абрамова М.Г.* Исследование радиочувствительности гуморального иммунного ответа мышей на различных этапах постнатального онтогенеза. — В кн.: Тез.докл. радиолог. съезда. (Пушино, 1993). — С.1127-1128.
11. *Anderson R.E., Stanolefer I.C.* Radiation in jury in the immune system. Edinburg, 1983. — P. 67-109.
12. *Meder J., Michalowski A.* Changes in cellularity and/or weight of mouse haemopoetic tissues as measure of acute radiation effects // Arch.Immunol. Ther.Exp. — 1980. — **28**. — P. 9-18.
13. *Simpson M.A., Gazzo J.J.* Spectrophotometric determination of lymphocyte mediated sheep red blood cell haemolysis in vitro // J.Immunol.Meth. — 1978. — **21**. — P.159-165.

*Ін-т ендокронології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 6.03.1999*