

ВЛИЯНИЕ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ НА ИММУНИТЕТ

М.А. Невструева, В.А. Колотвин, Р.Е. Лившиц, В.М. Шубик

Институт радиационной гигиены, Ленинград, СССР

ABSTRACT - In this report the data of the study of wide immunologic reaction complexes describing a state of nonspecific and specific immunity, allergic and autoallergic reactivity at a single and chronic administration of radioisotopes (Sr-90, I-131, Cs-137, Ce-144, Ra-226, Pu-239) in animals are presented. The differences of some radioisotopes and total irradiation effect on immunity are revealed. Dependence of immunological action upon biophysical properties of radioisotopes is exposed.

Настоящее сообщение обобщает результаты многолетних исследований авторов, сопоставленных с данными литературы (1,2,3) по действию на иммунологическую реактивность некоторых наиболее важных в практическом отношении радиоизотопов (Cs -137, Ce-144, I-131, Sr -90, Pu -239, Ra-226) при их однократном и хроническом введении экспериментальным животным. Целью этих исследований являлось:

1. Характеристика влияния радиоизотопов с различными биофизическими свойствами на комплекс иммунологических реакций, характеризующих состояние неспецифического, специфического иммунитета, аллергической и аутоаллергической реактивности.

2. Выявление возможных различий в изменениях иммунологических показателей при действии внешнего и внутреннего облучения, обусловленного введением различных радиоизотопов.

3. Изучение роли нарушений иммунологической реактивности в патогенезе поражений, вызванных действием внутреннего облучения.

4. Получение информации о "радиочувствительности" различных факторов иммунитета с тем, чтобы рекомендовать наиболее чувствительные иммунологические реакции для выявления ранних признаков лучевых поражений.

Экспериментальные исследования были проведены на белых беспородных крысах и кроликах. Данные о концентрациях введенных изотопов и формирующихся поглощенных дозах представлены на таблице 1.

В качестве факторов неспецифического иммунитета были изучены фагоцитарная реакция нейтрофилов крови, бактерицидность, титры лизоцима и комплемента сыворотки крови. Для характеристики состояния специфического иммунитета проводилась иммунизация животных корпускулярными и вирусными антигенами с последующим определением титров различного рода антител. Была изучена реакция обратной анафилаксии (т.н. реакция на общую иммунологическую реактивность по Иоффе), продукция полных и неполных аутоантител. Более подробно использованные методы исследования описаны в ряде наших публикаций (2,4,5).

Проведенные исследования выявили угнетение всех изученных показателей неспецифического иммунитета. Изменения их имели фазовый характер, зависели от количества введенных радионуклидов. Так, при однократной инкорпорации изотопов в концентрациях 100-400 мккюри/крыса, когда начальная мощность дозы составляла несколько десятков рад/сутки, а суммарная поглощенная доза несколько сот рад, подавление иммунологических реакций было наиболее глубоким, а периоды нормализации редкими. При введении же концентраций на 2 порядка меньше, когда начальная мощность дозы исчислялась десятками рада/сутки, а суммарная поглощенная доза составляла несколько рад, было найдено неглубокое преходящее снижение лишь некоторых иммунологических реакций.

При изучении влияния внутреннего облучения на образование антител были выявлены те же закономерности: изменение их продукции имело фазовый характер, и наблюдалась известная зависимость между количеством введенных радионуклидов и выраженностью колебаний иммуногенеза. Данное положение иллюстрируется на примере изменений антителообразования при однократной инкорпорации $Sr-90$ (таблица 2).

Как можно видеть, угнетение антителогенеза наступало раньше и отмечалось чаще при введении 100 мккюри радиостронция по сравнению с инкорпорацией 10 мккюри.

Аналогичная зависимость выявлялась при действии и других изученных радионуклидов.

Изучение в реакции Эрне-Нордина образования иммунологически активных клеток селезенки позволило получить некоторые представления о механизме нарушения иммуногенеза при внутреннем облучении. Было выявлено отчетливое изменение образования этих клеток соответственно количеству введенного изотопа. В большинстве опытов найден известный параллелизм между изменениями количества иммунологически активных клеток и титрами антител. Можно полагать, что одной из причин изменений образования антител является нарушение продукции иммунологически активных клеток.

Обратная анафилактическая реакция, т.н. проба на общую иммунологическую реактивность по Йоффе оказалась весьма чувствительной к действию внутреннего облучения. Эта реакция снижалась уже в первые дни после инкорпорации больших концентраций радионуклидов (100-400 мккюри при однократном введении) $Cs-137$, $Se-144$, $Sr-90$. Снижение ее регистрировалось при сравнительно небольших поглощенных дозах порядка 30-115 рад.

Что касается исследования аутоантител, то появление их отмечалось в крови не только облученных, но и практически здоровых крыс и кроликов. По-видимому, речь идет о так называемых нормальных аутоантителах, нейтрализующих токсические продукты жизнедеятельности организма. При действии внутреннего облучения число положительных реакций на аутоантитела значительно увеличивалось и было тем больше, чем выше концентрации использованных в опытах радионуклидов. Появление аутоантител имело фазовый характер, что, возможно, было связано с периодической их фиксацией на соответствующих тканях.

Зависимость иммунологических изменений от концентрации введенных радионуклидов и тканевой дозы, фазовый характер этих изменений были выявлены при действии всех изученных радиоизотопов. Однако различие их биофизических свойств находит отражение в особенностях иммунологических сдвигов. Так, образование аутоантител к тем или иным тканям зависело от характера распределения изотопов. Повышенное образование аутоантител регистрировалось преимущественно к тканям, подвергавшимся наиболее значительному

радиационному воздействию. Так, при действии Sr-90 и Ra-226 наиболее существенные различия с контролем были получены при определении аутоантител к тканям костного мозга, при внутрибрюшинном введении Ce-144 и внутривенном введении Pu-239 - к печени, при поступлении I-131 к щитовидной железе. При введении же такого равномерно распределяющегося изотопа как Cs-137 повышенное образование аутоантител обнаруживалось к тканям печени, костного мозга, семенника и даже мышечной ткани, то есть ко всем использованным в наших опытах антигенам.

Различия в характере распределения и ритме выведения радионуклидов находят отражение в особенностях изменения и других иммунологических реакций. Так, при введении I-131 поглощенная доза в щитовидной железе достигала 35 крэд, доза на экстрагироваемые ткани была в 1000 раз меньше. Видимо, вследствие этого и были найдены сравнительно слабые иммунологические изменения на ранних стадиях после инкорпорации этого изотопа.

Снижение иммунологических показателей даже при однократной инкорпорации радионуклидов всегда было длительным, но особенно длительное подавление иммунологической реактивности без тенденции к восстановлению в течение всего периода наблюдения отмечалось при инкорпорации радиостронция, что, вероятно, было связано с весьма длительным периодом полувыведения этого радионуклида, с прочной его фиксацией в скелете.

Снижение иммунологических реакций при внешнем облучении было более глубоким, но менее продолжительным, чем при инкорпорации радионуклидов. Внешнее облучение оказывало более выраженное действие на первичный иммунологический ответ иммунизированных животных, в то время как при поражении продуктами ядерного деления большей чувствительностью обладала вторичная иммунологическая реакция. Выявленные различия, видимо, обусловлены более медленным формированием дозы, непрерывным длительным облучением и замедлением темпа восстановительных процессов даже при однократной инкорпорации радиоизотопов.

Существенный интерес представляет сопоставление динамики иммунологических процессов при хроническом внешнем гамма-облучении и хроническом введении радиоизотопов Cs-137 , Sr-90 , I-131 . Изменения иммунологических показателей сравнивались при сопоставимых дозах внешнего и внутреннего облучения. При этом не было выявлено сколько-нибудь выраженных различий при действии адекватных доз внешнего и внутреннего облучения, обусловленного инкорпорацией Cs-137 . Однако локализация других двух изотопов I-131 и Sr-90 в щитовидной железе или скелете обусловило наличие ряда особенностей их действия на иммунологические реакции, характер которых принципиально не отличался от особенностей, выявленных при однократном введении этих радионуклидов.

Переходя к вопросу о роли нарушений иммунитета в патогенезе поражений, вызванных действием внутреннего облучения, следует отметить, что выявленное в наших исследованиях угнетение иммунологической реактивности, по-видимому, могло обусловить снижение устойчивости организма к экзогенной и эндогенной инфекции, что и было обнаружено рядом авторов при действии инкорпорированных радиоизотопов (6,7). Это угнетение является одной из основных причин гибели облученного организма.

Были проведены специальные опыты по сопоставлению появления аутоантител с показателями, характеризующими функционально-морфологическое состояние органов (активность трансаминаз, С-реактивный белок, гистологические данные). Показано, что изменения функции органов и появление С-реактивного белка обычно предшествует по-

вышению образования аутоантител. Вслед за появлением последних развиваются выраженные функционально-морфологические изменения соответствующих органов. Полученные данные, не свидетельствуя о причинно-следственных отношениях отмеченных явлений, говорят скорее в пользу участия аутоантител в патогенезе лучевых поражений при внутреннем облучении. В пользу последнего говорят и данные о возможном участии аутоантител в формировании постлучевого асперматогенеза. При этом роль аутоантител, определяющихся в разных иммунологических реакциях — преципитинов и комплементсвязывающих аутоантител может быть, по-видимому, различна.

Результаты изучения чувствительности различных факторов иммунитета к действию инкорпорированных радионуклидов отражены на таблице 3.

Приведенные данные показывают наличие известных различий в "радиочувствительности" иммунологических реакций. Однако большинство показателей начинало снижаться (фазовые изменения) при небольших уровнях поглощенных доз, порядка нескольких десятков рад. Мы полагаем, что наиболее "радиочувствительные" и простые в постановке иммунологические реакции, которые дают выраженное снижение при действии различных радиоизотопов, можно использовать для выявления ранних признаков радиационных поражений и для целей гигиенического нормирования радиоактивных поступлений. К таким реакциям по нашим данным можно отнести определение общей иммунологической реактивности, аутоантител, С-реактивного белка, иммунологического ответа на ревакцинацию.

Таким образом, при воздействии инкорпорированных радионуклидов отмечаются выраженные изменения иммунологической реактивности, которые имеют весьма важное значение для течения и исхода лучевых поражений.

Литература

1. КЛЕМПАРСКАЯ Н.Н. с сотр.. Радиоактивные изотопы и иммунитет. Атомиздат. М., 1969.
2. НЕВСТРУЕВА М.А. с сотр.. Влияние инкорпорированных изотопов на иммунологические процессы. Атомиздат. М., 1972.
3. ШУБИК В.М., ЖМЭИ, 1970, 5, 52.
4. Он же Гигиена и санитария, 1969, 5, 103.
5. Он же ЖМЭИ, 1972, 9.
6. ЖИГАЛЕВ И.А. Материалы международной конференции по мирному использованию атомной энергии, т. II. Биологическое действие излучений. М., 1958, 102.
7. ТРОИЦКИЙ В.Л., ТУМАНЯН М.А.. Влияние ионизирующих излучений на иммунитет. Медгиз, М., 1958.

Таблица 2

Изменения образования антител у крыс, пораженных Sr-90 х)

Количество введенного изотопа	Вид определявшихся антител	Время после введения изотопа, месяцы									
		1		3		6		9		12	
		В	Р	В	Р	В	Р	В	Р	В	Р
100	Агглютинины	У	У	С	С	У	У	У	У	У	С
	Тормозящие гемагглютинацию	У	Н	У	У	С	С	Н	Н	С	Н
10	Агглютинины	Н	У	С	Н	Н	Н	У	У	У	У
	Тормозящие гемагглютинацию	С	С	Н	У	С	С	Н	Н	У	Н
	Поглощенная доза, рады	87	150	206	260	405	450	530	570	642	

х) В-вакцинация; Р- ревакцинация; У-угнетение образования антител в 2-10 раз; С-стимуляция образования антител в 2-10 раз; Н-титры антител на уровне контроля.

Таблица 3

Суммарные поглощенные дозы (в радах), при которых отмечались изменения иммунологических показателей х)

Изотопы Иммуноло- гические реакции	Cs - I37		Ce-I44		Sr- 90				I-I31	Ra-226	
	А		А		А		Б		Б	Б	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	
Фагоцитар- ная реак- ция	30 30	300 30				45 14		30 30			
Бактерицид- ность сыво- ротки	45 120		270 270	40 120	430 150	90 30	870 30	100 60	680 210	780 120	26 90
Титр лизо- цима сыво- ротки	30 30	120 7	1780 390	10 14	110 14	250 120	2060 90	1540 360			36 450
Титр комп- лемента	45 120		30 270	3 60		45 120		20 30			
Образова- ние антител вакцинация	300 30				110 14	530 270					
То же рева- кцинация						150 60					
Обратная анафилакти- ксия	40 60	60 3	60 30	20 30	110 14	90 30	115 3	30 30		370 60	
Сх-реактив- ный белок						120 60					
Образование аутоантител	30 30		30 300	30 60		90 30					14 60

х) 1. А.-однократное введение изотопа; Б-хроническое введение изотопа. 1-фазовые изменения реакции; 2-стойкие изменения. П.- в числителе- поглощенная доза, в знаменателе-время ее формирования, дни.

Таблица I
Концентрация радиоизотопов и поглощенные дозы в критических органах
(Опыты на белых крысах)

Ритм по- ступле- ния	Изотопы Показатель	Cs -I37	Ce-I44	I - I31	Sr -90	Pu-239	Ra-226
Одно- крат- ное вве- де- ние	Критичес- кие органы	Мышцы	Печень	Щитовидная железа	Скелет	Пе-Ки- чень шеч ник	Скелет
	Способ введения	Через рот	Внутри- брюшинно	Ч е р е з р о т		Внут-Через ривен рот но	Через рот
	Концентра- ция изото- па мккюри/ крыса	400 40 4 200 20 2 480 364 115 18			100 10 1	2 20	
Хро- ни- чес- кое вве- дение	Поглощен- ная доза за год (в радках)	46	46	35000 29000 15000 3000	64	180	7
	Способ введения	Ч е р е з р о т					
	Концентра- ция изото- па, мккюри в день на крысу	5 1 0,1 0,01 0,001 0,015 0,0015 0,4 0,1 0,01 0,003 0,0003	Cs - I37	I - I31	Sr - 90	Ra-226	
вве- дение	Поглощен- ная доза за год	1650 370 35 0,35 0,035 2350 245 1540				38 26 2,5	
	Поглощен- ная доза за 1,5 года	2400 595 51	3520	370 2840	72 50 5		

Примечание: При однократном введении доза для Pu -239 дана за неделю;доза для I-I31 - за 14 дней; доза для Ce- I44 - за 6 месяцев.