

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН АМН УКРАЇНИ

На правах рукопису

ЗАМОТАЄВА Галина Анатоліївна



ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ТИМУСУ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ
РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ РАДІАЦІЙНОМУ УРАЖЕННІ
ШИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, СПРИЧИНЕНОМУ ІНКОРПОРАЦІЄЮ
ЙОДУ-131, В ЕКСПЕРИМЕНТІ

14.00.03 - ендокринологія

14.00.36 - алергологія та імунологія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ - 1993

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українському науково-дослідному інституті ендокринології та обміну речовин АМН України

Науковий керівник - доктор медичних наук Чеботарьов В.Ф.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Елштейн Є.В.

доктор медичних наук, професор Мельников О.Ф

Провідна установа - Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань

Захист відбудеться "9" листопада 1993 р. 014 00
на засіданні спеціалізованої вченої ради з ендокринології Д 008.14.01 при Українському науково-дослідному інституті ендокринології та обміну речовин АМН України (254114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Українського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин (м. Київ, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий "5" жовтня 1993 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

Шостак-Пасічник І.М.

ЛННБ України ім.В.Стефаника



00813993 (X)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Аварія на Чорнобильській АЕС у квітні 1986 року за своїми масштабами належить до категорії національних катастроф. Домінуючим фактором внутрішнього опромінення в початкові строки після аварії були радіоактивні ізотопи йоду ^{131}I , насамперед, ^{131}I (Аветисов Г.М. и соавт., 1989; Ильин Л.А. и соавт., 1989). Викид ^{131}I за орієнтовною оцінкою становив приблизно 65×10^6 Бк (Сущкевич Г.Н. и соавт., 1992).

Інкорпорація ^{131}I крім морфофункціональних змін в щитовидній залозі - головній мішені дії радіойоду - спричиняє ряд порушень в системі імунітету (Невструева М.А. и соавт., 1972; Анохин Ю.Н., Норец Т.А., 1986; Шубик В.М., 1987; Ruskas C. et al., 1990; Матвейнов Г.П. и соавт. 1991). Однак до цього часу відсутня узагальнена схема, яка описує дію ^{131}I на імунну систему, як це має місце стосовно зовнішнього опромінення. Наявні в літературі дані про вплив радіойоду на систему імунітету небагаточисленні, часто суперечливі і, як правило, є простою констатацією фактів зміни деяких показників імунологічної реактивності без залучення сучасних даних про механізми розвитку патології імунної відповіді.

Однією з причин, яка сприяє розвитку функціональних розладів в імунній системі при інкорпорації ^{131}I , може бути порушення ендокринної функції тимусу - центрального органу імунітету. Гормони, які продукуються епітеліальними клітинами загрудинної залози, є найважливішими медіаторами, що забезпечують становлення імунної системи, диференціювання та регуляцію активності її клітин (Чеботарев В.Ф., 1979; Goldstein A., 1983; Bach J.-F., 1984; Петров Р.В. и соавт., 1985; Ярилин А.А. и

соавт. 1991). З іншого боку, відомо, що тимус як ендокринний орган функціонує в тісному зв'язку із щитовидною залозою (Comsa J., 1979; Fabris N. et al, 1986; Сальник Б.Ю. и соавт. 1987; Корнева Е.А., Шхинеєв Е.А., 1988). Тому можна чекати, що радіаційне ураження щитовидної залози, спричинене інкорпорацією ^{131}I , відіб'ється і на функціональному стані тимусу. Разом з тим, ендокринна функція тимусу при дії радіоїоду абсолютно не вивчена.

Для корекції вторинних імунодефіцитних станів радіаційного генезу в експериментальній та клінічній практиці застосовується досить широкий спектр препаратів тимічного походження (Гриневич Ю.А. и соавт., 1989; Смирнов В.С. и соавт., 1992). В той же час, інформація про можливості використання препаратів тимусу для лікування наслідків внутрішнього опромінення радіоактивним йодом в літературі повністю відсутня.

Виходячи з викладеного вище, **метою роботи** було експериментальне дослідження механізмів і закономірностей зміни ендокринної функції загрудинної залози та тимуса залежної гуморальної імунної відповіді на дію інкорпорованого ^{131}I , визначення можливості та умов реабілітації виявлених порушень.

Основні завдання дослідження:

1. Дослідити стан ендокринної функції тимусу при радіаційному ураженні щитовидної залози, спричиненому інкорпорацією ^{131}I в різних дозах.
2. Вивчити вікову залежність проявів радіаційного імунодефіциту при введенні ^{131}I .
3. Дослідити особливості дії ^{131}I на функцію тимусу при супутньому ендокринному захворюванні (цукровому діабеті).
4. Вивчити найближчі та віддалені ефекти дії різних доз

^{131}I на тимусзалежну гуморальну імунну відповідь.

Б. Визначити можливість використання офіційних препаратів тимусу (тактивіну та тимогену) для реабілітації ендокринної функції загрудинної залози при ендогенному опроміненні різними дозами ^{131}I і розробити патогенетично обґрунтовані схеми імунокорекції.

Наукова новизна досліджень. Вперше показано, що дія ^{131}I призводить до пригнічення гормонпродукуючої функції загрудинної залози у експериментальних тварин. Ступінь вираженості, динаміка і тривалість змін функції тимусу при введенні ^{131}I залежать від кількості інкорпорованого ізотопу, віку тварин та наявності супутньої ендокринної патології (цукрового діабету). Установлено, що вирішальним фактором у зниженні вмісту ТСО є дефіцит тиреоїдних гормонів, спричинений радіаційним ураженням щитовидної залози. Показано, що інкорпорація ^{131}I спричиняє значні порушення гуморальної імунної відповіді мишей на тимусзалежний антиген. Зміни імунної відповіді мають фазовий характер. Одним із механізмів підвищення вмісту АУК є зменшення активності індукованих супресорів антитілоутворення. Вперше використані офіційні препарати тимусу (тактивін і тимоген) для корекції секреторної активності загрудинної залози при внутрішньому опроміненні радіонуклідами ^{131}I та розроблені нові способи їх застосування. Одержано раніше невідомі дані про стимулюючий вплив препаратів тимусу на функціональну активність щитовидної залози у опроміненних мишей, що розширює уявлення про механізми їх імунотерапевтичної дії. Установлено, що замішувальна терапія L-тироксином при тяжкому пострадіаційному гіпотиреозі значно посилює імунотерапевтичний ефект застосовуваних препаратів.

Науково-практична значимість роботи.

Одержані дані суттєво розширили уявлення про спектр проявів радіаційного імунодефіциту, спричиненого інкорпорацією ^{131}I , і виявили деякі механізми його формування.

Обґрунтована доцільність проведення імунокоригуючої терапії тактивіном і тимогеном, які стимулюють функцію зашудинної залози, при ураженні організму радіоїодом.

Розроблено метод поліпшення ефективності імунотерапії при ураженні радіонуклідами ^{131}I , який базується на поєднаному застосуванні препаратів тимусу та гормонів щитовидної залози.

Основні наукові положення, які виносяться на захист:

1. Інкорація ^{131}I послаблює гормональну активність тимусу у мишей, ступінь і тривалість якої залежить від дози ізо-топу, віку тварин та наявності супутньої ендокринної патології (цукрового діабету).

2. Пострадіаційний гіпотиреоз є основною причиною порушення функції тимусу, що необхідно враховувати при розробці способів її реабілітації.

3. При введенні ^{131}I тимусозалежна гуморальна імунна відповідь зазнає фазових порушень, однією з причин котрих є зниження активності індукованих супресорів антитілоутворення.

4. Застосування тактивіну і тимогену при ураженні організму радіонуклідами ^{131}I підсилює гормональну секрецію зашудинної залози. Поліпшення ефективності імунотерапії можна досягти при відновленні тиреоїдного статусу опромінених тварин.

Апробація роботи. Матеріали дисертації апробовано на науковій конференції молодих вчених Українського НДІ ендокринології та обміну речовин (Київ, 1988), Всесоюзній робочій нараді "Задачи экспериментальной радиационной эндокринологии в связи

с аварией на ЧАЭС" (Київ, 1989), I Всесоюзному з'їзді радіобіологів (Москва, 1989), Всесоюзній конференції "Стресс и иммунитет" (Ростов-на-Дону, 1989), Республіканській науковій конференції молодих вчених і спеціалістів "Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов (Харків, 1990), конференції ендокринологів Естонії (Таллінн, 1990), I Імунологічному з'їзді Белорусії "Экологические проблемы иммунологии и аллергологии" (Мінськ, 1990), II Міжнародному симпозиумі "Реабилитация иммунной системы" (Дагомис, 1990), I Республіканській науково-практичній конференції "Стан імунітету у осіб, що перебували у зоні підвищеної радіації" (Київ, 1990), Всесоюзній науковій конференції "Иммунный статус человека и радиация" (Гомель, 1991), Всесоюзній конференції "Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС" (Мінськ, 1991), 3-й Республіканській конференції "Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС" (Гомель, 1992), Українській науково-практичній конференції "Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС" (Київ, 1992), симпозиумі "Пептидные биорегуляторы-цитомедины" (Санкт-Петербург, 1992).

Публікації. Основні положення дисертації викладені в 15 наукових публікаціях.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 169 стор. друкарського тексту. Складається із вступу, огляду літератури, розділу, який характеризує матеріал і методи дослідження, 4 глав власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що налічує 294 джерел. Дисертацію ілюстровано 18 таблицями і 14 рисунками.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідях використано 2580 мишей-самців лінії СВА різного віку та лінії С57BL/KsJ у віці 8-10 тижнів, 4 кролики і 15 морських свинок.

Розчин натрієвої солі ^{131}I вводили внутрішньочеревно в об'ємі 0,2 мл з розрахунку 0,925; 9,25 і 37 кБк/г маси тіла миші. Точність введення ^{131}I контролювали вимірюванням радіоактивності всього тіла тварини відразу після ін'єкції ізотопу лічильником гама-активності "Nuclear analyser" С. 482В (УНР). Контрольні тварини одержували ізотонічний розчин натрію хлориду в тому ж об'ємі.

Поглинену дозу в щитовидній залозі від β -випромінювання ^{131}I за повний розпад визначали згідно з рекомендаціями лабораторії дозиметрії внутрішнього опромінення НДІ медичної радіології АМН Росії, м.Обнінск (керівник - д.б.н.Степаненко В.Ф.).

В таблиці 1 наведені результати розрахунку поглинутих доз в щитовидній залозі мишей.

Таблиця 1

Поглинуті дози в щитовидній залозі мишей після одноразового введення різних кількостей ^{131}I

Доза введенного ^{131}I (кБк/г)	Поглинена доза в щЗ (сГр)
0,925	538
9,250	5600
37,000	21500

Гама-опромінення мишей дозами 0,1; 4 і 7 Гр проводили апаратом "Рокус Н", джерело ^{60}Co , потужність дози 0,93 Гр за хвилину.

Рівень тимічного сироваткового фактору (ТДФ) визначали за допомогою тесту, що заснований на відновленні чутливості спонтанних роеткоутворюючих клітин селезінки тимектомованих мишей до анти-Thy-1-сироватки (Bach J.-F. et al., 1973). Високомолекулярний інгібітор ТДФ видлучали за допомогою ультрафільтрів Centriflo-25A ("Amicon", Голандія).

Для визначення антитілоутворюючих клітин (АУК) використовували мікрометод локального гемолізу в керамічних камерах Cunningham (Antibody plaque assay slide, Belco glass inc. USA) з рідким середовищем по Cunningham A.J. et al. (1966).

Активність індукованих супресорів антитілоутворення визначали методом Inaba K. (1978), який модифікований для використання тимусаалежного антигену - еритроцитів барана.

Вміст в крові загального тироксину та трийодтироніну визначали в лабораторії функціональної діагностики УНДІЕ та ОР АМН України методом радіоімунаналізу, використовуючи набори Рио-Т₃-ІІ і Рио-Т₄-ІІ (ІБХХ АН Белорусі). Розрахунки радіоактивності та вмісту гормонів проводили за допомогою системи гама-лічильника Gamma-5500B, фірми Beckman (США).

Одержані в експериментах дані оброблено методами варіаційної статистики. Критерієм вірогідності відмінностей середніх величин вважали величину Р, яку визначали за Фішер-Ст'юдентом та критерієм Відкоксона-Манна-Уїтні. Обчислення робили на мікрокалькуляторі "Електроніка-МК-56" з використанням відповідних програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених нами досліджень встановлено, що внутрішнє опромінення мишей лінії СВА радіонуклідами ^{131}I приводить до значних змін вмісту тимічного сироваткового фактора в циркулюючій крові (рис.1). Характер, глибина та тривалість порушень ендокринної функції тимусу залежать від дози введеного радіонукліда.

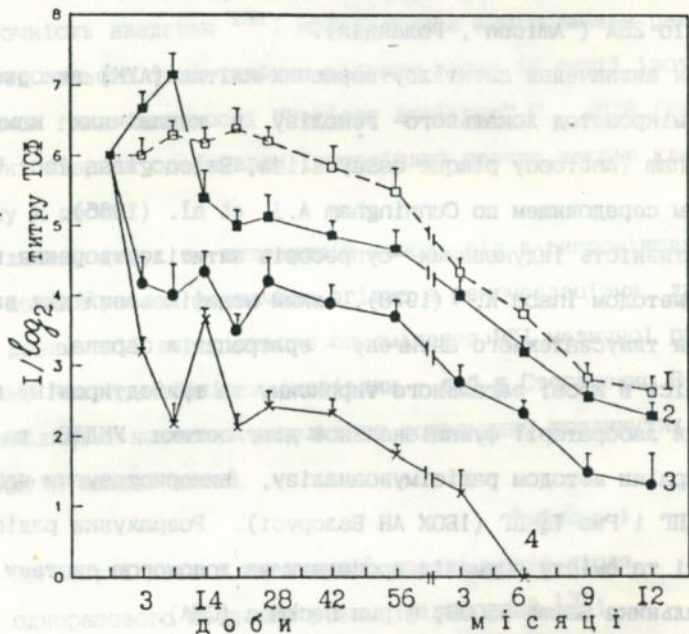


Рис.1. Динаміка вмісту ТСФ у мишей СВА після введення різних доз ^{131}I

1 - контроль (інтактні миші);

2 - 0,925 кБк/г ^{131}I ;

3 - 9,25 кБк/г ^{131}I ;

4 - 37 кБк/г ^{131}I .

Ін'єкції ^{131}I в найменшій з досліджуваних доз - 0,925 кБк/г (538 сГр на ЩЗ) викликали в перші дні стимуляцію секреції ТЩФ, яка надалі змінювалася її помірним зниженням. Більш високі апробовані дози ^{131}I : 9,25 та 37 кБк/г (поглинуті дози на ЩЗ відповідно становили: 5600 і 21500 сГр) приводять до значного (в 4-16 разів, $P < 0,001$) пригнічення продукції тимицичних гормонів.

Виявлена різниця в строках відновлення секреторної активності тимусу в залежності від кількості інкорпорованого ізотопу. Через 3 місяці після введення ^{131}I в дозі 0,925 кБк/г статистично значущі відмінності вмісту ТЩФ проти контрольної групи зникали. При ін'єкції великих доз ^{131}I секреція гормонів тимусу залишалася достовірно зниженою протягом усього терміну дослідження (12 місяців), а при введенні 37 кБк/г ^{131}I титр ТЩФ після 6 місяців взагалі не визначався.

Установлено, що порушення секреторної функції тимусу при внутрішньому опроміненні радіоїодом виражене в тієї ж мірі, як і при одноразовому зовнішньому гама-опроміненні в сублетальних дозах (4 і 7 Гр). Більш того, функціональні порушення тимусу при інкорпорації ^{131}I різнобічніші і триваліші.

Важливим фактором, який впливає на величину біологічного ефекту ^{131}I , є вік опромінюваного індивіда (Лягинская А.М. і соавт. 1989; Спиридонов А.В., Калистратова В.С., 1989). В цьому зв'язку досліджували вплив ^{131}I на ендокринну функцію тимусу у мишей лінії СВА трьох вікових груп: I - нестатевозрілих (4-5 тиж.), II - молодих (3 міс.) та III - дорослих (8-10 міс.). Установлено, що ступінь порушень секреторної активності тимусу та здатність до їх компенсації залежать від періоду онтогенезу і визначаються фізіологічними особливостями функціо-

нального стану органа. Найбільш чутлива до дії як малих (0,925 кБк/г), так і великих (9,25 кБк/г) доз ^{131}I загрудинна залоза в препубертатний період, коли її секреторна активність максимальна. У нестатевозрілих мишей, які одержували ^{131}I , ступінь пригнічення гормональної функції тимусу більший, ніж у тварин інших груп, і ці зміни необоротні. У 8-10 місячних тварин, тимус яких морфологічно і функціонально змінений, доза 0,925 кБк/г ^{131}I не чинить помітного впливу на тимічну секрецію, але введення ^{131}I в дозі 9,25 кБк/г значно прискорює процес вікової інволюції загрудинної залози. Значення титрів ТСОФ у мишей, котрим вводили радіоїод в дозі 9,25 кБк/г, виражені в відсотках від показників інтактних тварин відповідних вікових груп, складала: 10,9% (I гр.), 35,4% (II гр.), 22,1% (III гр.).

Одним із завдань нашої роботи було вивчення особливостей впливу ^{131}I на гормональну активність тимусу в умовах цукрового діабету - дуже поширеної ендокринної патології. За модель брались гомозиготні миші db/db лінії C57BL/KsJ з генетично детермінованим інсуліннезалежним цукровим діабетом. В досліджах використовували тварин з базальною гіперглікемією, тобто після маніфестації спонтанного ІНЗЦД. Контрольну групу становили гетерозиготні миші db/- без проявів захворювання. В усі строки дослідження ступінь зниження титру ТСОФ відносно його початкової величини у db/db мишей після введення ^{131}I був більш значимим, ніж у опромінених гетерозиготних тварин ($P < 0,01$). Через 3 місяці після ін'єкції радіоїоду рівень ТСОФ в сироватці крові діабетичних мишей практично не виявлявся. Таким чином, показано, що дія ^{131}I на діабетичний організм модифікується впливом патологічного процесу, що проявляється, зокрема, в суттєвій зміні динаміки і ступеня порушення ендокринної функції тимусу.

Виявлене нами послаблення функції тимусу при інкорпорації радіоіоду може бути результатом двох складових:

- а) прямої дії опромінення від ^{131}I на епітеліальні клітини загрудинної залози, які є місцем синтезу гормонів;
- б) опосередкованого ефекту, пов'язаного з радіаційним ураженням щитовидної залози.

Внесок останнього фактора в пригнічення синтезу та секреції ТЩФ уявляється нам більш вагомим. На користь цього свідчать дані літератури про відносну радіорезистентність епітеліального компартмента тимусу порівняно з його лімфоїдними елементами (Миллер Дж., Дукор Р., 1967; Белецкий В.К., Белецкая Л.В., 1980; Александрова С.Е. и соавт., 1990), а також результати наших експериментів, викладені нижче:

1. Зовнішнє гама-опромінення в дозі 0,1 Гр (порівнянню з дозовим навантаженням, яке припадає на тимус при інкорпорації ^{131}I), що не спричиняє функціональних порушень щитовидної залози, не призводить до суттєвих змін секреції ТЩФ. Це дозволяє зробити висновок, що внесок прямої дії радіації не є вирішальним.

2. У мишей з повним та частковим вилученням щитовидної залози зниження вмісту тиреоїдних гормонів в циркуляції супроводжується значним падінням титру ТЩФ ($P < 0,001$).

3. Порівняльне дослідження функціонального стану тимусу та щитовидної залози при введенні різних активностей радіоіоду показало, що ступінь пригнічення продукції ТЩФ залежить від тяжкості пострадіаційного гіпотиреозу. Був установлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ТЩФ і T_4 ($r = +0,91$).

Сукупність одержаних даних дозволяє стверджувати, що пострадіаційний гіпотиреоз, спричинений введенням ^{131}I , є одним із головних, можливо визначальних факторів пригнічення

гормонпродукуючої функції загрудинної залози.

Дефіцит гормонів тимусу, викликаний дією опромінення, може аумовлювати чи бути безпосередньою причиною багатьох інших пострадіаційних порушень у функціонуванні імунної системи (Polevic J., Branco.1983; Wiedmeier S.E. et.1988; Мальжев В.А. и соавт.1990; Ярилин А.А. 1990).

Нами проведене дослідження стану гуморальної імунної відповіді при внутрішньому опроміненні радіойодом в різних дозах. Вивчали первинну імунну відповідь на класичний тимуса залежний антиген - еритроцити барана.

Встановлено, що незважаючи на малі поглинуті дози в селезінці, імунна відповідь на антиген в цьому органі суттєво порушена (рис.2). Зміни вмісту антитілоутворюючих клітин (АУК) селезінки мають фазовий характер. В перші місяці після введення ізотопу відмічена значна стимуляція антитілоутворення. Максимальні відмінності від контролю зареєстровані через 6 місяців (для 0,925 і 9,25 кБк/г ^{131}I) та через 3 місяці (для 37 кБк/г ^{131}I) від моменту введення радіоїоду. Вміст АУК в селезінці мишей, які отримували ін'єкції ^{131}I в дозах: 0,925; 9,25 і 37 кБк/г, в ці строки дослідження перевищує контрольні значення відповідно в 1,52, 1,75 та 1,96 рази. Через 9 місяців після введення ^{131}I в дозі 0,925 кБк/г рівень імунної відповіді у мишей нормалізується і надалі суттєво не змінюється. При введенні більших доз радіоїоду (9,25 і 37 кБк/г) фаза стимуляції рівня АУК у віддалені строки змінюється на статистично значуще його зменшення. Через 15 місяців після ін'єкції мишам ^{131}I в дозах 9,25 і 37 кБк/г вміст антитілопродукуючих клітин відповідно становить 28,7% і 8,6% від аналогічних показників у неопромінених тварин ($P < 0,01$). При вивченні впливу різних

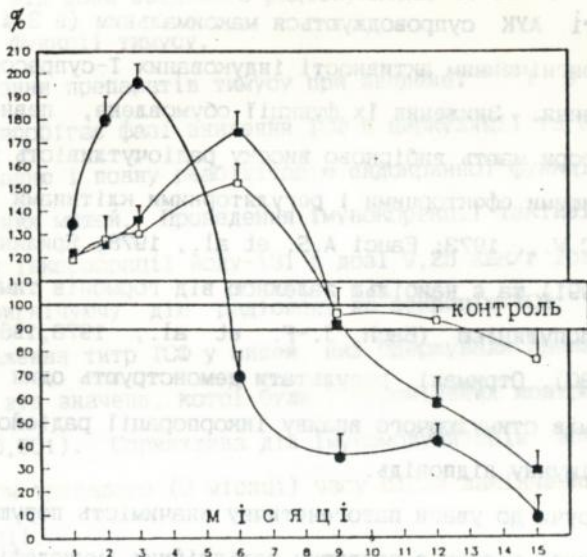


Рис. 2. Динаміка гуморальної імунної відповіді у мишей СВА після введення ^{131}I

Ордината - число АУК в переліку на 10^6 клітин селезінки (в відсотках от контролю);

Абсциса - строк від моменту ін'єкції ^{131}I .

1 (□) - 0,925 кБк/г; 2 (●) - 9,25 кБк/г;

3 (■) - 37 кБк/г.

доз ^{131}I на рівень імунної відповіді не відмічено лінійної залежності між дозою і ефектом, тому що багаторазове збільшення концентрації введеного радіонукліда, не призводить до пропорційної кількісної зміни ефекту. Але із збільшенням дози радіоїоду підвищується ступінь змін, які спостерігаємо, скорочується час їх настання, більш чітко проявляється фазовий характер.

Щоб виявити механізми порушень процесів антитілоутворення досліджували функціональну активність Т-супресорів.

Установлено, що періоди найбільш значного збільшення кількості АУК супроводжуються максимальним (в 3-4 рази, $P < 0,01$) пригніченням активності індукованих Т-супресорів антитілоутворення. Зниження їх функції обумовлене, певне, тим, що Т-супресори мають вибірково високу радіочутливість у порівнянні з іншими ефекторними і регуляторними клітинами (Rich R.R., Pierce C.W., 1973; Fauci A.S. et al., 1978; Ярилин А.А. и соавт., 1991) та є найбільш залежною від гормонів тимусу клітинною субпопуляцією (Bach J.-F. et al., 1978, 1980; Kaufman D.V., 1980). Отримані результати демонструють один із можливих механізмів стимулюючого впливу інкорпорації радіоїоду на гуморальну імунну відповідь.

Беручи до уваги патогенетичну значимість порушень функції загрудинної залози в розвитку радіаційних імунодефіцитів, були проведені дослідження для визначення можливості та умов її реабілітації при інкорпорації ^{131}I .

Для цього нами використані офіційні препарати тимусу - тактивін і тимоген. В експериментах на інтактних мишах встановлено, що введення тактивіну і тимогену спричиняє суттєве (в 4-8 разів, $P < 0,001$) підвищення синтезу і секреції ТСФ. Дослідження різних концентрацій препаратів і динаміки змін титру ТСФ після їх введення дозволило обґрунтувати оптимальні дози і режим ін'єкцій імуномодуляторів.

Тактивін вводили підшкірно в дозі 1 мкг, тимоген внутрішньом'язево в дозі 0,1 мкг через день, всього 10 ін'єкцій. Імунотерапію проводили в період максимального зниження рівня власних тимічних гормонів в циркуляції.

Вивчення впливу тактивіну і тимогену на рівень ТСФ в умовах дії ^{131}I показало, що ефективність імунотерапії багато в

чому залежить від дози введеного радіонукліда, і, отже, ступеня ушкодження функції тимусу.

Застосування препаратів тимусу при введенні ^{131}I в дозі 0,925 кБк/г запобігає фазі зниження ТСФ в циркуляції та забезпечує більш ранню і повну реабілітацію ендокринної функції тимусу опромінених мишей. Проведення імунокорекції тактивіном і тимогеном при інкорпорації йоду-131 в дозі 9,25 кБк/г дозволяє пом'якшити пригнічуючу дію радіойоду на секрецію ТСФ: в усі строки дослідження титр ТСФ у мишей, які одержували препарати, значно вищий від значень, котрі були у опромінених контрольних тварин ($P < 0,001$). Сприятлива дія імуномодуляторів зберігається протягом тривалого (3 місяці) часу після закінчення курсу імунотерапії.

Ефект застосовуваних препаратів пов'язаний не лише з мобілізацією резервів секреторної активності тимусу, але, очевидно, частково реалізується через стимуляцію функції щитовидної залози. На користь цього припущення свідчить виявлене нами підвищення концентрації тироксину і трийодтироніну в сироватці крові опромінених тварин, які одержували препарати тимусу, а також дані літератури про стимулюючий вплив гормонів щитовидної залози на ендокринну функцію тимусу (Savino W. et al., 1984; Fabris N. et al., 1985).

Застосування препаратів тимусу при інкорпорації ^{131}I в дозі 37 кБк/г не забезпечує прийнятної рівня реабілітації ендокринної функції загрудинної залози, хоча ефект тактивіну в цих умовах виражений більше. Введення цієї дози ізотопу призводить до руйнування щитовидної залози. Зникає її реакція на препарати тимусу. Очевидно, тяжкий пострадіаційний гіпоіатиреоз, які розвиваються після введення великих доз ^{131}I , є

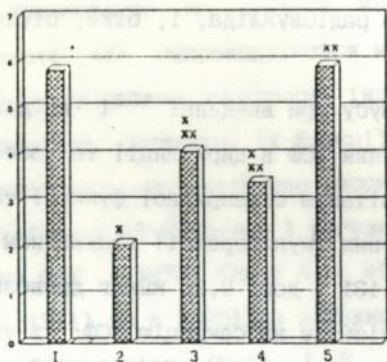


Рис. 3. Вміст ТЩФ (1/log₂ титру) у опроміненних ¹³¹I мишей після введення їм тимогену та тироксину
1 - інтактні миші; 2 - ¹³¹I; 3 - ¹³¹I + тироксин; 4 - ¹³¹I + тимоген; 5 - ¹³¹I + тироксин + тимоген.

* - P < 0,001 у порівнянні з 1;

** - P < 0,001 у порівнянні з 2.

одним із факторів, котрі не тільки підсилюють пригнічення ендокринної функції тимусу, але й обмежують ефективність екзогенного введення препаратів тимічного походження.

Установлено, що на відміну від усіх інших варіантів експерименту, сукупне використання тимогену і заміщувальних доз L-тироксину повністю нормалізує секрецію ТЩФ після введення ¹³¹I в дозі 37 кБк/г (рис. 3). Ефективність запропонованої схеми імунотерапії служить ще одним побічним доказом значної ролі пострадіаційного гіпотиреозу в патогенезі порушень секреторної функції тимусу, спричинених ¹³¹I.

Таким чином, тативін і тимоген мають виражену властивість підвищувати рівень ТЩФ в організмі, ураженому радіонуклідами йоду. Імуномодулююча дія препаратів тимусу залежить від способу їх застосування, дози введеного ¹³¹I та початкового рівня функціонального стану імунної системи. Поліпшення ефективності імунотерапії можна досягти при відновленні дефіциту

тиреоїдних гормонів у опромінених радіоїодом тварин.

Проведені дослідження дозволили виявити нові особливості вторинного імунодефіциту, спричиненого інкорпорацією ^{131}I , розкрити деякі механізми змін імунологічного статусу і розробити способи його нормалізації.

В И С Н О В К И

1. Інкорпорація в організм ^{131}I приводить до пригнічення ендокринної функції загрудинної залози, яке проявляється істотним зниженням титру ТСО в сироватці крові мишей. Динаміка, інтенсивність і тривалість змін вмісту ТСО залежать від дози введеного ізотопу.

2. Пострадіаційний гіпотиреоз, спричинений введенням радіоїоду, є однією із головних, можливо, визначальних причин пригнічення гормонпродукуючої функції загрудинної залози.

3. Ступінь спричинених радіоїодом порушень гормональної активності тимусу і здатність до їх компенсації залежить від віку тварин та фізіологічного стану органу. Пригнічувальна дія ^{131}I на секрецію ТСО найвиразніша в періоди функціональної нестабільності загрудинної залози: у нестатевозрілих мишей, коли її секреторна активність максимальна, та у 8-10 місячних тварин з віковою інволюцією тимусу.

4. Дія ^{131}I залежить від наявності супутньої ендокринної патології. У мишей з генетично детермінованим цукровим діабетом при ендогенному опроміненні радіоїодом змінена динаміка і ступінь порушення секреції ТСО, що пов'язане з більшою чутливістю щитовидної залози до дії ^{131}I при цій хворобі.

5. Введення ^{131}I призводить до вираженого порушення гуморальної імунної відповіді мишей на тимуса залежний антиген.

ни імунної відповіді мають фазовий характер. В перші місяці після введення радіоїоду вміст АУК підвищений, а у віддалені строки відбувається значне зниження цього показника. При підвищенні дози ^{131}I збільшується ступінь змін, які спостерігаємо, скорочується час їх настання, чіткіше проявляється фазовий характер. Одним із механізмів підвищення вмісту АУК є зменшення активності індукованих супресорів антитілоутворення.

6. Офіційні препарати тимусу - тактивін і тимоген можна ефективно використовувати для підвищення рівня ендогенного ТОФ в умовах інкорпорації радіонуклідів йоду-131. Терапевтичний ефект цих препаратів залежить від типу імуномодулятора, способу його використання та дози опромінення.

7. В механізмі дії препаратів тимусу важливе значення має їх вплив на вміст тиреоїдних гормонів. Застосовуючи тимоген і L-тироксин одночасно, можна поліпшити ефективність імунотерапії при тяжкому пострадіаційному гіпотиреозі та добитися повного відновлення ендокринної функції тимусу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеження імунного статусу населення, особливо дітей, які живуть у районах, забруднених радіонуклідами після аварії на ЧАЕС, поряд з іншими загальноприйнятими методами повинне включати і визначення тимічної сироваткової активності.

2. В комплексне лікування променевих уражень, спричинених інкорпорованим радіоїодом, як імунокоригуючий засіб доцільно включати тактивін і тимоген.

3. Застосовуючи препарати тимусу та гормони щитовидної залози одночасно, можна поліпшити ефективність імунотерапії при пострадіаційному гіпотиреозі.

Перелік публікацій по темі дисертації

1. К механизму действия гормонов тимуса // Иммунология. - 1988.-N 6.-С. 81-82 (співавт. Никольский И.С., Мартыненко С.В., Бендюд Г.Д., Овсиенко В.В., Гречанинова Л.А.).

2. Эндокринная функция тимуса при радиационном стрессе // Всесоюзная конференция "Стресс и иммунитет (психонейроиммунология)": Тезисы докл. (Ростов-на-Дону, сентябрь 1989) - Ленинград, 1989.-С. 97 (співавт. Чеботарев В.Ф., Давыдова Т.И., Попова Т.Л.).

3. Гормональная активность тимуса у мышей с радиоактивным поражением щитовидной железы // XVIII научная конференция молодых ученых и специалистов "Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов": Тезисы докл. (Харьков, июнь 1990) - Харьков, 1990.- С.43.

4. Реабилитация радиационных нарушений эндокринной функции тимуса // II Международный симпозиум "Реабилитация иммунной системы: Тезисы докл. (Дагомыс, октябрь 1990) - Цхалтубо, 1990.-С. 188-189 (співавт. Чеботарев В.Ф.).

5. Влияние инкорпорированных радионуклидов йода на иммунный статус экспериментальных животных // I иммунологический съезд Белоруссии "Экологические проблемы иммунологии и аллергологии": Тезисы докл. (Минск, ноябрь 1990) - Минск, 1990.-С. 90-91 (співавт. Чеботарев В.Ф., Давыдова Т.И.).

6. Иммунный статус экспериментальных животных в условиях радиоактивного поражения щитовидной железы // конференция эндокринологов Эстонии: Тезисы докл. (Таллинн, ноябрь 1990) - Тарту, 1990.-С. 102.

7. Клиническое и экспериментальное исследование некоторых

показателей иммунологического статуса при радиационном воздействии // Всесоюзная научная конференция "Иммунный статус человека и радиация": Тезисы докл. (Гомель, сентябрь 1991) - Москва, 1991.-С. 68-69 (співавт. Чеботарев В.Ф., Зубкова Г.А.).

8. Особенности иммунологического статуса и кариотипа мышей с генетически детерминированным сахарным диабетом при введении ^{131}I // Всесоюзная конференция "Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС": Тезисы докл. (Минск, окт.-ноябрь 1991) - Минск, 1991.-С. 145-146 (співавт. Чеботарев В.Ф., Котляренко Н.Н.).

9. Влияние тимогена на уровень тимического сывороточного фактора и функциональную активность Т-лимфоцитов супрессоров в норме и при экспериментальном гипотиреозе // Сб. Иммунология и аллергия. - 1991. - вып.25.-С. 93-95 (співавт. Чеботарев В.Ф., Давыдова Т.И., Кабаций Н.П.).

10. Тимус и щитовидная железа в условиях внутреннего облучения радиоактивным йодом //3-я республиканская конференция "Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС" : Тезисы докл. (Гомель, апрель 1992) - Минск, 1992.-С. 162-163 (співавт. Чеботарев В.Ф.).

11. Функция щитовидной железы, тимуса и кариотип мышей db/db при введении ^{131}I // Украинская научно-практическая конференция "Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС": Тезисы докл. (Киев, апрель 1992) - Киев, 1992.-С. 243 (співавт. Чеботарев В.Ф., Котляренко Н.Н.).

12. Применение препаратов тимуса при гипофункции щитовидной железы в эксперименте // I съезд иммунологов России: Те-

зисы докл. (Новосибирск, июнь 1992) - Новосибирск, 1992. -С. 526-527 (співавт. Чеботарев В.Ф., Давыдова Т.И.).

13. Роль тиреоїдних гормонів у розвитку імунодефіциту при гіпотиреозі// конференція науково-медичного товариства патологіологів України: Тези допов. (Дніпропетровськ, 1992) - Дніпропетровськ, 1992.-С. 36 (співавт. Чеботарев В.Ф., Давыдова Т.И.).

14. Применение тималина и тимогена для реабилитации радиационных нарушений эндокринной функции тимуса // Всесоюзный симпозиум "Пептидные биорегуляторы-цитомедины": Тезисы докл. (Санкт-Петербург, октябрь 1992) - Санкт-Петербург, 1992.-С. 148-149 (співавт. Чеботарев В.Ф.).

15. Особливості імунологічного статусу при введенні ¹³¹I в експерименті//Эндокринология: Респ. межвед. сборник. -К.: Здоровья. -1992.-С. 100-104 (співавт. Чеботарев В.Ф.).

АВ 28.361

НПО "КАМЕТ" Тиреж 100 Заказ 111/9