А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
У Р А Л Ь С К И Й Ф И Л И А Л

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

ОБМЕН РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

СВЕРДЛОВСК

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

ОБМЕН РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

СВЕРДЛОВСК

Печатается по постановлению
редакционно-издательского совета
Уральского филиала АН СССР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР *С. С. Шварц*

ПРЕДИСЛОВИЕ

В сборнике представлены разнообразные аспекты одной большой проблемы — минерального обмена в животном организме. Использование метода меченых атомов позволило провести исследования на современном уровне.

В настоящий сборник включены работы по изучению судьбы излучателей в животном организме, попавших разными путями (внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно, через рот или легкие), а также влияния на их судьбу физиологических (возраст, пол, вид животного, диета, гормональная активность и др.), химических и физико-химических факторов (комплексоны, диуретики, сорбирующие коллоиды, катиониты и пр.).

Многолетними исследованиями как в нашей, так и в других лабораториях было показано, что поведение металлов и, в частности, их радиоактивных изотопов в сильной степени зависит от способа введения, так как на пути проникновения в кровь из разных первичных депо (подкожная клетчатка, легочная ткань, кишечник) они будут встречать разные по своим физико-химическим свойствам и по проницаемости физиологические барьеры. Эта сторона проблемы рассматривается в первых двух статьях на примерах ниобия и неразделенного раствора осколков ядра урана, а также в трех последующих работах по ингаляционной затравке животных плутонием, неразделенным раствором осколков урана и отдельными нуклидами. Эти последние три работы представляют и значительный самостоятельный интерес с практической точки зрения, так как ингаляционный путь поступления токсических металлов и радиоизотопов в организм является одним из ведущих. Тесно связан с этим и вопрос о проникновении излучателей через плацентарный барьер в зародыши, высокое накопление в организме которых показано в исследованиях с плутонием. Постоянный интерес для широкого круга биологов представляет вопрос о различиях и общих чертах между отдельными видами млекопитающих, включая и разнообразные физиологические и биохимические показатели. Одним из таких показателей, характеризующих одновременно многие системы организма, является тип, характер и интенсивность минерального обмена. Этому вопросу посвящено сравнение поведения неразделенного раствора осколков урана у разных лабораторных животных. Заметное влияние на судьбу инкорпорированного изотопа оказывает целый ряд чисто физиологических и биохимических факторов, что рассматривается в статьях по поведению неразделенного раствора осколков урана и в статьях И. П. Трегубенко (поведение плутония в беременном организме), В. Г. Куликовой (влияние пола, возраста, гормонов на поведение цезия и церия) и Н. Д. Борисовой (влияние различных диет на поведение иттрия и неразделенного раствора осколков урана). Воздействия, вызывающие изменение поведения металлов в организме, представляют большой интерес с практической и теоретической точки зрения. Ускорение выделения токсических металлов и радиоактивных изотопов из организма является основой каузальной терапии отравлений ими, а любое изменение судьбы инкорпорированного металла помогает нам вскрывать интимные механизмы минерального обмена. Оба эти направления отражены в последних четырех статьях сборника.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Д. И. СЕМЕНОВ, Г. Н. БАЛАШОВА, Н. Д. БОРИСОВА

ПОВЕДЕНИЕ НИОБИЯ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Элементы подгруппы ванадия довольно широко используются в пластической хирургии и в промышленности. Растворимые соединения членов этой подгруппы высокотоксичны. Кроме того, радиоактивный ниобий является одним из продуктов расщепления ядра урана с периодом полураспада 35 дней и очень мягким бета-излучением (0,14 *Мэв*), а также жестким гамма-излучением (0,75 *Мэв*). Такое сочетание очень мягкого и жесткого излучений должно проявиться в высокой радиотоксичности ниобия. До настоящего времени о судьбе ниобия в организме имеются лишь разрозненные данные [2].

МЕТОДИКА

Опыты были проведены на 60 белых лабораторных крысах-самках весом 160—205 *г*. Раствор ниобия-95 без носителя в щавелевой кислоте с pH-3 вводили внутривенно, подкожно или перорально при помощи металлического зонда. Шесть крыс содержали в обменных клетках, суточные порции их мочи и кала собирали раздельно. Так как опыты были предприняты для установления концентраций ниобия в органах и тканях с целью вычисления доз, создаваемых в них при инкорпорации радиотоксических количеств излучателя, мы вводили значительно более высокие дозы (110—330 *мккюри* на крысу по гамма-излучению), чем при обычных распределительных опытах. Это продиктовано тем, что ранее нами было установлено явное влияние дозы излучения на характер распределения излучателей по органам [1]. Пробы изготовляли из кашицы свежих органов без предварительного высушивания и растирания в порошок, так как радиоактивность образцов органов измеряли по гамма-излучению ниобия. Ввиду возможности присутствия в очищенном препарате незначительной примеси циркония-95, все образцы при радиометрировании покрывали медной фольгой толщиной в 1 *мм*. После введения необходимых поправок на стандартный вес животного радиоактивность органов и тканей выражали в процентах введенной радиоактивности на 1 *г* или на весь орган.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Как видно из табл. 1, 2, внутривенно введенный ниобий распределяется в организме сравнительно равномерно. В то время как стронций быстро накапливается в костях, церий — в печени, ниобий в течение опыта (64 дня) не отдает предпочтения ни одному из органов. В этом отношении он проявляет значительное сходство с рутением. В периодической системе элементов ниобий находится в пятой группе вместе с азотом, фосфором, ванадием, мышьяком, танталом, висмутом и протактинием. В отношении судьбы в организме из этой группы наиболее изучены фосфор и висмут и до неко-

Таблица 1

Содержание ниобия в органах и тканях крыс в разные сроки после внутривенного введения, % введенного

(в каждой группе по 3 крысы)

Орган, ткань	15 *мин*	30 *мин*	1 *ч*	3 *ч*	6 *ч*	18 *ч*	1 день	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	67,80	45,40	41,10	33,70	31,10	20,50	17,10	9,45	2,91	0,85	0,36	0,24	0,12
Печень	5,82	7,00	5,23	5,97	5,25	5,73	7,25	9,08	8,76	8,74	7,31	4,75	2,24
Селезенка	0,30	0,95	0,35	0,90	0,64	0,86	1,10	2,28	2,83	2,52	2,88	2,14	2,13
Почки	1,85	2,23	1,32	1,03	1,47	1,34	1,98	2,60	2,28	2,78	2,63	2,18	1,79
Легкие	1,30	1,14	1,14	0,66	0,85	0,77	1,14	1,15	0,94	0,86	0,56	0,53	0,30
Мышцы	17,6	16,00	24,00	18,40	13,60	13,60	15,20	15,60	15,20	12,80	9,60	8,80	4,00

Таблица 2

Концентрация ниобия в 1 *г* ткани крыс в разные сроки после внутривенного введения, % введенного

(в каждой группе по 3 крысы)

Орган, ткань	15 *мин*	30 *мин*	1 *ч*	3 *ч*	6 *ч*	18 *ч*	1 день	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	5,60	3,75	3,39	2,78	2,57	1,69	1,41	0,78	0,24	0,07	0,03	0,02	0,01
Печень	0,97	0,91	0,78	0,76	0,86	0,91	1,00	1,15	1,35	1,45	1,06	0,65	0,28
Селезенка	0,67	0,95	0,44	0,53	0,71	1,08	1,30	1,75	2,12	2,36	2,40	2,29	1,55
Надпочечник	1,66	0,88	0,85	0,71	0,86	0,79	0,86	0,86	0,86	0,84	0,82	0,64	0,38
Почки	1,85	1,59	1,10	0,80	1,05	0,99	1,46	1,70	2,05	2,20	1,90	1,42	1,12
Яичники	1,24	1,11	1,10	0,96	1,20	1,13	1,07	0,95	0,91	0,88	0,81	0,71	0,51
Легкие	1,18	1,14	0,95	0,83	0,95	0,89	1,13	0,95	0,81	0,67	0,48	0,45	0,22
Слюнные железы	0,91	0,61	0,72	0,47	0,60	0,73	0,70	0,78	0,88	0,89	0,76	0,65	0,46
Лимфатические узлы	0,85	0,57	0,64	0,66	0,74	1,22	0,98	1,15	1,40	1,63	1,35	0,92	0,82
Щитовидная железа	0,95	1,23	0,66	0,72	0,80	1,39	1,30	0,87	1,60	1,20	1,10	0,90	0,70
Мышца	0,22	0,20	0,30	0,23	0,17	0,17	0,19	0,19	0,19	0,16	0,12	0,11	0,05
Эпифиз	0,63	1,27	1,58	1,61	1,50	1,65	1,75	2,19	2,80	2,03	1,60	1,45	1,45
Диафиз	0,26	0,37	0,48	0,79	0,86	1,02	0,70	0,80	0,96	1,13	1,22	1,30	1,30
Костный мозг	0,90	0,48	0,46	0,61	0,71	0,79	0,90	1,10	1,37	1,38	0,88	0,62	0,42

торой степени мышьяк, но интересно отметить, что ни один из этих элементов не дает подобного ниобию распределения.

Концентрация ниобия в печени, селезенке, почках, костях и костном мозгу нарастает до 4—8-го дня, после чего в скелете остается на одном уровне, в противовес литературным данным [2], а в остальных органах более или менее быстро снижается (рис. 1, 2). Характерно медленное исчезновение ниобия из крови. В этом отношении он приближается к рутению и свинцу, которые также, в отличие от тория, иттрия, висмута и стронция, долго задерживаются в крови.

В связи с этим интересно установить, что происходит с ниобием после поступления его в кровяное русло. Для решения этого вопроса были исследованы отдельные фракции крови. Плазму получали центрифугированием гепаринизированной крови. Белки осаждали 3-процентной сульфосалициловой кислотой, а также насыщенным раствором сульфата аммония для отделения альбуминов и глобулинов. Концентрация ниобия в плазме крови в 1,7—1,8 раза выше, чем в цельной крови, как при внутривенном, так и при подкожном введениях (табл. 3). Особенно высока концентрация его в белковом осадке.

Умножением радиоактивности образца плазмы крови на показания гематокрита определяем, что весь ниобий находится в ней, т. е. не связывается эритроцитами. При этом на безбелковую часть плазмы приходится сначала (1 *ч*) около 20%, а позже (18—24 *ч*) лишь 6—7% излучателя; связанный же альбумином ниобий достигает 92% от находящегося в крови:

Фракция крови	1 *ч*	18 *ч*	24 *ч*
Цельная кровь	100	100	100
Эритроциты	1	1	1
Плазма	99	99	99
В том числе:			
безбелковая	22,5	7,5	6,5
альбумин	76,0	91,0	92,0
глобулин	0,5	0,5	0,5

В подтверждение того, что ниобий действительно связан белками плазмы и именно поэтому осаждается сульфосалициловой кислотой, а не увлекается ею в осадок, был проведен 40-часовой диализ 0,5 *мл* плазмы крови через пергаментную мембрану против 3 *мл* раствора с разными pH. При осаждении белков плазмы сульфосалициловой кислотой у нас возникало также и иного рода сомнение. При pH крови белки находятся в виде анионов, и, таким образом, может не происходить связывание их с ниобием, который тоже образует в крови анион; при понижении же pH добавлением кислоты белки заряжаются положительно и в этот момент может произойти связывание ниобия.

Таблица 3

Содержание ниобия в 1 *г* отдельных фракций крови крысы, % введенного

Фракция крови	Время после введения, *ч*			
	1	18	24	48
	Внутривенно			Подкожно
Цельная кровь	3,39	1,69	1,36	0,87
Плазма	6,02	3,00	2,44	1,51
Плазма безбелковая	3,37	0,45	0,27	0,135
Белковый осадок	11,63	5,52	4,02	6,22

Приводимые ниже данные показывают, что за 40 *ч* диализировало незначительное количество ниобия плазмы, причем явно выражена зависимость от pH наружного раствора:

pH	Диализуемый раствор	Содержание ниобия в диализате, %
2,0	Плазма крови	1,56
4,9	» »	8,6
9,2	» »	3,32
4,9	Раствор щавелево-кислого ниобия-95	50,0

Это говорит о том, что сорбция ниобия на молекулах альбумина плазмы сильно зависит от их заряда, причем вблизи изоэлектрической точки белков плазмы она наименее выражена. Следовательно, ниобий действительно связан белками плазмы, и, по всей вероятности, эта связь носит адсорбтивный характер.

Возвращаясь к данным по содержанию ниобия в органах (см. табл. 1), следует заметить, что основная масса излучателя сорбируется мышцами, скелетом, селезенкой и почками. В то время как рутений быстро достигает максимума концентрации в костях (уже к первому дню), после чего довольно скоро выделяется (биологический полупериод около 3 недель), ниобий накапливается более постепенно (максимум концентрации достигается

к 8-му дню) и в течение опыта практически не выделяется. Согласно Гамильтону [2], ниобий так же, как цирконий, церий и плутоний, откладывается по поверхности трабекул, связываясь белками кости. Биологический полупериод для печени, костного мозга, слюнной железы и надпочечника равен примерно 3 неделям, для почек 40 дням, для селезенки и лимфатических узлов он составляет более 64 дней. Из легких внутривенно введенный ниобий выделяется очень быстро — биологический полупериод равен примерно 10 дням. Выделение внутривенно введенного ниобия с мочой и калом крыс представлено ниже, %:

Время после введения, дни	Моча	Кал	Всего
1	5,30	2,24	7,54
2	2,18	2,16	4,34
3—4	2,90	2,23	5,13
5—6	2,23	1,01	3,24
7—8	3,91	0,65	4,56
9—10	1,65	0,40	2,05
11—12	1,44	0,26	1,70
13—14	1,40	0,30	1,70
15—16	1,15	0,13	1,28
17—18	0,88	0,14	1,02
19—20	1,32	0,24	1,56

Из приведенных данных видно, что наиболее интенсивное выделение ниобия с мочой и калом происходит в первую неделю после внутривенного введения, затем интенсивность выделения плавно падает. В течение 20 дней с мочой выводится около 23, а с калом — около 10%.

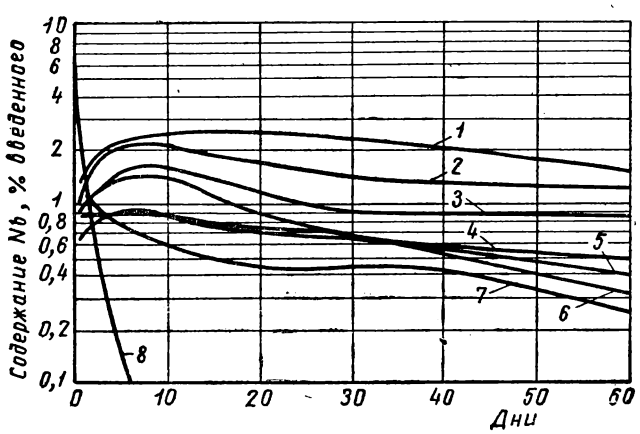

Рис. 1. Концентрация радиоактивности в 1 *г* органа после внутривенного введения ниобия-95.

1 — селезенка; *2* — почки; *3* — лимфатические узлы; *4* — слюнная железа *5* — надпочечник; *6* — печень; *7* — легкие; *8* — кровь.

Введенный внутривенно излучатель может попадать в желудочно-кишечный тракт и вслед за тем выделяться с калом двумя путями: гематогенным, т. е. резорбцией из крови в полость тракта, и секреторным, т. е. из слюнных желез, поджелудочной железы и печени. Для выяснения вопроса, которым из этих путей попадает излучатель в желудочно-кишечный тракт, в каждом отдельном случае требуется постановка специальных опытов. Косвенные указания может дать определение радиоактивности отдельных частей желудочно-кишечного тракта. В настоящих опытах мы не ставили себе целью выяснение данного вопроса, но из кривых радиоактивности

печени, слюнных желез, а также крови (см. рис. 1), с одной стороны, и выделения радиоактивности с калом — с другой, можно сделать некоторые выводы. Прежде всего наблюдается соответствие между содержанием радиоактивности в крови и в кале: выделение большего количества ниобия с калом в первые 3—4 дня соответствует высокой начальной радиоактивности крови. В это же время в печени и слюнных железах происходит накопление ниобия (см. рис. 1) и, хотя это совсем не исключает одновременного выделения его из органа в желудочно-кишечный тракт, следовало бы ожидать, что при дальнейшем уменьшении содержания излучателя в этих

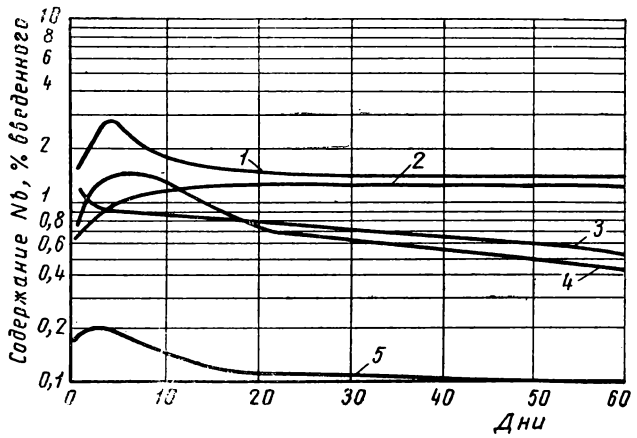

Рис. 2. Концентрация радиоактивности в 1 *г* органа после внутривенного введения ниобия-95.

1 — эпифиз; *2* — диафиз; *3* — яичники; *4* — костный мозг; *5* — мышцы.

органах, начиная с 6—7-го дня, поступивший из них ниобий повысит радиоактивность кала, чего мы в данном случае не наблюдаем: уже начиная с 5—6-го дня радиоактивность кала резко снижается. Если же предположить, что это понижение кривой радиоактивности печени и слюнных желез происходит за счет выделения ниобия в кровь, то вопрос о возможности

Таблица 4

Содержание (1) и концентрация (2) ниобия в тканях крысы в разные сроки после подкожного введения, % введенного

(в каждой группе по 3—4 крысы)

Ткань	2 дня		8 дней		16 дней		32 дня		48 дней	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Кровь	9,20	0,76	1,33	0,11	0,36	0,03	—	—	0,32	0,03
Печень	8,00	0,97	6,27	0,76	5,12	0,62	3,63	0,44	2,23	0,27
Селезенка	1,76	1,41	1,52	1,22	2,98	2,38	5,03	4,02	4,15	3,32
Надпочечники	—	0,67	—	0,96	—	0,64	—	0,72	—	0,88
Почки	2,40	1,60	3,76	2,51	2,20	1,47	1,86	1,24	3,93	2,62
Яичники	—	0,91	—	0,94	—	0,55	—	0,49	—	0,80
Легкие	0,92	0,84	0,61	0,55	0,47	0,42	0,41	0,37	0,37	0,34
Слюнные железы	—	0,64	—	0,84	—	0,69	—	0,60	—	0,62
Лимфатические узлы	—	1,14	—	1,23	—	0,94	—	0,88	—	0,79
Щитовидная железа	—	0,90	—	0,56	—	0,51	—	0,45	—	0,63
Мышца	—	0,22	—	0,17	—	0,12	—	0,07	—	0,12
Эпифиз	—	1,84	—	1,80	—	1,37	—	0,72	—	1,65
Диафиз	—	0,95	—	1,34	—	0,94	—	0,93	—	2,06
Костный мозг	—	0,87	—	0,88	—	1,23	—	0,58	—	1,13

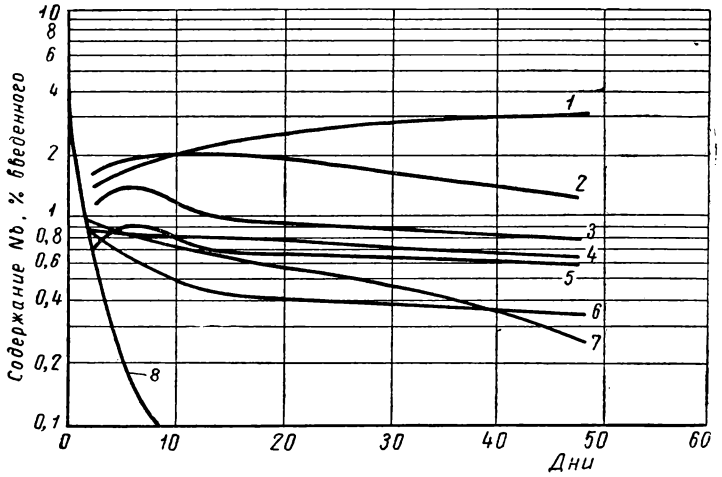

Рис. 3. Концентрация радиоактивности в 1 *г* органа после подкожного введения ниобия-95.

1 — селезенка; *2* — почки; *3* — лимфатические узлы; *4* — надпочечник; *5* — слюнная железа; *6* — легкие; *7* — печень; *8* — кровь.

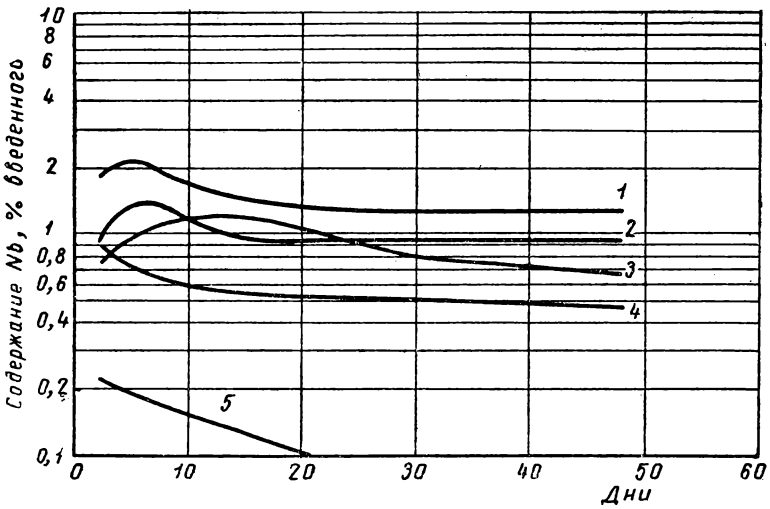

Рис. 4. Концентрация радиоактивности в 1 *г* органа после подкожного введения ниобия-95.

1 — эпифиз; *2* — диафиз; *3* — костный мозг; *4* — яичники; *5* — мышцы.

наличия двух путей поступления ниобия в желудочно-кишечный тракт после внутривенного введения отпадает сам собой. Эти рассуждения приводят нас к выводу, что наиболее вероятно в данном случае поступление ниобия в желудочно-кишечный тракт непосредственно из крови, путем резорбции из кровеносных капилляров через стенку кишечника. Однако вполне возможно, что оба указанных механизма имеют место, причем роль каждого из них, вероятно, меняется во времени.

После подкожного введения (табл. 4, рис. 3, 4), ниобий чрезвычайно быстро всасывается. Уже через 10 *мин* в кровь поступает около 20% инъецированной радиоактивности, а через 1,5 *ч* концентрация ниобия в крови одинакова с таковой при внутривенном введении. В дальнейшем обе кривые, выражающие радиоактивность крови во времени после внутривенной и подкожной инъекции ниобия, сливаются. Это обстоятельство, кажется нам, говорит в пользу того, что всосавшийся из подкожной клетчатки ниобий ведет себя в крови подобно внутривенно введенному, т. е., по всей вероятности, находится в таком же физико-химическом состоянии. Этим, по-видимому, обусловлено примерно идентичное его распределение по органам в обоих случаях. В общем, как видно из табл. 1, 2 и 4, а также из рис. 1—4, поведение ниобия после внутривенной и подкожной инъекции одинаково.

Таблица 5

Содержание ниобия в органах, тканях и выделениях крыс (№ 4—9) через 4 дня после перорального введения, % введенного

Орган, ткань	4	5	6	7	8	9
Кровь	0	0	0	0	0	0
Печень	0	0,040	0	0,012	0,030	0,020
Селезенка	0	0,002	0	0	0,010	0,004
Почки	0	0,009	0	0,008	0,013	0,009
Легкие	0	0,100	0	0,003	0,003	0,006
Мышцы	0	0	0	0	0	0
Эпифиз, 1 *г*	0,005	0,006	0	0,005	0,006	0,004
Диафиз, 1 *г*	0,005	0,003	0	0,005	0,005	0,002
Тушка (весь остаток крысы)	0,060	0,420	0,250	0,082	0,240	0,140
Моча	0	0,001	0	0	0	0
Кал	97,000	69,000	85,000	96,500	94,700	73,000
Обмывка клетки	2,150	2,980	3,500	3,200	4,050	7,300
Итого	99,210	72,552	88,750	99,800	99,040	80,480

Данные перорального введения (табл. 5) показывают, что в течение первых 4 дней практически весь ниобий выделяется с калом, а резорбция его не превышает 0,2—0,3%. Несколько более высокая резорбция у крысы № 5 объясняется попаданием части введенного раствора в трахею, на что указывает повышенная радиоактивность легких.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось поведение ниобия-95 в организме крысы после внутривенного, подкожного и перорального введений в количествах от 110 до 330 *мккюри* на крысу; эти количества были выбраны с целью установить распределение по органам заведомо токсических дозировок радиониобия.

2. Введенный внутривенно ниобий распределяется более или менее

равномерно. Наибольшие концентрации его наблюдаются в селезенке, костях, почках и печени; в остальных органах концентрации в 1,5—2 раза ниже.

3. Подкожно введенный ниобий очень быстро резорбируется, и распределение его по органам ничем не отличается от такового при внутривенном введении.

4. Биологический полупериод для печени и костного мозга — около 3 недель, для селезенки и лимфатических узлов — более 64 дней, а из костной ткани ниобий практически не выделяется (во всяком случае, в течение настоящего опыта).

5. Попадающий в кровь ниобий очень быстро сорбируется белками плазмы: 92% — альбумином и 0,5% — глобулином.

6. При пероральном введении всасывается около 0,2—0,3% ниобия, остальное количество выводится с калом.

7. Внутривенно введенный ниобий поступает в кишечник в основном гематогенным путем, а не из печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Влияние дозы излучения, образуемой инкорпорированным излучателем на его поведение в организме. — Бюлл. Уральского отд. МОИП, 1958, вып. 1, 31.
2. J. G. Hamilton. Metabolism of fission products and heaviest elements. — Radiology, 1947, vol. 49, 325,

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Д. И. СЕМЕНОВ

ПОВЕДЕНИЕ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ НЕРАЗДЕЛЕННОГО РАСТВОРА ПРОДУКТОВ РАСЩЕПЛЕНИЯ УРАНА

ВВЕДЕНИЕ

В литературе отсутствуют данные как по поведению в организме неразделенной смеси излучателей, так и по ее токсикологии. Литературные данные по поведению и токсичности отдельных радиоизотопов, а также данные Блюма [3] по токсичности искусственной смеси высокоочищенных излучателей не позволяют делать вывод о поведении и токсичности естественной смеси этих продуктов, тем более, что естественный неразделенный раствор бета-излучателей содержит, помимо радиоизотопов, значительные примеси балласта, *г/л*:

	г/л		*г/л*
$NaNO_3$	40	$Fe(NO_3)_3$	0,4
CH_3COONa	67	$VO_2(NO_3)_2$	1,0
CH_3COOH	37	$Pu(NO_3)_4$	0,08
$Na_2Cr_2O_7$	3,6	Ce, Sr, La, Y, Nb, Ru	0,02

Практически важно знать поведение неразделенной смеси продуктов расщепления урана при различных путях попадания в организм. Это заставило нас провести исследования по распределению и выделению этой смеси при внутривенном и пероральном введении, а также по влиянию дозы излучения, создаваемой в организме, на поведение смеси. Так как одной

Таблица 1

Радиоактивный состав «свежего» (3-месячного) и «выдержанного» (2,5-годичного) неразделенного раствора осколков урана, %

Состав	Период полураспада	Свежий	Выдержанный	Состав	Период полураспада	Свежий	Выдержанный
Sr^{89}	55 д	11,5	0,1	Cs^{137}	37 г	0,1	8,5
Sr^{90}—Y^{90}	25 г	0,15	10,0	Ba^{140}—La^{140}	12,7 д	10,0	0
Y^{91}	57 д	14,0	0,25	Ce^{144}—Pr^{144}	275 д	4,0	51,0
Zr^{95}	65 д	14,5	0,75	Pr^{143}	13,5 д	12,0	0
Nb^{95}	37 д	10,5	1,2	Nd^{147}	11 д	4,0	0
Ru^{103}	45 д	10,0	0	Pm^{147}	3,7 г	0,4	20,0*
Ru^{106}—Rh^{106}	290 д	0,3	6,1	Eu^{155}	1,7 г	0,05	2,0

* Pm^{147} обладает очень мягким бета-излучением (0,2 *Мэв.*) и не регистрируется алюминиевым счетчиком типа АС-1.

из задач данных исследований являлось сравнение поведения в организме отдельных радиоизотопов при совместном их введении с имеющимися данными по поведению изолированно введенных радиоизотопов, нам пришлось использовать «выдержанный» (2,5-годичный) производственный раствор осколков урана (0,6 *мкюри* на 1 *мл* раствора), который, в отличие от «свежего» раствора (табл. 1), содержит в основном лишь небольшое число долгоживущих радиоизотопов (цезий-137, стронций-90 — иттрий-90, церий-144—празеодим-144, рутений-106—родий-106), отличающихся при этом по энергии излучения вполне достаточно для того, чтобы их можно было отличить радиометрически.

В то же время для выяснения влияния радиоактивной дозы на поведение неразделенного раствора излучателей сильно выдержанный раствор не подходит ввиду того, что относительно высокая концентрация балластных примесей на единицу радиоактивности (вызывающих острую гибель крыс при внутривенном введении свыше 1 *мккюри* на 1 *г* веса тела) ограничивает диапазон доз, которые могут быть инкорпорированы животным. Из этих соображений мы использовали для выяснения влияния лучевой дозы более свежий раствор (около года), содержащий около 33 *мкюри* в 1 *мл*.

МЕТОДИКА

Поведение индикаторных количеств неразделенного раствора изучалось на 41 белой лабораторной крысе. Выдержанный раствор с pH-3 вводился внутривенно и перорально по 2,5 *мккюри* на крысу. Часть животных (3 — с внутривенно и 5 — с перорально введенным раствором) содержали в обменных клетках для определения выделения неразделенной смеси излучателей с мочой и калом. Крыс умерщвляли в разные сроки и из внутренних органов и тканей (высушенных и растертых в порошок) изготовляли

Таблица 2

Поглощение излучения отдельных радиоизотопов и выдержанного неразделенного раствора осколков урана алюминиевыми фольгами различной толщины, %

Толщина фольги, *мг/см²*	Cs^{137}	Sr^{90}—Y^{90}	Ce^{144}—Pr^{144}	Ru^{106}—Rh^{106}	Выдержанный неразделенный раствор
0 (30 *мг/см²* стенки счетной трубки)	0,0	0	0,0	0,0	0,0
110	79,0	43	22,3	17,6	32,5
205	94,5	62	40,5	33,0	51,4
280	96,3	74	53,0	45,5	63,5

образцы на алюминиевых тарелочках для просчета содержащейся в них радиоактивности под счетной алюминиевой трубкой с толщиной стенки в 30 *мг* на 1 *см²*. Кроме того, были изготовлены образцы чистых цезия-137, стронция-90— иттрия-90, церия-144 — празеодима-144, рутения-106 — родия-106, определяли поглощение их излучения алюминиевыми фольгами в 110, 205 и 280 *мг* на 1 *см²*, расположенными между образцом и счетной трубкой. На основании полученных из этого предварительного опыта данных (табл. 2) были составлены таблицы поглощения указанными фольгами -изл учения смеси, содержащей от 0 до 100% каждого излучателя. Со-

Таблица 3

Содержание осколков урана в тканях крыс в разные сроки после внутривенного введения, % введенного

(в каждой группе по 3 крысы, на 128-й день — 6 крыс)

Время после введения, дни	Вес крыс, *г*	Печень	Селезенка	Почки	Мышцы	Скелет	Тушка *
2	140±10,6	21,30±2,33	0,35±0,113	2,44±0,676	4,77±0,875	30,0±0,93	27,8 ±4,62
8	156±1,52	17,40±2,22	0,19±0,028	1,41±0,150	3,90±0,030	27,6±0,58	17,95±1,61
16	149±6,05	8,20±2,03	0,12±0,0001	0,78±0,120	2,29±0,268	25,6±0,151	15,9 ±0,465
32	143±7,21	2,17±0,485	0,14±0,0001	0,74±0,17	2,54±0,185	25,8±0,987	10,2 ±0,806
45	154±7,90	1,49±0,215	0,14±0,0295	0,53±0,044	0,57±0,107	26,8±2,20	4,67±1,74
64	153±0,91	1,09±0,305	0,10±0,0001	0,59±0,098	0,93±0,33	24,6±1,10	5,22±0,467
75	144±5,78	0,72±0,125	0,09±0,136	0,35±0,077	—	22,6±0,456	5,18±1,35
128	146±3,57	0,46±0,059	0,08±0,0001	0,39±0,0475	0,20±0,022	20,8±1,06	3,81±0,49

* Включает все мягкие ткани вместе со шкуркой за исключением указанных в таблице органов.

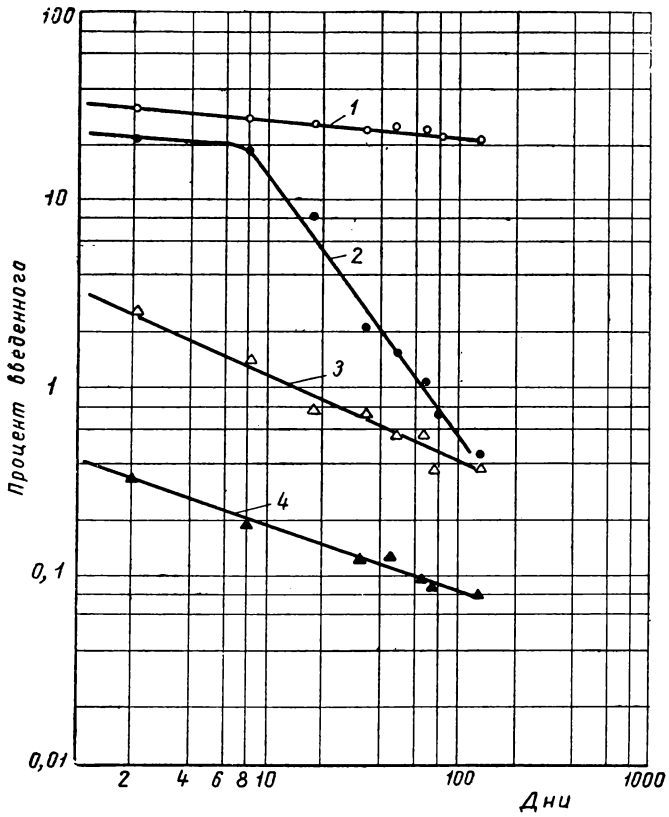

Рис. 1. Содержание неразделенного раствора в тканях во времени (полный логарифмический масштаб).
1 — скелет; *2* — печень; *3* — почки; *4* — селезенка.

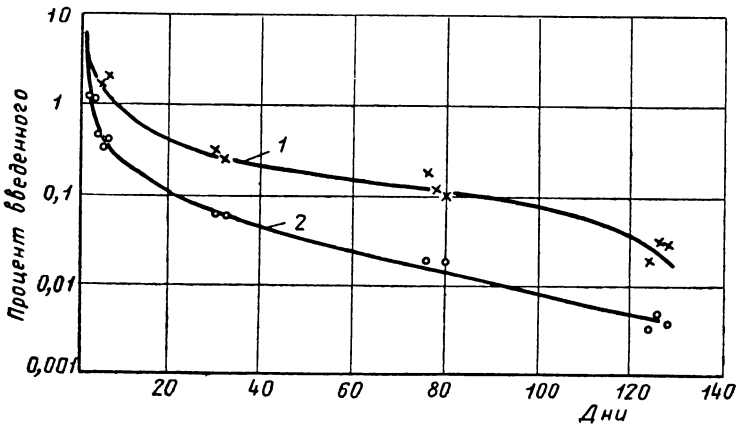

Рис. 2. Интенсивность выделения неразделенного раствора с мочой и калом крыс.
1 — кал; *2* — моча.

гласно этим таблицам, вводимый крысам раствор (с процентами поглощения, указанными в табл. 2) содержал 5% цезия-137, 35% стронция-90 — иттрия-90, 55% церия-144 — празеодима-144 и 5% рутения-106 — родия-106, что хорошо соответствует указанному в табл. 1 составу выдержанного неразделенного раствора осколков урана. Такие же измерения с фольгами были проведены и с образцами органов, тканей и выделений крыс.

Влияние лучевой дозы (а вместе с тем и дозы балластных примесей) изучалось на 32 молодых (месячных) и старых (10-месячных) белых лабораторных крысах-самцах. Растворы относительно свежей (возраста около года, с концентрацией радиоактивности в 33 *мккюри* на 1 *мл*) неразделенной смеси бета-излучателей вводили как внутривенно, так и перорально в двух концентрациях (2,5 и 500 *мккюри* на крысу). После умерщвления крыс органы обрабатывались как указано выше и изготовленные образцы просчитывали под алюминиевой счетной трубкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Данные по внутривенному введению выдержанного неразделенного раствора осколков урана сведены в табл. 3 и 4 и на рис. 1—3.

Как видно из приводимых величин, основная доля осколков урана откладывается в скелете и печени; в почках и, особенно, в селезенке содержание их значительно меньше, а в мышцах задерживается около 5% введенного количества. Отложившиеся в скелете 30% введенных осколков урана выделяются очень медленно: экстраполяция кривой радиоактивности скелета во времени в полном логарифмическом масштабе (см. рис. 1) дает срок полувыделения, равный примерно 6000 дням, тогда как экстраполяция той же кривой в полулогарифмическом масштабе дает величину примерно в 280 дней. К этому расхождению в сроках «биологического полупериода» мы еще вернемся при обсуждении результатов. Поступившие в мягкие ткани осколки урана (около 52% введенного количества) выделяются значительно быстрее, в особенности из печени, для которой «биологический полупериод» выделения осколков равен примерно двум неделям. Выделение радиоактивности из организма с мочой и калом в первый день одинаково, но в дальнейшем выделение с калом в 6—7 раз выше (см. табл. 4 и рис. 2). Всего в течение опыта (128 дней) из организма крыс экскретируется около 75% введенного количества осколков урана (см. рис. 3).

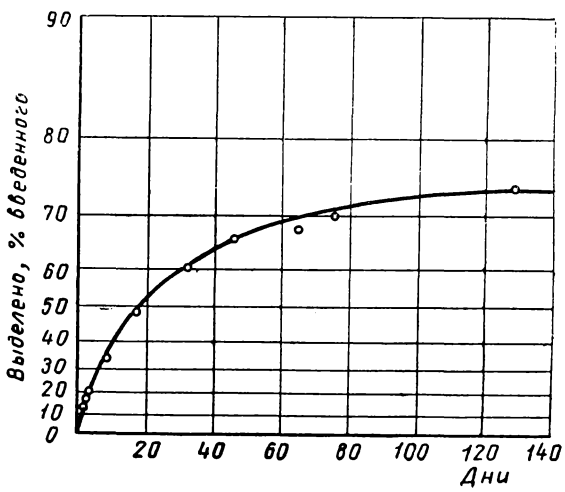

Рис. 3. Кумулятивное выделение неразделенного раствора из организма крысы.

Данные по пероральному введению показывают, что основная доля неразделенной смеси осколков урана (около 90%) выделяется в первые же дни

с калом; с мочой выводится лишь 2,5% в течение первых 4 суток (средние от 5 крыс):

Время после введения, дни	Моча	Кал
1	1,33±0,117	83,80±8,25
2	0,53±0,048	6,86±1,92
3	0,45±0,087	1,92±0,76
4	0,25±0,065	0,48±0,16

Около 9% остается к этому сроку в органах крысы. Основная доля резорбировавшейся смеси осколков урана откладывается в скелете и мышцах, в то время как в печени, селезенке и почках содержание ее на 1 и 2 порядка величин ниже (табл. 5).

Как было указано во введении, проводилась также радиометрическая идентификация отдельных излучателей неразделенной смеси осколков урана в образцах органов, тканей и выделений крыс. Правда, примененным способом зачастую очень трудно не только количественно учесть, но и обнаружить присутствие малых (до 5—10% от смеси) количеств того или иного излучателя в образце. Поэтому приводимые ниже данные должны рассматриваться лишь как ориентировочные и не претендующие на значительную точность. Все же из них ясно видна общая картина, позволяющая сделать определенные выводы о поведении в организме отдельных радиоизотопов при совместной их инкорпорации в виде неразделенной смеси осколков урана. Для краткости приведем лишь некоторые из измерений (табл. 6 и 7).

Таблица 4

Содержание осколков урана в моче и кале крыс в разные сроки после внутривенного введения, % введенного

(в каждой группе по 3 крысы)

Время после введения, дни	Моча	Кал
1	7,20±0,680	6,50±0,468
2	1,20±0,182	2,20±0,213
3	1,15±0,254	1,12±0,141
4	0,44±0,078	1,60±0,651
5	0,34±0,030	1,77±0,289
6	0,40±0,032	1,98±0,175
29—30	0,123±0,024	0,58±0,038
31—32	0,115±0,0106	0,49±0,023
75—76	0,038±0,011	0,36±0,163
77—78	—	0,24±0,083
79—80	0,036±0,0086	0,21±0,072
123—124	0,007±0,0004	0,04±0,0067
125—126	0,010±0,00115	0,07±0,0058
127—128	0,008±0,00041	0,06±0,007

Представленные данные указывают на следующее.

1. При внутривенном введении неразделенной смеси излучателей печенью захватываются в основном церий (около 35%) и стронций — иттрий (около 6%); в скелете наблюдается обратное соотношение: 14—15% церия и 60% стронция — иттрия; в мышечной ткани содержится в основном цезий (48%) и небольшие количества (5—6%) стронция — иттрия.

2. В то время как из мягких тканей стронций — иттрий и церий выделяются примерно с одинаковой скоростью (ср. 2 и 128 дней в табл. 6) и довольно быстро, из скелета стронций — иттрий выделяются значительно медленнее, а церий вовсе не выделяется.

3. С мочой наиболее интенсивно выводятся рутений, цезий и затем стронций — иттрий, тогда как с калом на первом месте выводится стронций — иттрий, а затем цезий и рутений (см. табл. 7).

4. Совершенно иная картина наблюдается при пероральном введении неразделенной смеси излучателей: в скелете примерно поровну цезия и стронция — иттрия, в мышцах находится лишь цезий, а в печени очень мало стронция — иттрия и почти нет «специфического» для нее церия.

5. Выделение перорально введенного неразделенного раствора, как уже было указано, происходит в основном с калом. Однако это касается не

Таблица 5

Содержание осколков урана в тканях крыс в разные сроки после перорального введения, % введенного

(в каждой группе по 3 крысы; на 4-й день — 4)

Время после введения, дни	Вес крыс, г	Печень	Селезенка	Почки
4	118±1,22	0,170±0,030	0,020±0,0022	0,07+0,0022
16	138±3,51	0,090±0,0122	0,010±0,0	0,020±0,004
32	145±9,22	0,040±0,0058	0,006±0,0009	0,013±0,00115
64	130±1,78	0,012±0,0057	0,0022±0,00065	0,0033±0,0009

Время после введения, дни	Вес крыс, г	Мышцы	Скелет	Тушка
4	118±1,22	2,90±0,075	4,0±0,44	2,22±0,32
16	138±3,51	1,60+0,174	5,0±1,17	1,15±0,120
32	145±9,22	1,38±0,163	3,7±0,058	1,50±0,32
64	130±1,78	0,40±0,087	4,1±0,532	0,36±0,029

Таблица 6

Содержание отдельных излучателей в тканях крыс после внутривенного введения неразделенной смеси осколков урана, % от содержания каждого излучателя в неразделенной смеси осколков урана

Излучатель	Время после введения, дни	Печень	Почки	Мышцы	Скелет
Цезий-137 . .	2	0 (0,35)	0 (0,8)	48 (58)	0 (8,0)
	128	0	0	0	0
Стронций-90 — иттрий-90 . .	2	6 (0,35)	2,1 (0,08)	5,5 (0)	60 (10,3)
	128	0,13	0,4	0	35,7
Церий-144 — празеодим-144	2	35 (0,06)	3,1 (0)	0,9 (0)	14 (0)
	128	0,7	0,3	0	15,1
Рутений-106 — родий-106 . .	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	128	0	0	0	0

Примечание. В скобках — содержание отдельных излучателей на 4-й день после перорального введения.

Таблица 7

Содержание отдельных излучателей в моче и кале крыс в разные сроки после внутривенного (в скобках — после перорального) введения неразделенной смеси осколков урана, % от содержания каждого излучателя в неразделенной смеси осколков урана

Излучатель	Моча				Кал			
	1 день	2 дня	3 дня	4 дня	1 день	2 дня	3 дня	4 дня
Цезий-137	14,4	4,8	2,8	0,9	6,0	4,5	2,2	—
	(13,3)	(7,4)	(6,0)	(3,0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Стронций-90 — иттрий-90 . . .	8,3	1,8	2,0	1,0	11,0	3,8	1,3	—
	(1,5)	(0,3)	(0,3)	(0,3)	(72,0)	(6,0)	(3,0)	(1,0)
Церий-144 — празеодим-144 . .	2,5	0,2	0,1	0,05	3,5	1,2	0,8	—
	(0)	(0)	(0)	(0)	(91,0)	(8,0)	(1,0)	(0,2)
Рутений-106 — родий-106 . . .	14,4	4,8	2,3	0,9	6,0	4,5	2,2	—
	(0,25)	(0,1)	—	—	(90,0)	(6,5)	(2,0)	—

всех элементов, входящих в состав инкорпорированного раствора. Как видно из табл. 7, с калом выделяются в течение первых суток прежде всего церий и рутений (по 90%), затем — стронций — иттрий (72%); цезий практически отсутствует в кале. Зато с мочой он выделяется столь же интенсивно, как и при внутривенном введении. Наоборот, стронций — иттрий, выделяющиеся при внутривенном введении в значительных количествах с мочой, при пероральном введении дают сравнительно низкие цифры (1,5%); примерно в таком же положении оказывается и рутений.

Таблица 8

Содержание неразделенной смеси осколков урана в тканях молодых и старых крыс через 2 и 7 дней после внутривенного введения в индикаторных или токсических дозах, % введенного

(в каждой группе по 2 крысы)

Ткань	2 дня				7 дней			
	Молодые		Старые		Молодые		Старые	
	Доза, *мккюри*							
	2,5	500	2,5	500	2,5	500	2,5	500
Печень	30,8	25,2	35,3	30,9	22,1	20,1	24,4	25,0
Селезенка	0,46	0,27	0,45	0,20	0,40	0,27	0,39	0,39
Почки	1,68	2,03	3,30	2,36	1,02	1,17	2,60	3,90
Мышцы	4,61	0,50	3,40	1,55	1,97	1,20	6,03	1,90
Бедренная кость	2,58	2,82	1,79	1,12	2,32	2,92	1,52	1,40

Описанные выше опыты по поведению неразделенной смеси осколков урана проводились с индикаторными в отношении радиоактивности количествами (2,5 *мккюри* на крысу). Значение лучевой дозы [1], а также возможное влияние балластных примесей на характер поведения радиоизотопов в организме требуют специального выяснения, так как это крайне важно с токсикологической точки зрения. Результаты опытов, в которых изучалось поведение индикаторных (2,5 *мккюри* на крысу) и токсических (500 *мккюри* на крысу) доз свежего неразделенного раствора бета-излучателей (табл. 8 и 9), указывают на некоторые различия, из которых мы остановимся лишь на тех, что оказались статистически достоверными при дисперсионном анализе полученных результатов.

Таблица 9

Содержание неразделенной смеси осколков урана в тканях молодых и старых крыс на 4-й день после перорального введения в индикаторных или токсических дозах, % введенного

(в каждой группе по 4 крысы)

Ткань	Молодые		Старые	
	Доза, *мккюри*			
	2,5	500	2,5	500
Печень	0,08	0,03	0,085	0,04
Селезенка	0,012	0,004	0,007	0,002
Почки	0,029	0,023	0,033	0,016
Мышцы	1,40	0,09	0,65	0,084
Скелет	5,07	2,27	3,28	2,08

При внутривенном введении раствора токсические дозы дают меньшее накопление в печени (P=0,045), селезенке (P=0,0035) и мышцах (P=0,0002) и медленнее выделяются из печени (P=0,055; взаимосвязь I порядка: время — доза), в то время как в селезенке наблюдается даже некоторое накопление токсических доз во времени (P=0,055; взаимосвязь I порядка: время — доза) по сравнению с уменьшением во времени индикаторных доз.

Существенную роль играет также и возраст животных: в печени, почках

и мышцах молодых крыс накапливается меньше осколков урана ($P = 0{,}007$; 0,001; 0,005, соответственно) и они быстрее выделяются из почек ($P = 0{,}04$; взаимосвязь: время — возраст) и из мышц ($P=0{,}0035$; взаимосвязь: время возраст); в скелете молодых крыс откладывается большее количество осколков урана ($P = 0{,}0015$), нежели у старых животных. Имеют место также взаимосвязи более высокого порядка: при токсических дозах у старых крыс наблюдается нарастание содержания радиоактивности в почках во времени ($P = 0{,}035$; взаимосвязь II порядка: время — доза — возраст), с увеличением дозы в скелете у старых крыс понижается содержание радиоактивности, у молодых — повышается ($P = 0{,}05$).

При пероральном введении раствора (см. табл. 9) токсические дозы относительно накапливаются в значительно меньшей степени в почках ($P = 0{,}002$), печени ($P = 0{,}0003$), селезенке ($P = 0{,}0015$), скелете ($P = 0{,}0045$) и, особенно, в мышцах (в 8—15 раз; $P = 0{,}0002$). Возраст животных также резко сказывается на поведении неразделенного раствора при пероральном введении: наблюдается большее накопление излучателей в скелете, мышцах и селезенке молодых животных, причем у них же более ясно выражено относительное снижение отложения при переходе к токсическим дозам. Так, если у старых животных токсические дозы дают в мышцах в 8 раз относительно меньшее накопление, то у молодых животных эта разница достигает 15-кратного размера ($P = 0{,}019$; взаимосвязь I порядка: доза — возраст).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные по поведению неразделенного раствора осколков урана в организме показывают, что в целом эта смесь излучателей всасывается из желудочно-кишечного тракта в довольно значительной степени — примерно около 11%, если к найденным в крысе к 4-му дню 9% радиоактивности прибавить 2,5%, выделенные с мочой. При этом (см. табл. 6, 7) в наибольшей степени всасывается цезий (практически на 100%), в наименьшей — стронций — иттрий (13,1% во внутренних органах и моче[1]), а рутений и церий — лишь в долях процентов. Такое поведение отдельных излучателей, введенных в виде неразделенного производственного раствора, полностью совпадает с их поведением при изолированном введении [2]. Следует особо подчеркнуть, что даже наличие балластных примесей (1/240 000 от указанного на стр. 13 на крысу) не искажает характера поведения этих излучателей при пероральном введении.

Данные по внутривенному введению неразделенного раствора также свидетельствуют о том, что отдельные изотопы этой смеси ведут себя вполне тождественно с изолированно введенными [2]. Особенно показательно в этом отношении (см. табл. 6) столь же высокое, как обычно, накопление стронция — иттрия в скелете, а церия в печени, и столь же быстрое выделение (ср. через 2 и 128 дней в табл. 6) этих излучателей из мягких органов; столь же медленное выделение стронция — иттрия из скелета и практически отсутствующая мобилизация из него церия; наконец, очень показательно также полное совпадение величин выделения отдельных изотопов смеси с мочой и калом (см. табл. 7) с величинами их выделения при изолированном введении [2].

Здесь хотелось бы кратко коснуться некоторых данных табл. 6, могущих вызвать законное недоумение: отсутствия пары рутений — родий в органах, а также внутривенно введенного цезия в скелете при наличии 8% его после пероральной аппликации. Как уже было указано выше, при-

[1] Если учесть, что иттрий практически не всасывается из кишечника, то резорбция другого члена пары — стронция — будет фактически вдвое большей ($13{,}1 \times 2 = 26{,}2\%$).

мененным нами методом радиометрической идентификации радиоизотопов трудно обнаружить тот или иной излучатель, если он составляет не более 10% общего содержания радиоактивности в данном образце ткани или выделений. Ввиду того, что рутений и цезий в растворе составляли всего по 5%, их можно было идентифицировать лишь в образцах тех органов и тканей, где они накапливались в значительной степени и, благодаря этому, заметно влияли на коэффициенты поглощения радиоактивного излучения фольгами. Вполне понятно поэтому, что равномерно распределяющийся рутений маскировался другими излучателями в тех тканях, в которых содержание их было значительно выше. Таково же положение и с цезием, за исключением мышечной ткани, где этот элемент откладывается селективно при незначительных концентрациях других излучателей. При пероральной аппликации, ввиду незначительного всасывания церия и рутения и лишь частичной резорбции стронция из кишечника, относительное содержание цезия во всосавшейся доле раствора резко возрастает, а потому его удается идентифицировать в скелете (8%) и даже в других органах. Подобно этому относительно высокое выделение цезия и рутения из организма дает возможность идентифицировать их в моче и кале.

Возвращаясь к данным по поведению неразделенного раствора при внутривенном введении, следует отметить упомянутое расхождение в сроках полувыделения смеси излучателей из скелета при экстраполяции кривых выделения, вычерченных в полу- и полном логарифмическом масштабе. Если кривые выделения смеси осколков урана из мягких органов, например, из печени, удовлетворительно выпрямляются лишь в полном логарифмическом масштабе (P остаточной дисперсии больше 0,2, тогда как при полулогарифмическом масштабе: «логарифм содержания — время» P остаточной дисперсии меньше 0,001), то кривые выделения из скелета дают удовлетворительное выпрямление в обоих масштабах (P остаточной дисперсии в обоих случаях больше 0,2). Возможно, это объясняется тем, что входящие в состав неразделенного раствора радиоизотопы выделяются из скелета по разным математическим законам, в основе чего лежат, по-видимому, разные физико-химические и биохимические механизмы; суммарно же такая смесь радиоизотопов выделяется из скелета по некоторой усредненной кривой, которая довольно удовлетворительно выпрямляется как в полном, так и в полулогарифмическом масштабе. Ввиду того, что возможность экстраполяции полученных в эксперименте кривых на более отдаленные (интересующие нас в каком-либо отношении) сроки крайне желательна, нам кажется очень важным проведение долгосрочных опытов (с охватом срока полувыделения) хотя бы с некоторыми излучателями, являющимися типичными представителями различных по динамике мобилизации из скелета групп.

Влияние дозы вводимого раствора, выражающееся в меньшем накоплении в органах и в меньшей резорбции из кишечника токсических количеств, не может быть объяснено лишь с точки зрения лучевой дозы, ввиду наличия в неразделенном растворе значительных балластных примесей (1/66 000 в случае токсических и 1/13 000 000 в случае индикаторных доз от указанного на стр. 13 состава), которые могли повести к нарушению всасывания излучателей из кишечника, а также к поражению внутренних органов. Доля участия химической токсичности, наряду с лучевой дозой, тем более вероятна, что полученные результаты значительно отличаются от ранее нами установленных для индикаторных и токсических количеств радиоиттрия [1], где токсические дозы откладывались в относительно большей степени в печени и селезенке и в относительно меньшей — в скелете и почках.

Возраст животных также заметно влияет на степень отложения и на ско-

рость выделения неразделенной смеси излучателей. Это обстоятельство необходимо иметь в виду при постановке подобных опытов.

ВЫВОДЫ

1. При пероральном поступлении выдержанного неразделенного раствора осколков урана резорбируется около 11% содержащихся в нем излучателей. При этом цезий, составляющий 5% от смеси, всасывается полностью, радиоактивная пара стронций-90 — иттрий-90, составляющая около 35% смеси, всасывается на 26%, а церий и рутений, составляющие, соответственно, 55 и 5% смеси, практически не резорбируются.

2. При внутривенном введении этой смеси основная доля откладывается в скелете (30%) и в печени (21%). При этом в скелете в основном содержится стронций — иттрий и церий, в печени — церий, а в мышцах — почти исключительно цезий.

3. Выделение смеси с мочой и калом происходит довольно быстро, так как к 120-му дню из организма выбывает около 75% инкорпорированной радиоактивности.

4. Из сопоставления полученных данных с результатами опытов по инкорпорации отдельных радиоизотопов следует, что как при внутривенном, так и при пероральном введении неразделенной смеси осколков урана каждый из излучателей ведет себя в организме вполне самостоятельно, независимо от присутствия других излучателей. Даже наличие в растворе балластных примесей порядка 1/200 000 указанных выше количеств не искажает характера поведения отдельных излучателей в организме.

5. Токсические количества неразделенного раствора осколков урана ведут себя несколько отлично от индикаторных, в меньшей степени всасываясь из кишечника и в меньшей степени накапливаясь во внутренних органах.

6. В организме молодых животных осколки урана накапливаются в значительно большей степени и скелете и в меньшей степени — в печени и почках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Влияние дозы излучения, образуемой инкорпорированным излучателем, на его поведение в организме. — Бюлл. Уральского отд. МОИП, вып. 1, 1958, 31.
2. И. П. Трегубенко. О некоторых закономерностях в поведении радиоактивных элементов в животном организме. — Бюлл. Уральского отд. МОИП, 1958, вып. 1, 3.
3. W. Bloom. Histopathology of Irradiation from external and internal sources. N. Y., 1948.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Д. И. СЕМЕНОВ, Н. Д. БОРИСОВА

СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫДЕРЖАННОГО НЕРАЗДЕЛЕННОГО РАСТВОРА ОСКОЛКОВ УРАНА У СОБАК, КРОЛИКОВ, МОРСКИХ СВИНОК И КРЫС

Сравнительные исследования по поведению того или иного радиоизотопа в организме разных классов и видов животных позволяют, с одной стороны, выявить характерные особенности, а с другой — вывести общие закономерности, действительные для широкого круга млекопитающих. Настоящее исследование по поведению в организме разных животных выдержанного неразделенного раствора осколков урана проведены в свое время параллельно с работами других авторов, частично уже опубликованными [1—3]. Ввиду однотипности методики и материала, использованных отдельными авторами, полученные нами результаты могут быть непосредственно сопоставлены с данными по церию [1], рутению [2] и стронцию [3], которые являются основными компонентами выдержанного неразделенного раствора осколков урана.

МЕТОДИКА

Всем животным вводили выдержанный неразделенный раствор осколков урана внутрибрюшинно (табл. 1). Раствор этот в основном содержал: Ce^{144}—Pr^{144} 55—60, Sr^{90}—Y^{90} 25—30, Cs^{137} 5—10, Ru^{106}~5% и значительное количество балластных примесей. Животных умерщвляли (по 2—5 на точку) через разные промежутки времени после введения раствора и в органах определяли содержание радиоактивности на установке Б-1.

Пробы изготовляли следующим способом: свежий орган хорошо растирали и кратную часть его (300—400 *мг*) наносили на алюминиевые тарелочки диаметром в 20 и высотой 3 *мм*. Ровно заполненные таким образом тарелочки помещались в сушильный шкаф на 48 *ч* при температуре 150—160°; при этом вес высушенной пробы колеблется от 70 до 100 *мг*. Для определения содержания радиоактивности в скелете обе бедренные кости прокаливали в муфельной печи при температуре 600°, растирали и из порошка брали навеску в 70—80 *мг*. При проведении обменных опытов кал высушивался при 150—160°, растирался в порошок и из него брали навеску около 100 *мг*. Кратные пробы мочи готовили выпариванием в алюминиевой тарелочке.

При пересчете полученной концентрации радиоактивности на содержание во всех мышцах животного вес их принимался равным 45, а крови — 7,5% веса тела. Расчет содержания излучателей в скелете производился путем умножения радиоактивности, находящейся в бедренной кости, на 20. Имеющийся в нашем распоряжении материал показывает, что у кролика, морской свинки и крысы вес всего скелета незначительно колеблется около

двадцатикратного веса бедренной кости. Как концентрация, так и содержание излучателей в органах и в выделениях животных выражались в процентах введенной активности.

Таблица 1

Характеристика подопытного материала и условий опытов

Вид, порода, пол	Количество животных	Возраст, месяцы	Дневной рацион	Вес, *г*	Инъецированная радиоактивность, *мккюри*	Введенное количество неразавленного раствора осколков урана, *мл*
Собаки, беспородные, самцы и самки	15	Разный	Мясо	250	150	0,23
			Хлеб	280		
			Корнеплоды	300		
			Молоко	240		
			Крупа овсяная	175		
			Соль	10		
			Масло растительное	10		
			Рыбий жир	8		
			Дрожжи	6		
Кролики, шиншилла, самцы и самки	14	8	Хлеб	100	40	0,06
			Корнеплоды	200		
			Овес	80		
			Молоко	4		
			Сено	100		
			Трава	500		
			Рыбий жир	5		
			Дрожжи	4		
			Соль	0,4		
Морские свинки, голландская, самцы и самки	20	4—6	Хлеб	50	8	0,012
			Корнеплоды	130		
			Молоко	5		
			Овсяная крупа	30		
			Сено	75		
			Овес	30		
			Соль	0,5		
			Творог с мукой	50		
			Трава	50		
			Рыбий жир	5		
Крысы белые лабораторные, самки	30	6	Мясо	6	3	0,0045
			Хлеб	7		
			Корнеплоды	3		
			Молоко	8		
			Крупа овсяная	3,5		
			Ячмень (зерно)	10,5		
			Сено	20		
			Трава	6		
			Соль	0,1		
			Рыбий жир	2		
			Дрожжи	2		

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2—9 сведены данные, полученные на разных видах животных. В случае значительных систематических отклонений в некоторых органах, например, в печени и скелете собак (по-видимому, за счет разной породы) величины радиоактивности приводятся раздельно под обозначением «печень I», «печень II», «скелет I», «скелет II» (табл. 2 и 3). Для более наглядного представления о содержании радиоактивности в том или другом органе различных животных и динамике накопления и выделения ее даны рис. 1—5. Обменные опыты были проведены лишь на двух видах животных:

Таблица 2

Концентрация выдержанного неразделенного раствора осколков урана в 100 *г* тканей собаки в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного

(в каждой группе по 2 собаки, на 2-й день — 3 собаки)

Ткань	6 *ч*	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	1,2±0,07	0,21±0,05	0,16±0,028	0,09±0,007	0,02±0,0	0,006±0,0	—
Печень I	3,3±0,0	2,10±0,17	4,70	3,50±1,06	2,30±0,5	2,0±0,42	1,6±0,28
II		4,00	6,60				
Селезенка	2,2±0,07	1,50±0,12	3,20±0,14	1,30±0,07	1,20±0,07	1,0±0,07	0,9±0,07
Почки	1,5±0,03	1,60±0,32	2,10±0,21	1,20±0,07	1,10±0,07	0,9±0,035	0,8±0,035
Корковый слой	1,9±0,07	2,10±0,43	2,60±0,35	1,60±0,07	1,50±0,07	—	—
Мозговой слой	0,9±0,07	0,80±0,06	0,60±0,14	1,00±0,35	0,40±0,092	—	—
Надпочечник	0,5±0,03	0,45±0,10	0,69±0,05	0,56±0,021	0,37±0,007	—	—
Яички	0,40	0,39±0,03	—	0,10	—	—	—
Яичники	1,60	1,40	0,95±0,035	0,66	0,37±0,007	—	—
Панкреас	0,68±0,12	0,32±0,011	0,30±0,007	0,40±0,106	0,27±0,092	0,20±0,057	0,17±0,05
Желудок	0,35±0,01	0,27±0,032	0,40±0,10	0,35±0,057	0,75±0,17	0,31±0,028	0,25±0,042
Кишечник	0,36±0,01	0,21±0,022	0,27±0,04	0,25±0,05	0,14±0,028	0,12±0,021	0,08±0,014
Мышца бедра	0,18±0,01	0,11±0,034	0,10±0,0	0,06±0,003	0,07±0,021	0,03±0,002	0,015±0,001
Сердце (левый желудочек)	0,27±0,02	0,12±0,01	0,17±0,010	0,11±0,0	0,10±0,007	0,07±0,007	0,05±0,007
Сердце (правый желудочек)	0,28+0,01	0,13+0,01	0,19±0,015	0,11±0,0	0,13+0,021	—	—
Сердце (предсердие)	0,38±0,01	0,19±0,02	0,29±0,021	0,16±0,014	0,18±0,021	—	—
Легкие	0,47±0,05	0,23±0,02	0,29±0,057	0,32±0,05	0,13±0,007	0,10±0,003	0,08±0,004
Лимфатические узлы	0,29±0,01	0,50±0,14	0,40±0,071	0,52±0,021	0,28±0,035	—	—
Слюнные железы	0,44±0,01	0,34±0,04	0,60±0,071	0,34±0,042	0,56±0,085	—	—
Щитовидная железа	0,61±0,03	0,40±0,13	0,72±0,127	0,46±0,035	0,32±0,014	—	—
Мозг головной	0,034±0,01	0,025±0,01	0,02±0,003	0,01±0,001	0,006±0,001	—	—
Мозг костный	0,49±0,06	0,18±0,03	0,80±0,141	0,42±0,057	0,30±0,014	—	—
Скелет I	4,4±0,71	4,60±0,40	5,20	4,50±0,35	4,20±0,21	4,0±0,14	3,8±0,28
II		3,10	3,50				
Вес животного, *кг*	6,950±1,160	8,550±1,130	5,850±0,177	6,700±0,710	7,100±0,177	7,450±0,318	6,900±0,354

Таблица 3

Содержание выдержанного неразделенного раствора осколков урана в тканях собаки в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного

Ткань	6 ч	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	6,14±0,680	1,4±0,46	0,70±0,10	0,45±0,007	0,106±0,002	0,056±0,001	—
Печень I	7,86±1,440	5,9±0,23	9,5	8,27±0,93	6,72±0,76	5,61±0,145	4,55±0,064
II		14,1	13,9				
Селезенка	0,35±0,064	0,19±0,060	0,55±0,064	0,18±0,007	0,15±0,035	0,11±0,007	0,105±0,003
Почки	0,61±0,003	0,79±0,24	0,82±0,057	0,55±0,057	0,49±0,042	0,35±0,035	0,29±0,021
Панкреас	0,15±0,028	0,07±0,020	0,06±0,011	0,06±0,007	0,06±0,014	0,05±0,007	0,04±0,010
Желудок	0,24±0,021	0,27±0,060	0,25±0,064	0,26±0,042	0,58±0,127	0,20±0,053	0,16±0,028
Кишечник	1,24±0,190	0,84±0,103	0,76±0,064	0,86±0,24	0,41±0,064	0,38±0,035	0,23±0,021
Мышцы	5,49±0,500	4,08±0,68	2,63±0,075	1,93±0,05	2,2±0,62	0,98±0,021	0,50±0,035
Сердце	0,15±0,021	0,08±0,010	0,08±0,007	0,07±0,0	0,045±0,003	0,03±0,001	0,02±0,002
Легкие	0,37±0,021	0,16±0,006	0,16±0,014	0,19±0,014	0,086±0,002	0,06±0,003	0,05±0,005
Мозг головной	0,02±0,004	0,01±0,002	0,01±0,001	0,007±0,0003	0,004±0,0004	—	—
Скелет I	30,0±0,0	30,6±1,95	31,7	30,6±0,07	30,2±0,57	28,9±0,92	27,1±0,78
II		18,0	22,0				

Примечание. Количество животных в группе и их вес см. табл. 2.

Таблица 4

Концентрация выдержанного неразделенного раствора осколков урана в 100 г тканей кролика в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного
(в каждой группе по 2 кролика)

Ткань	6 ч	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	3,5±0,35	1,1±0,35	0,6±0,11	0,25±0,03	0,13±0,02	0,0	—
Печень	15,5±0,85	10,3±1,48	11,3±1,90	6,0±0,28	4,0±0,14	2,73±0,007	2,01±0,04
Селезенка	10,6±1,34	4,4±0,7	4,9±0,92	2,0±0,07	0,4±0,01	0,36±0,100	0,30±0,10
Почки	13,2±1,06	7,3±1,13	4,3±0,64	2,2±0,07	1,8±0,14	0,55±0,085	0,42±0,07
Надпочечник	2,0±0,0	1,5±0,07	1,1±0,07	0,9±0,07	0,4±0,07	0,17±0,028	0,12±0,02
Гонады	0,7±0,0	0,5±0,07	0,5±0,14	0,1±0,01	0,1±0,01	0,06±0,007	0,05±0,003
Желудок	1,7±0,42	0,64±0,05	0,48±0,11	0,61±0,03	0,31±0,05	0,38±0,057	0,38±0,05
Кишечник	10,3±4,8	3,1±1,27	1,75±0,28	0,72±0,28	0,21±0,05	0,045±0,009	0,040±0,01
Мышца	0,7±0,21	0,15±0,01	0,15±0,0	0,4±0,07	0,2±0,0	0,25±0,035	0,15±0,04
Сердце	1,4±0,07	0,85±0,01	0,87±0,02	0,6±0,11	0,34±0,02	0,24±0,042	0,16±0,02
Легкие	2,2±0,28	1,2±0,09	0,41±0,01	0,29±0,04	0,11±0,01	0,04±0,011	0,02±0,005
Лимфатические узлы	1,3±0,14	0,8±0,07	0,6±0,07	0,25±0,03	0,18±0,01	0,16±0,007	0,13±0,008
Слюнные железы	1,5±0,21	0,8±0,07	0,55±0,03	0,35±0,03	0,25±0,03	0,24±0,057	0,20±0,05
Щитовидная железа	1,8±0,28	1,2±0,03	1,2±0,14	0,7±0,07	0,35±0,03	0,22±0,014	0,14±0,01
Мозг головной	0,15±0,03	0,07±0,01	0,04±0,01	0,07±0,02	0,1±0,02	0,15±0,035	—
Мозг костный	5,0±0,0	3,0±0,7	1,8±0,50	0,9±0,07	0,3±0,07	0,12±0,028	0,05±0,01
Скелет	9,55±0,14	7,4±1,27	7,1±0,21	4,85±0,46	4,8±0,44	4,7±0,210	4,55±0,32
Пол	Самцы		Самец и самка	Самцы	Самки	Самцы	
Вес животного, *г*	2,580±0,085	2,720±0,035	2,325±0,088	2,750±0,050	2,700±0,500	2,665±0,046	2,900±0,069

Таблица 5

Содержание выдержанного неразделенного раствора осколков урана в тканях кролика в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного

Ткань	6 ч	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	6,7+0,46	2,15+0,106	1,12+0,085	0,52+0,082	0,25+0,007	0,0	—
Печень	12,8±1,34	8,4±0,92	6,6±0,28	4,7±0,21	3,2±0,14	2,42±0,057	2,00±0,09
Селезенка	0,12±0,01	0,07±0,003	0,04±0,003	0,022±0,001	0,01±0,0	0,004±0,001	0,002±0,0015
Почки	1,88±0,17	1,25∓0,106	0,71±0,042	0,43±0,014	0,25±0,018	0,11±0,018	0,08±0,01
Желудок	0,25±0,07	0,13±0,014	0,11±0,021	0,13±0,014	0,08±0,007	0,09±0,021	0,07±0,02
Кишечник	9,5±4,17	3,22±1,07	1,68±0,33	0,55∓0,176	0,17±0,05	0,053±0,017	0,09±0,012
Мышцы	8,6±1,76	1,63±0,205	1,57±0,057	4,92±0,78	2,43±0,45	2,98±0,37	2,01±0,22
Сердце	0,15±0,03	0,05±0,003	0,05±0,001	0,035±0,003	0,02±0,002	0,014±0,003	0,010±0,002
Легкие	0,23±0,05	0,13±0,021	0,04∓0,003	0,025±0,003	0,01±0,001	0,005±0,002	0,003±0,0005
Скелет	16,5±0,64	13,3±2,33	12,00±0,42	9,4±0,7	8,4±0,28	8,0±0,14	7,6±0,18

Примечание. Количество животных в группе, пол и вес см. табл. 4.

Таблица 6

Концентрация выдержанного неразделенного раствора осколков урана в 100 *г* тканей морской свинки в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного
(в каждой группе по 3 свинки)

Ткань	6 *ч*	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	31±3,75	7,0±1,8	10,0±3,47	2,2±0,32	3,3±0,24	1,7±0,63	—
Печень	65±6,35	74±5,63	74±3,58	42±4,77	31±2,4	13,0±1,56	5,0±1,30
Селезенка	29±1,56	35±12,7	71±8,10	48±5,9	49±8,1	54±10,55	10,0±3,18
Почки	42,0±6,24	37,0±1,1	28,0±0,29	19,0±0,29	8,7±0,43	3,5±0,4	1,6±0,38
Надпочечник	18,0±4,0	9,0±1,5	10,0±0,58	5,2±0,11	5,7±0,29	5,9±0,91	1,9±0,58
Гонады	6,1±1,4	10,0±1,44	2,0±0,17	2,5±0,27	7,0±1,15	3,7±1,33	0,47±0,10
Желудок	15,4±7,45	8,5±2,95	12,0±1,96	4,2±1,36	4,2±1,0	2,8±0,4	2,1±0,16
Кишечник	12,1±1,96	7,3±1,56	8,3±1,1	5,6±1,15	4,4±1,02	1,5±0,32	1,1±0,39
Мышца	2,0±0,26	1,0±0,09	0,8±0,09	0,6±0,06	0,31±0,11	0,5±0,06	0,23±0,04
Сердце	7,6±0,24	4,1±0,49	3,2±0,11	1,9±0,06	1,8±0,06	0,7±0,10	0,6±0,11
Легкие	11,0±0,90	9,0±2,3	6,5±0,29	4,7±0,77	6,8±2,2	2,4±0,59	1,1±0,09
Лимфатические узлы	2,8±0,60	4,0±0,91	3,5±0,29	2,3±0,23	1,6±0,32	0,9±0,23	0,7±0,09
Слюнные железы	5,0±0,58	2,7±0,59	3,0±0,06	2,3±0,35	2,2±0,35	1,1±0,30	0,7±0,12
Щитовидная железа	7,0±0,09	8,0±1,96	5,0±0,58	—	4,0±0,58	3,0±0,58	1,5±0,29
Мозг головной	1,1±0,10	0,3±0,03	0,09±0,0	0,08±0,006	—	0,05±0,006	—
Мозг костный	13,0±0,20	10,0±3,0	20,0±3,47	10,0±0,58	12,0±2,8	6,0±0,4	1,5±0,14
Скелет	58,7±6,93	58,5±0,87	74,0±2,9	41,5±5,02	43,0±1,73	36,1±2,43	32,0±1,0
Пол	Самцы	Самки	Самцы	Самцы	Самки	Самки	Самцы
Вес животного, *г*	515±16,0	545±29	420±3,5	725±19	535±16	645±45	494±35

Таблица 7

Содержание выдержанного неразделенного раствора осколков урана в тканях морской свинки в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного

Ткань	6 ч	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	12,1±1,81	2,88±0,90	3,17±1,12	1,17±0,16	1,30±0,06	0,77±0,26	—
Печень	13,1±0,96	17,1±1,91	14,2±1,27	11,8±1,70	7,0±1,12	3,2±0,16	1,12±0,045
Селезенка	0,32±0,004	0,52±0,147	0,54±0,081	0,75±0,19	0,54±0,066	0,60±0,051	0,11±0,030
Почки	1,8±0,25	1,57±0,029	0,99±0,046	0,85±0,04	0,37±0,003	0,18±0,044	0,082±0,020
Желудок	0,53±0,22	0,36±0,122	0,33±0,052	0,16±0,050	0,18±0,051	0,10±0,003	0,095±0,066
Кишечник	1,84±0,23	1,44±0,25	1,66±0,25	1,18±0,19	0,85±0,19	0,35±0,081	0,16±0,044
Мышцы	4,7±0,50	2,34±0,108	1,51±0,167	1,40±0,12	0,80±0,04	0,71±0,046	0,51±0,098
Сердце	0,13±0,007	0,07±0,012	0,042±0,002	0,040±0,001	0,033±0,002	0,013±0,002	0,013±0,002
Легкие	0,40±0,035	0,36±0,046	0,22±0,003	0,20±0,04	0,22±0,04	0,11±0,011	0,053±0,005
Скелет	14,6±1,83	15,6±0,82	16,0±0,23	13,4±1,02	12,45±0,76	10,1±0,48	8,27±0,59

Примечание. Количество животных в группе, пол и вес см. табл. 6.

Таблица 8

Концентрация выдержанного неразделенного раствора осколков урана в 100 *г* тканей крысы в разные сроки после внутривенного введения, % введенного

(в каждой группе по 5 крыс)

Ткань	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	9,0±1,25	3,3±0,62	2,6±0,71	2,0±0,42	1,5±0,64	1,0±0,19
Печень	119±13,4	78±7,60	79±10,30	62±6,20	30±10,3	19±5,00
Селезенка	32±3,10	26±3,3	28±3,5	15,6±1,79	24±3,5	19,5±3,8
Почки	89±12,8	64±6,2	58±3,2	31±2,2	25±5,2	21±3,3
Надпочечники	19±3,20	13±1,74	11±1,92	8,5±1,23	13±3,8	9±0,5
Гонады	18±2,90	13±1,38	13±3,26	8,4±0,7	11±0,8	12±3,3
Желудок	25±7,30	15±4,47	9±1,92	5,2±0,9	6,1±1,6	3,3±0,28
Кишечник	15±2,00	6,5±0,65	6±0,76	2,8±0,43	3±0,7	2±0,3
Мышца	2,7±0,48	1,1±0,36	1,4±0,12	1,2±0,26	1,3±0,45	0,7±0,07
Сердце	7±0,37	4±0,38	3,2±0,29	2,6±0,43	2,6±0,74	1,8±0,32
Легкие	16±4,20	6±1,0	7±1,57	3,8±0,8	3,1±0,63	1,7±0,17
Лимфатические узлы	11±0,80	7±0,67	6,6±1,28	5,4±0,84	4,6±0,42	3,1±0,46
Слюнные железы	9±0,85	4±0,57	4,3±0,36	3,3±0,59	3,0±0,3	2,1±0,3
Щитовидная железа	11±3,70	11±1,78	9,4±2,04	3,7±1,2	6,0±1,5	5,0±1,0
Мозг костный	23±5,00	13±3,26	10,6±4,0	4,6±0,8	5,0±1,0	4,0±0,7
Скелет (1 *г* золы)	6,0±0,50	4,4±0,76	2,4±0,22	2,2±0,43	2,1±0,24	2,0±0,3
Эпифиз (1 *г* золы)	7,0±0,48	3,8±0,2	2,6±0,23	2,6±0,46	3,2±0,47	2,8±0,4
Метафиз (1 *г* золы)	10,2±1,00	5,0±0,14	3,7±0,4	3,1±0,52	3,8±0,56	3,7±0,24
Диафиз (1 *г* золы)	3,9±0,37	2,0±0,07	1,6±0,12	1,5±0,34	1,7±0,19	1,7±0,12
Вес животного, *г*	224±16	265±33	228±23	242±4,6	217±21	206±29

Таблица 9

Содержание выдержанного неразделенного раствора осколков урана в органах крысы в разные сроки после внутрибрюшинного введения, % введенного

Ткань	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Кровь	1,46±0,130	0,60±0,037	0,46±0,085	0,36±0,077	0,25±0,0110	0,17±0,045
Печень	9,46±0,34	6,80±0,56	6,43±0,58	5,37±0,61	2,70±0,302	1,3±0,177
Селезенка	0,35±0,018	0,25±0,022	0,27±0,050	0,215±0,030	0,21±0,014	0,17±0,025
Почки	1,37±0,118	1,07±0,067	0,98±0,116	0,57±0,025	0,41±0,058	0,29±0,040
Желудок	0,29±0,077	0,14±0,030	0,10±0,022	0,071±0,014	0,050±0,017	0,042±0,013
Мышцы	2,70±0,49	1,47±0,67	1,64±0,139	1,32±0,254	1,11±0,401	0,45±0,271
Сердце	0,05±0,005	0,03±0,001	0,023±0,003	0,025±0,006	0,021±0,003	0,013±0,001
Легкие	0,36±0,082	0,14±0,018	0,14±0,019	0,081±0,023	0,064±0,008	0,030±0,002
Скелет	23,6±1,60	18,6±1,66	15,3±0,22	12,1±1,90	11,2±0,85	9,8±0,56

собаках и морских свинках. Результаты этих опытов сведены в табл. 10 и 11, где даны отдельные величины радиоактивности, выделенной с мочой

Примечание. Количество животных в группе и вес см. табл. 8.

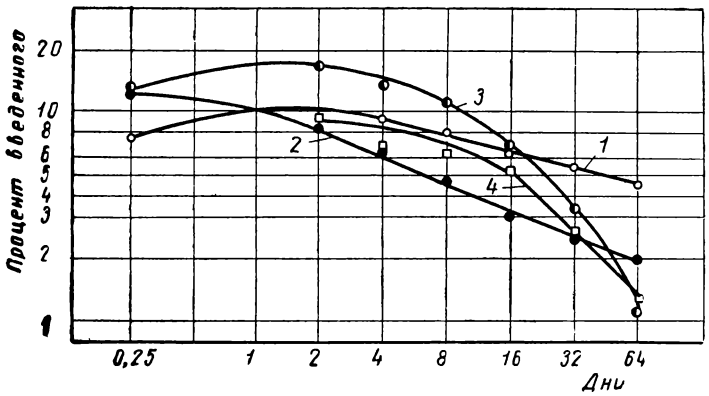

Рис. 1. Содержание неразделенного раствора осколков урана в печени различных животных:

1 — собака; *2* — кролик; *3* — морская свинка; *4* — крыса.

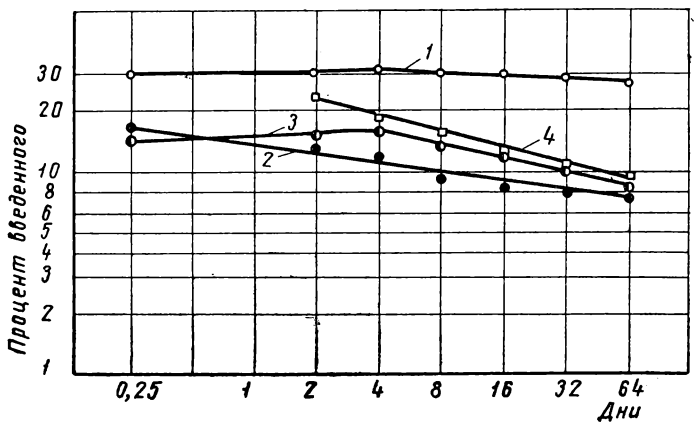

Рис. 2. Содержание неразделенного раствора осколков урана в скелете различных животных:

1 — собака; *2* — кролик; *3* — морская свинка; *4* — крыса.

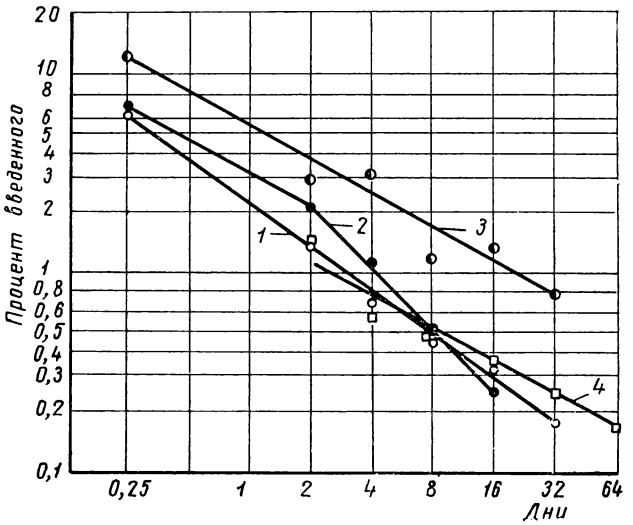

Рис. 3. Содержание неразделенного раствора осколков урана в крови различных животных:
1 — собака; *2* — кролик; *3* — морская свинка; *4* — крыса.

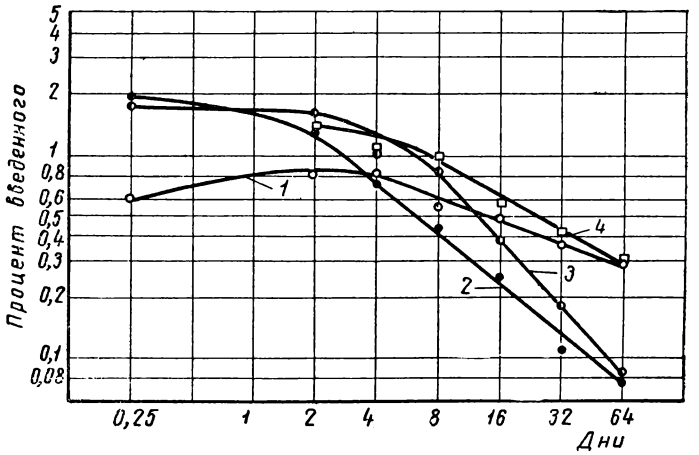

Рис. 4. Содержание неразделенного раствора осколков урана в почках различных животных:
1 — собака; *2* — кролик; *3* — морская свинка; *4* — крыса.

и калом в течение первых 8 дней. Представление (хотя бы приближенное) о скоростях выделения инкорпорированного раствора из организма остальных животных дает табл. 12.

Без большой ошибки можно принять, что скорость снижения этой суммарной радиоактивности дает скорость выделения излучателей из организма с мочой и калом, начиная со второго дня. Против возражения, что подобный расчет выделения их организма может быть искажен медленной резорбцией излучателей из места введения, в результате чего суммарная

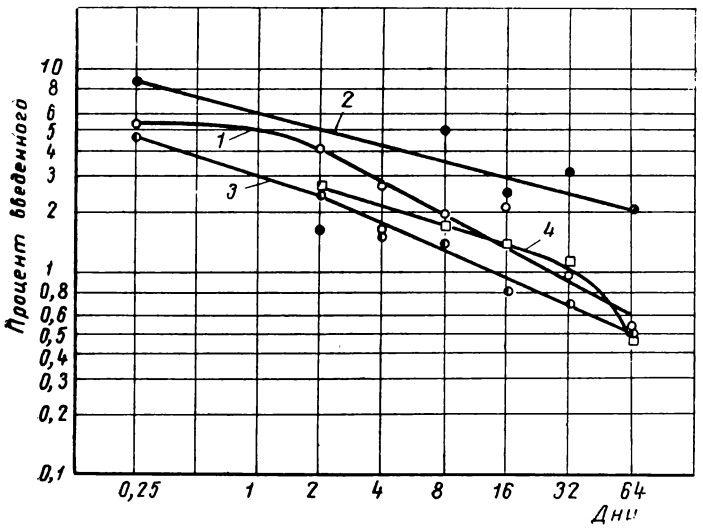

Рис. 5. Содержание неразделенного раствора осколков урана в мышцах различных животных:
1 — собака; *2* — кролик; *3* — морская свинка; *4* — крыса.

радиоактивность органов будет спадать медленней, занижая, таким образом, степень выделения из организма, говорит следующее. Если мы к найденной в органах морской свинки суммарной радиоактивности за каждый данный срок (2-й, 4-й и 8-й дни) прибавим радиоактивность, выделенную за соответствующий срок с мочой и калом, то получим удивительно хорошо совпадающие величины, % введенного:

2-й день	4-й день	8-й день
42,24	38,86	30,91
23,24	27,46	34,42
65,48	66,32	65,33

Это показывает, что следующее за начальной интенсивной резорбцией более медленное всасывание из брюшной полости задержавшихся там излучателей соответственно увеличивает и выделение их из организма. Тогда как в случае резорбции отдельного излучателя такое положение вполне естественно, в нашем конкретном случае с неразделенными растворами это соответствие не обязательно, так как резорбция цезия и стронция происходит быстро и полностью, в то время как церий резорбируется медленно и не полностью.

Таким образом, из данных табл. 12 мы можем судить о скорости выделения смеси излучателей из организма.

Таблица 10

Выделение выдержанного неразделенного раствора осколков урана с мочой и калом собаки, % введенного

Время после введения, дни	Моча	Кал	Количество животных
1	8,87±1,21	1,09±0,257	6
2	0,76±0,155	0,60±0,094	6
3	0,34±0,020	0,55±0,106	5
4	0,29±0,026	0,33±0,094	4
5	0,22±0,0196	0,18±0,0173	3
6	0,21±0,0115	0,19±0,035	3
7	0,25±0,0202	0,29±0,038	3
8	0,13±0,0185	0,19±0,029	3
Итого . .	11,07	3,42	

Таблица 11

Выделение выдержанного неразделенного раствора осколков урана с мочой и калом морской свинки, % введенного

Время после введения, дни	Моча	Кал	Количество животных
1	17,2±1,55	1,73±0,58	3
2	3,64±0,65	0,67±0,75	3
3	1,37±0,256	0,67±0,121	3
4	1,15±0,217	1,03±0,099	3
5	0,43±0,033	1,35±0,104	3
6	0,39±0,038	1,16±0,121	3
7	0,38±0,0115	1,38±0,237	3
8	0,42±0,049	1,45±0,168	3
Итого . .	24,98	9,44	

Таблица 12

Суммарная найденная в тканях животных радиоактивность, % введенного

Животное	Время после введения						
	6 ч	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	64 дня
Собаки . . .	52,60	44,38	47,22	43,42	40,95	36,73	33,05
Кролики . . .	49,73	30,34	23,93	20,73	14,82	13,67	—
Морские свинки	49,52	42,24	38,86	30,91	23,74	16,13	10,41
Крысы . . .	—	39,64	29,13	25,34	20,11	16,03	12,26

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные по распределению и выделению выдержанного неразделенного раствора показывают, что в общем поведение излучателей примерно идентично в организме разных видов животных, несмотря на то обстоятельство, что разным видам вводили различно концентрированный раствор как в отношении радиоактивности, так и в отношении балластных примесей (см. табл. 1). Во всех случаях наблюдается неполная (около 65%) резорбция этого раствора из брюшной полости (места введения). Сопоставление данных настоящего опыта с полученными ранее при внутривенном введении такого же раствора [4] указывает на некоторые существенные различия в распределении его по органам животного (табл. 13).

Таблица 13

Содержание выдержанного неразделенного раствора осколков урана в тканях крысы в разные сроки после внутривенного (а) и внутрибрюшинного (б) введения, % введенного

Ткань	2 дня		8 дней		16 дней		32 дня		64 дня	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
Печень	21,30	9,46	17,40	6,43	8,2	5,37	2,17	2,7	1,09	1,3
Селезенка	0,35	0,35	0,19	0,27	0,12	0,22	0,13	0,21	0,10	0,17
Почки	2,44	1,37	1,41	0,98	0,78	0,57	0,74	0,41	0,59	0,29
Мышцы	4,77	2,70	3,90	1,64	2,29	1,32	2,54	1,11	0,93	0,45
Скелет	30,0	23,6	27,6	15,3	25,6	12,1	25,8	11,2	24,6	9,8

Помимо меньшего содержания раствора в органах при внутрибрюшинном введении, наблюдаются различия в динамике выделения из них смеси излучателей. Например, при внутрибрюшинном введении раствора выделение из скелета идет значительно быстрее, из мышц примерно одинаково, а из печени медленнее, чем при внутривенном введении. Эти различия легко объясняются плохой резорбируемостью церия. Как известно, церий и иттрий не выделяются из скелета, в то время как стронций, а также цезий довольно быстро удаляются из костной ткани. Таким образом, значительно более быстрое падение содержания радиоактивности в скелете во времени при внутрибрюшинном введении определяется относительно меньшим содержанием церия и иттрия вследствие плохой резорбции их из брюшной полости. Одинаковое снижение содержания излучателей в мышцах во времени при обоих способах введения объясняется хорошей резорбируемостью цезия, который, в основном, и откладывается в этой ткани. Наконец, более медленное снижение радиоактивности печени при внутрибрюшинном введении неразделенного раствора можно объяснить относительно меньшим содержанием в ней церия, который обычно быстро выделяется, и превалированием иттрия, выделяющегося более медленно.

Наряду с указанной идентичностью в поведении неразделенного раствора в организме различных видов животных, наблюдаются и некоторые различия, отражающие, по-видимому, специфику данного вида. Различия эти сводятся, в основном, к следующему.

1. Более высокое содержание радиоактивности в скелете собак (см. рис. 2). Является ли это спецификой данного вида животных или же причина лежит в произвольном пересчете с бедренной кости на весь скелет, сказать пока трудно, тем более, что подопытные собаки были разных пород и разного возраста. Мы специально выделили (табл. 2 и 3) в отдельную группу тех собак, содержание радиоактивности в печени и скелете ко-

торых существенно отличалось от остальных и приближалось к таковому других видов животных. Эти внутривидовые, а может быть возрастные, различия представляют существенный интерес, однако, они выходят за рамки данного исследования. Все же нам кажется не вполне приемлемым для всех пород собак пересчет с бедренной кости на весь скелет простым умножением радиоактивности бедренной кости на 20, ввиду весьма значительных различий в пропорциях конечностей у отдельных пород собак.

2. Более медленное выделение излучателей из печени собак с соответственным более низким содержанием радиоактивности в кале, а также в моче. Это наблюдение, по-видимому, характеризует данный вид животных. Существенный интерес представляло бы более детальное изучение вопроса с целью выяснения причин этого явления.

3. Более высокая концентрация излучателей в крови морской свинки с замедленным клиренсом крови (см. рис. 3).

4. Более быстрое выделение радиоактивности с мочой, а также более резкое падение содержания изотопов в почках у морских свинок и кроликов (см. табл. 11 и 12, а также рис. 4) по сравнению с остальными животными (см. табл. 10—12, а также рис. 4).

5. Быстрое достижение максимального содержания излучателей в органах у кролика и более замедленное — у остальных животных (см. рисунки).

6. Интересно отметить, что у одного из кроликов, умерщвленных через 6 *ч* после начала опыта, была обнаружена огромная щитовидная железа (27 *г*); содержание радиоактивности в органах этого кролика не отличалось от его нормального партнера, щитовидная железа которого весила 2 *г*. У одного из кроликов, умерщвленных через двое суток после начала опыта, была обнаружена лишь одна почка, расположенная центрально около позвоночника и весившая 15,7 *г*, в то время как обе почки у другого кролика весили 19,5 *г*; как видно из ошибок к средним величинам (см. табл. 4 и 5), радиоактивность его органов не отличалась существенно от таковой у партнера.

7. Следует отметить различие концентраций не только в разных мышцах (скелетной и сердечной), но и в отдельных частях сердечной мышцы (см. табл. 2): концентрация в сердечной мышце обычно была в 2—3 раза выше, причем наибольшая концентрация наблюдалась в предсердиях. Дифференцированное определение концентраций отдельных излучателей показывает, что в предсердиях отлагается преимущественно церий, а в желудочках — более мягкие компоненты неразделенного раствора.

8. Наконец, сравнение полученных нами кривых с данными других авторов, изучавших поведение отдельных излучателей у разных видов животных, подтверждает высказанное нами ранее положение о независимости поведения отдельных излучателей в организме при совместном их введении в виде неразделенного раствора.

В заключение следует отметить, что внутрибрюшинный способ введения не является предпочтительным в такого рода исследованиях по следующим причинам:

1) при этом способе инкорпорирования вводится дополнительный фактор резорбции, который сам по себе может быть различен у разных видов животных;

2) органы и ткани, соприкасавшиеся с брюшной полостью, будут «загрязнены» радиоактивным раствором, вводимым в эту полость, что значительно может исказить результаты и привести к неправильным выводам.

На основании сказанного выше нам кажется, что для проведения подобного рода исследований наиболее подходящими являются внутривенный

или же легко применимый для любого вида животного внутримышечный способы введения раствора.

ВЫВОДЫ

1. При внутрибрюшинном введении выдержанного неразделенного раствора осколков урана собакам, кроликам, морским свинкам и крысам наблюдается неполное и неравномерное всасывание входящих в его состав компонентов. В то время как цезий, стронций, а до некоторой степени, повидимому, иттрий хорошо резорбируются из брюшной полости, церий всасывается лишь частично. В общем величина резорбции составляет примерно 65—70% введенного количества.

2. Распределение неразделенного раствора по органам существенно не различается у разных видов животных.

3. У собак наблюдается более высокое содержание радиоактивности в скелете и замедленное выделение из печени.

4. Выделение излучателей из организма с мочой и калом наиболее быстро происходит у кроликов, крыс и морских свинок и значительно медленнее у собак.

5. Наблюдаются довольно существенные различия в содержании радиоактивности в основном в печени и скелете у разных пород собак.

6. Отдельные излучатели ведут себя в организме разных животных совершенно независимо друг от друга при инкорпорировании их в виде неразделенного раствора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. И. Москалев, В. Г. Куликова. Распределение церия-144 в организме животных. — Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961, 53.
2. Л. А. Булдаков. Распределение рутения-106 у различных животных. — Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961, 79.
3. Л. Н. Будко. Токсикология и распределение стронция-89 и стронция-90 у разных видов животных. — Рефераты работ, посвященных радиоактивному стронцию. М., Медгиз, 1959. 13.
4. Д. И. Семенов. Поведение в животном организме неразделенного раствора продуктов расщепления урана. Ст. в настоящем сборнике.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

В. С. ПЕРОВ, И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ, А. З. КАЧ, В. Н. СТРЕЛЬЦОВА

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ЗАТРАВКА КРЫС НЕРАЗДЕЛЕННЫМ РАСТВОРОМ ОСКОЛКОВ УРАНА

Одним из наиболее частых путей попадания радиоактивных изотопов в организм в профессиональных условиях являются легкие. Ввиду этого, опыты по ингаляционной затравке лабораторных животных представляют понятный интерес.

Как известно, однако, в опытах такого рода мы встречаемся с целым рядом подчас непреодолимых трудностей методического порядка. Имею-

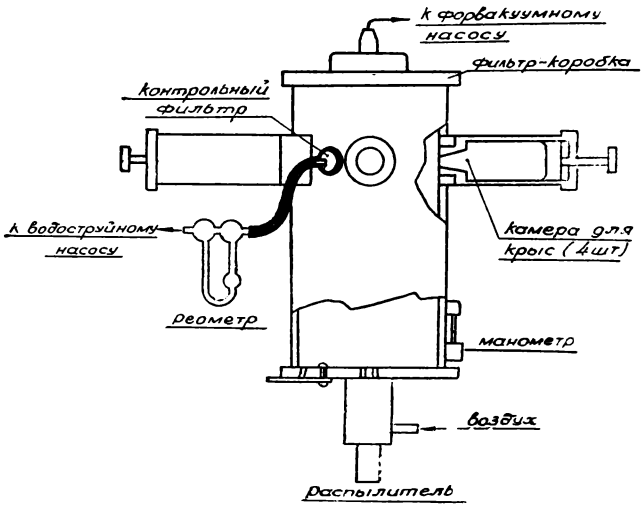

Рис. 1. Общий вид ингаляционной установки.

щиеся всевозможные ингаляционные установки, наряду с индивидуальными преимуществами, обладают рядом недостатков, в частности: 1) непостоянство концентрации аэрозоля в воздухе; 2) изменение температуры и влажности в камере; 3) загрязнение шкурки животного радиоактивностью во время затравки; 4) невозможность, либо неудовлетворительная точность, выражения найденной в органах радиоактивности в процентах вдыхаемого животным количества радиоактивности. В связи с этим для проведения ряда опытов в нашей лаборатории была сконструирована установка для динамической ингаляционной затравки малых лабораторных животных, в значительной мере устраняющая указанные недостатки. В настоящей статье описаны конструкция и детали этой установки, а также приведены результаты опытов по затравке крыс неразделенным раствором излу-

чателей, которые, с одной стороны, позволили проверить работу аппаратуры и, с другой, дали представление о поведении в организме изотопов, попавших через дыхательные пути.

ОПИСАНИЕ УСТАНОВКИ

Общая конструкция ингаляционной камеры (рис. 1). Принцип установки заключается в постоянной подаче радиоактивного аэрозоля в виде тумана в камеру с постоянным отсосом. Объем камеры 3 *л*, высота 39 *см* и диаметр основания 10 *см*. Материал — органическое стекло — позволяет во время опыта следить за поведением животных и подачей аэрозоля, а кроме того обеспечивает легкую дезактивацию всей системы кислотами и другими дезактивирующими растворами.

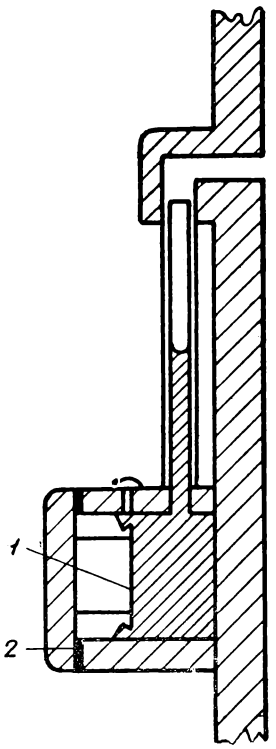

Рис. 2. Жидкостный манометр (разрез):
1 — резиновая мембрана; *2* — уплотняющая прокладка.

С помощью форвакуумного насоса достигается непрерывный обмен воздуха внутри камеры со скоростью 900 *л/ч*. Струя воздуха, поступающая через отверстие в дне камеры, создает завихрение, чем обеспечивается равномерная концентрация аэрозоля по всему объему и уменьшается осаждение аэрозоля на стенках камеры. Режим подсоса воздуха контролируется показаниями жидкостного манометра (рис. 2). Конечно, отверстие в дне камеры, через которое поступает воздух, должно быть при этом закрыто.

Для помещения животных в корпус камеры ввинчивается 4 коробки кассеты, расположенные по окружности в верхней части камеры. Кассеты — цилиндрической формы, с прижимным винтом, удерживающим крысу в нужном положении, и конусным сужением в передней части для морды крысы — позволяют избежать загрязнения шкурки животных. На одном уровне с отверстиями для кассет расположено пятое отверстие, куда ввинчивается контрольный «фильтр-пробка» (рис. 3).

Через этот фильтр во время опыта откачивается воздух со скоростью, примерно соответствующей минутному дыхательному объему крысы. Скорость откачки контролируется показаниями реометра.

Распылитель для подачи аэрозоля ввинчивается снизу в дно камеры.

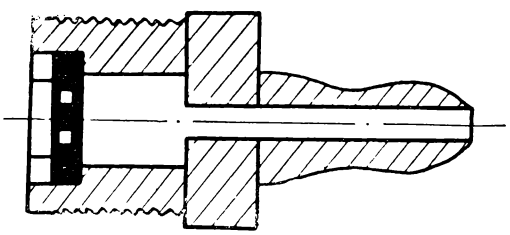

Рис. 3. Контрольный фильтр (разрез).

Распылитель и определение размеров частиц. Для получения аэрозоля использовался распылитель с круглой щелью, охватывающей сопло, из которого подается распыляемая жидкость (рис. 4). Ширина щели может быть отрегулирована завинчиванием крышки пульверизатора[1]. Существенной деталью распылителя является конфузорная надставка, от формы и размеров которой зави-

[1] После сборки и регулировки распылителя положение крышки фиксируется.

сит степень дисперсности получаемого тумана и количество подаваемой для распыления жидкости. В пульверизатор подается фильтрованный сжатый воздух под давлением 1,5 *атм*.

На пути воздушной струи поставлен рассекатель, на котором, как и на стенках оболочки пульверизатора, частично конденсируется распыляемая жидкость, стекая обратно в стаканчик для распыляемого раствора, соединенный с дном камеры нарезкой.

Такой конструкцией достигается полная герметизация распылителя, малый расход распыляемой жидкости при достаточно большом выходе (по концентрации) получаемого аэрозоля.

Концентрация радиоактивного аэрозоля в камере в наших опытах была примерно на 3 порядка величин ниже, чем радиоактивность распыляемого раствора.

Ввиду того, что в подобных опытах существенным фактором, определяющим судьбу вдыхаемого аэрозоля, является величина его частиц, было проведено ориентировочное определение степени дисперсности аэрозоля в данных опытах. Методом седиментации радиоактивного аэрозоля получена кривая распределения частиц по размерам (рис. 5). Максимум этой кривой приходится на размеры частиц 0,5—10 *мк* по диаметру.

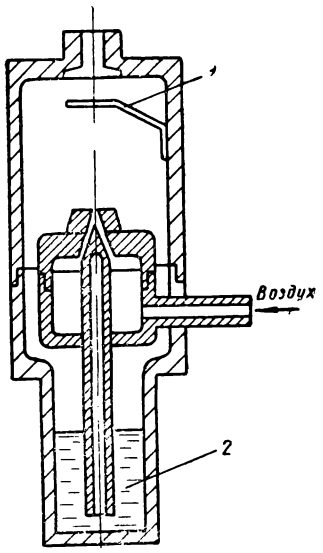

Рис. 4. Распылитель (разрез).

1 — рассекатель; *2* — распыляемая жидкость.

Методом «падающего шарика» определились границы величины частиц, которые могли быть получены от нашего распылителя в условиях, максимально приближающихся к условиям опытов по ингаляции (температура, режим распылителя и вязкость распыляемой жидкости).

Вполне понятно, что при быстром обмене воздуха внутри камеры изменение температуры, а также повышение влажности, вследствие дыхания животных, устраняются.

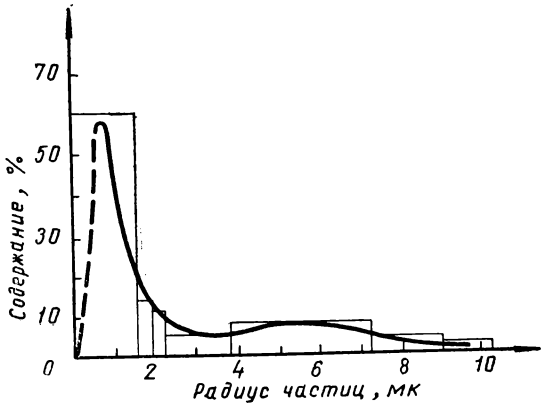

Рис. 5. Кривая распределения частиц аэрозоля по размером.

Фильтрующие устройства. Необходимость фильтрации загрязненного воздуха при выходе из камеры поставила задачу подыскать фильтр, который бы давал 100-процентное улавливание используемого в наших опытах

аэрозоля. Наиболее подходящим материалом для этой цели оказалась фильтровальная бумага, плотная (синяя лента выпуска бумкомбината им. Дзержинского). Проскок аэрозоля через однослойный фильтр не превышал 1—2% (табл. 1). Вполне удовлетворительная задерживающая способность

Таблица 1

Задержанная радиоактивность фильтровальной бумаги при распылении растворов полония, $\frac{\text{имп/мин}}{\%}$

№ раствора	Радиоактивность фильтра						
	Задержанная					После сжигания *	
	Слой						
	I	II	III	IV	V	I	II
1	$\frac{4500}{100}$	$\frac{22}{0,5}$	7,5	3,5	3,0	$\frac{5630}{100}$	$\frac{35}{0,6}$
2	$\frac{6986}{100}$	$\frac{61}{1,1}$	—	—	—	$\frac{10556}{100}$	$\frac{300}{2,9}$

* Для устранения фактора самопоглощения в материале фильтра.

фильтровальной бумаги оправдывает применение ее не только в очистительном, но и в контрольном фильтре. Контрольный фильтр вкладывается в «фильтр-пробку» (см. рис. 3) с опорной сеткой из тонкого плексигласа и зажимается нарезным кольцом. Очистительный фильтр (рис. 6) имеет дополнительный ватный фильтр, который служит для улавливания грубых фракций влажного аэрозоля и тем самым предохраняет основной фильтр от быстрого забивания.

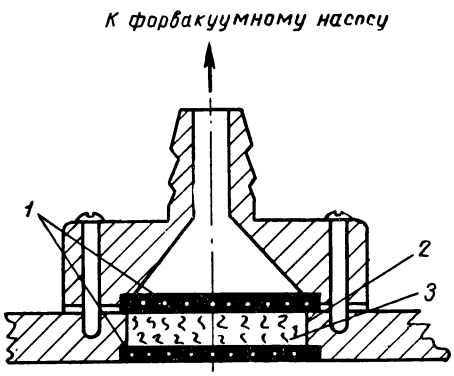

Рис. 6. Фильтр-коробка (разрез):
1 — опорные сетки; *2* — фильтр бумажный; *3* — из гигроскопической ваты.

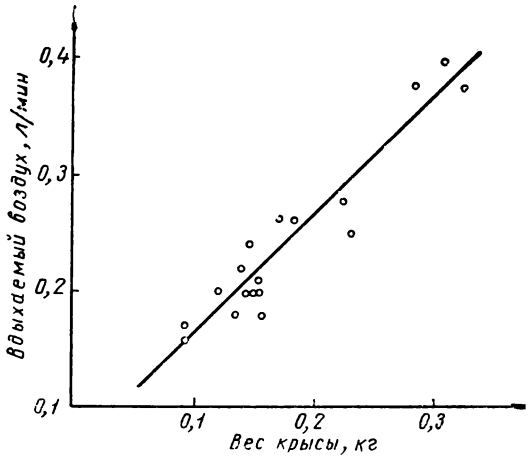

Рис. 7. Зависимость минутного дыхательного объема от веса крысы.

Определение минутного дыхательного объема у крыс. Для определения вдыхаемой крысой радиоактивности отсос через контрольный фильтр производился со скоростью около 0,3 *л/мин*, что, по литературным данным [2], соответствует минутному дыхательному объему крысы. Очевидно, что радиоактивность контрольного фильтра по окончании затравки будет равняться количеству радиоактивности, вдыхаемому крысой. Однако отсутствие точных данных по минутному дыхательному объему и зависимости

этой величины от веса крысы заставило нас провести соответствующий опыт.

При помощи газовых часов и специально для этой цели изготовленного из плексигласа двухклапанного распределителя вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, закрепленного на морде крысы тонкой эластичной резиновой маской, была определена зависимость минутного дыхательного объема от веса крысы. На рис. 7 даны индивидуальные точки и по методу наименьших квадратов — усредненная кривая. Рисунок показывает хорошее совпадение с литературными данными и, в указанном интервале, прямолинейную зависимость.

ОПЫТЫ ПО ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЗАТРАВКЕ КРЫС НЕРАЗДЕЛЕННЫМ РАСТВОРОМ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ

Для проверки работы аппаратуры были использованы 36 белых лабораторных крыс-самцов средним весом $144 \pm 3{,}9$ *г*. Распыляли выдержанный раствор излучателей концентрацией ~ 2 *кюри/л*, содержащий преимущественно редкие земли, стронций-90 — иттрий-90 и рутений-106 — родий-106. Длительность затравки 15—30 *мин*. Одновременно затравливалась группа из 4 крыс. Животные четырех групп были умерщвлены непосредственно после затравки, а остальные — на 1-й, 2-й, 8-й, 16-й и 32-й дни. При вскрытии крыс особо обращалось внимание на предотвращение загрязнения внутренних органов радиоактивностью, возможно, задерживающейся на шкурке животного. Определялось содержание радиоактивности: 1) в дыхательных путях (лишь у животных, умерщвленных в первые сроки после затравки, содержание радиоактивности определялось раздельно в трахее + бронхах и в легких); 2) в печени; 3) в бедренной кости; 4) в пищеварительном тракте с содержимым; 5) в шкурке, включая переднюю часть морды; 6) в остаточной тушке.

Все органы, а также контрольные фильтры подвергались влажному сжиганию в концентрированной азотной кислоте с добавлением 30-процентной перекиси водорода. Зола растворялась в 3 N соляной кислоте, кратные части растворов золы упаривались на тарелочках из нержавеющей стали и определялась их радиоактивность при помощи бета-счетчика с толщиной алюминиевой стенки в 100 *мк*. Найденная радиоактивность выражалась в процентах радиоактивности контрольного фильтра, с внесением поправки на соответствующий минутный дыхательный объем (см. рис. 7).

Для проверки воспроизводимости при отдельных затравках результаты, полу-

Таблица 2

Данные дисперсионного анализа результатов, полученных на первых 4 группах крыс

Род дисперсии	Сумма квадратов	Числа степеней свободы	Дисперсия
Дыхательные пути			
Общая	420,1	15	28,0
По группам	91,0	3	30,3
Остаточная	329,1	12	27,5
Бедренная кость			
Общая	0,1644	11	0,0150
По группам	0,0152	2	0,0076
Остаточная	0,1492	9	0,0166
$Z=2{,}18<3{,}4$ ($P>0{,}25$)			
Тушка			
Общая	97,5	15	6,5
По группам	51,6	3	17,2
Остаточная	45,9	12	3,8
$Z=4{,}53>4{,}47$ ($P>0{,}025$)			
Шкурка			
Общая	2821	15	188
По группам	1136	3	378
Остаточная	1685	12	140
$Z=2{,}70\approx 2{,}61$ ($P\sim 0{,}1$)			

ченные от первых 4 групп, были подвержены дисперсионному анализу по Фишеру (табл. 2). Как видно из данных этой таблицы, только в тушке наблюдается некоторое, но не вполне достоверное, расхождение между групповой и остаточной дисперсией. Таким образом, наблюдается хорошая воспроизводимость при отдельных затравках. Содержание неразделенного раствора осколков урана в тканях крысы после ингаляции (табл. 3, рис. 8) указывает на вполне удовлетворительную работу сконструированной установки.

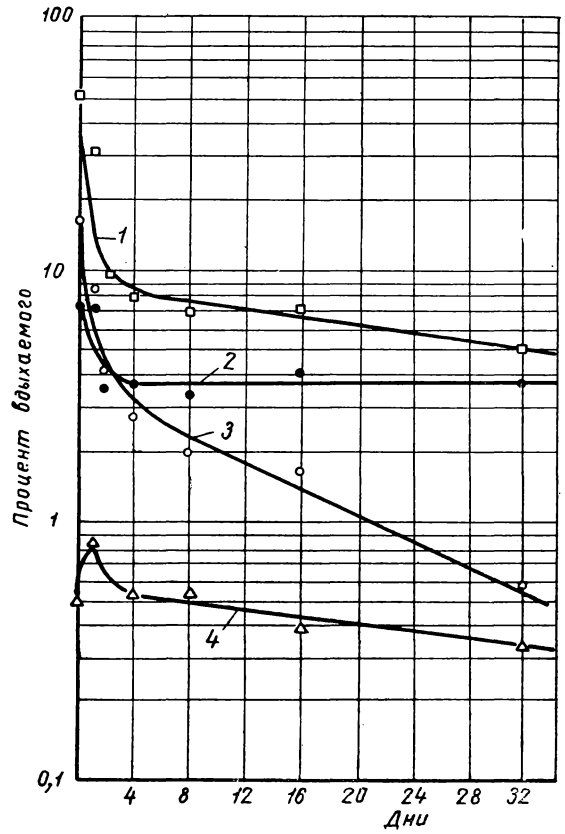

Рис. 8. Изменение содержания радиоактивности в органах крысы во времени.
1 — всего; *2* — скелет; *3* — дыхательные пути; *4* — печень.

Процент первично задержанной в дыхательных путях радиоактивности (16,5%) несколько ниже обычно указываемого (25%) в литературе [1]. Это небольшое расхождение может быть объяснено различной дисперсностью аэрозолей. Однако следует указать на то, что полученное нами более низкое содержание радиоактивности в дыхательных путях непосредственно после затравки объясняется, в основном, происшедшей в течение опыта резорбцией из легких, о чем свидетельствует высокое содержание радиоактивности в печени, скелете и остаточной тушке. Кроме того, высокая начальная радиоактивность желудочно-кишечного тракта указывает на задержку, по-видимому, крупнодисперсной фракции аэрозоля в верхних участках дыхательных путей, из которых она быстро поступает в желудочно-кишечный тракт путем заглатывания.

Интересно отметить, что непосредственно после затравки значительная доля задержанной радиоактивности содержится в трахее и крупных бронхах. В течение первых суток, однако, эта доля радиоактивности выводится, по-видимому, мерцательным эпителием, чем и объясняется резкое начальное падение кривой радиоактивности дыхательных путей на рис. 8. Дальнейшее убывание радиоактивности легких обусловливается в основном также выведением через верхние дыхательные пути, а не резорбцией, о чем свидетельствует отсутствие нарастания радиоактивности в органах после первых суток. Итак, резорбция из легких происходит в течение затравки и в первые часы после нее.

Ввиду высокого содержания радиоактивности в желудочно-кишечном тракте нужно считаться и с резорбцией из кишечника хорошо резорбируемых элементов (стронция, цезия). Резорбированное количество состав-

Таблица 3

Содержание радиоактивности в тканях крысы в разные сроки после затравки, % вдыхаемой

Ткань	День вскрытия						
	0*	1-й	2-й	4-й	8-й	16-й	32-й
Дыхательные пути	16,5±1,34	9,0±1,15	4,1±0,45	2,7±0,38	2,0±0,25	1,7±0,09	0,56±0,08
Трахея	2,3±0,27	0,2±0,02	—	—	—	—	—
Печень	0,51±0,07	0,85±0,06	0,50±0,03	0,55±0,09	0,53±0,11	0,41±0,07	0,25±0,06
Бедренная кость	0,24±0,04	0,43±0,11	0,22±0,02	0,21±0,02	0,19±0,02	0,23±0,05	0,22±0,04
Желудочно-кишечный тракт	26,8±4,40	10,5±2,71	1,1±0,19	0,43±0,23	0,84±0,19	0,35±0,06	0,14±0,02
Тушка	7,9±0,68	7,6±0,19	3,6±0,27	3,7±0,37	3,5±0,25	4,3±0,27	3,8±0,53
Шкурка	21,5±3,52	26,1±1,92	5,3±0,65	2,0±0,23	1,3±0,08	—	—
Всего**	49,4±5,32	30,7±4,40	9,9±0,42	8,0±0,47	7,1±0,46	7,1±0,25	5,0±0,32

* Вскрытие непосредственно после затравки.
** За исключением радиоактивности шкурки.

ляет около 20% всей задержанной организмом крысы радиоактивности.

Общая радиоактивность всей крысы (за исключением загрязнения шкурки) в течение месяца падает с 50 до 5% и приближается к кривой радиоактивности скелета, из которого, как известно, выделение изотопов происходит очень медленно.

ВЫВОДЫ

1. Описывается конструкция установки для динамической затравки малых лабораторных животных (крыс) радиоактивными аэрозолями, полученными путем механического распыления соответствующих растворов.

2. Основными преимуществами данного прибора являются возможность сравнительно точного определения вдыхаемого животными количества радиоактивности и сравнительно малое загрязнение шкурки животного.

3. Опытом по затравке крыс неразделенным раствором с средним диаметром частиц около 1—4 *мк* показана вполне удовлетворительная воспроизводимость результатов.

4. В ориентировочном опыте установлено поведение в организме крысы неразделенного раствора излучателей после вдыхания его в виде аэрозоля.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. G. Scott, D. Axelrod, J. Crowley, J. G. Hamilton. Deposition and fate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols by rats and man. — Arch. pathol., 1949, vol. 48, 31.
2. C. Voegtlin, H. C. Hodge. Pharmacology and toxicology of uranium compounds. N. Y., 1949.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Д. И. СЕМЕНОВ, Ю. И. МОСКАЛЕВ, Л. А. БУЛДАКОВ

ПОВЕДЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЦЕЗИЯ, СТРОНЦИЯ, ИТТРИЯ, ЦЕРИЯ, ЦИРКОНИЯ, НИОБИЯ И РУТЕНИЯ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ ИХ КРЫСАМ

Многочисленными исследованиями различных радиобиологических лабораторий, в том числе и нашей, к настоящему времени накоплен достаточно большой экспериментальный материал по распределению продуктов деления урана в организме при пероральном, внутривенном, внутримышечном, подкожном и внутрибрюшинном введениях, позволивший установить основные закономерности поведения химических элементов в организме животного в зависимости от способа инкорпорации, физико-химического состояния препарата, а также от физиологического состояния и вида животного.

Вместе с этим в литературе до последнего времени имеется лишь несколько работ по изучению поведения радиоэлементов при ингаляционном введении — одном из наиболее важных в практическом отношении. Эти работы, касающиеся плутония, урана, неразделенного раствора осколков [7], полония [6], фосфора [4], из-за различий в условиях постановки опытов не дают возможности сравнить характер поведения указанных радиоэлементов в организме после их ингаляции. Совершенно отсутствуют в литературе данные о поведении других, в частности, изученных в нашей лаборатории радиоактивных элементов, например цезия, стронция, иттрия, церия, циркония, ниобия и рутения, представляющих наибольший интерес в практическом отношении. Такие эксперименты позволили бы установить особенности поведения их при ингаляции, а также оценить этот путь попадания радиоэлементов в организм с токсикологической точки зрения.

Подобные опыты уже проводились ранее в лаборатории в специально сконструированной установке для динамической ингаляционной затравки крыс [1, 3]. Они показали, что в легких непосредственно после затравки задерживается около 16% неразделенного раствора осколков и 14—25% азотнокислого плутония в четырехвалентной форме; дальнейшее выделение активности идет в основном за счет выбрасывания указанных элементов мерцательным эпителием в ротовую полость с последующим заглатыванием.

Целью настоящей работы являлось:

1. Изучить в условиях однотипной методики распределение по органам и выделение из них, а также из организма радиоэлементов, ингалируемых в той же форме (невесомые количества тех же солей и при том же pH), в которой они обычно применялись в нашей лаборатории при иных способах введения (внутривенный, пероральный и пр.).

2. Определить скорость и величину резорбции из легких и желудочно-кишечного тракта ингалируемого элемента.

3. Определить срок, в течение которого попавший ингаляционным путем в легкие радиоэлемент полностью выделяется из них.

4. Провести сравнение содержания, скоростей накопления в органах и выделения из них данного радиоэлемента при разных способах (ингаляционный, внутривенный, пероральный) введения. Такое сравнение выясняет значение ингаляционного пути попадания в токсикологии данного элемента.

5. Провести сравнение содержания, скорости накопления в органах и выделения из них различных радиоэлементов при ингаляционной затравке. Выяснение различий в их поведении позволит дать сравнительную оценку токсичности разных элементов при ингаляционной затравке, а также установить причины этих различий.

6. Провести сравнение относительных величин (в процентах от суммы содержания в сравниваемых органах) содержания радиоэлемента во внутренних органах при разных способах введения. Такое сравнение наиболее наглядно выясняет зависимость характера распределения радиоэлементов от способа введения и причины этой зависимости.

7. Изучить возможность активного вмешательства для повышения выделения из организма попавшего в него ингаляционным путем элемента.

МЕТОДИКА

Опыты были проведены на 252 белых лабораторных крысах (табл. 1). Как видно из табл. 1, все радиоэлементы находились в растворе в виде хлоридов, за исключением циркония и ниобия, которые применялись в виде щавелевокислых комплексов. Удельная активность и pH исходных растворов были примерно одинаковыми.

Таблица 1

Характеристика подопытного материала и условий опыта

Ингалируемый радиоэлемент	Растворитель	pH раствора	Концентрация активности в растворе, *мкюри/мл*	Количество групп и число животных в них	Средний вес крыс, *г*
Cs^{137}	Соляная кислота	~ 2	4	8×4	130
Y^{91}	То же	~ 2	3	10×4	150
Ce^{144}	» . . .	~ 3	4	12×4	159
Sr^{89}	»	~ 3	3	8×4	176
Ru^{106}	»	~ 3	4	8×4	159
Zr^{95}	Щавелевая кислота . .	~ 1	3	8×4	133
Nb^{95}	То же		3	9×4	145

Затравка крыс аэрозолями проводилась в ранее описанной установке [1], позволяющей одновременную затравку 4 крыс. Вместо ранее применявшегося реометра для регуляции отсоса воздуха через контрольный фильтр, с целью более точного определения объема воздуха, прошедшего через него, были использованы газовые часы. Длительность затравки была в опытах с церием 30, а в остальных 5—10 *мин*. В организм крысы поступало от 2 до 10 *мккюри*.

В разные сроки после ингаляции (15 *мин*, 1 *ч*, 6 *ч*, 1 день, 2, 4, 8, 16, 32 и 64 дня) крысы (по 4 на точку) умерщвлялись и определялось содержание активности в органах. С каждым элементом были проведены обменные опыты (по 4 крысы), продолжавшиеся 8—16 дней.

Ввиду того, что опыты с церием, рутением и цезием показали высокое содержание активности на коже, по-видимому, вследствие загрязнения морды, просунутой через отверстие в затравочный цилиндр, в последующих опытах с остальными элементами производилась декапитация крыс с раз-

дельным определением содержания активности в голове и остальной коже. При изолировании внутренних органов обращалось внимание на предотвращение загрязнения их активностью, содержащейся на шкурке.

Для изготовления проб органы, а также кал высушивались при температуре 150° в течение 8—10 *ч*, растирались в порошок и из него изготовляли навески в 20—200 *мг* на алюминиевых тарелочках. Кратная часть мочи, а также раствора трилона-Б, которым смывались обменные клетки, выпаривалась под лампой в таких же тарелочках. Контрольные фильтры, состоявшие из одного или двух слоев обеззоленной фильтровальной бумаги (синяя лента выпуска МХТИ им. Менделеева), сжигали в концентрированной азотной кислоте с добавлением 30-процентной перекиси водорода (за исключением рутения, ввиду его летучести) и, после разведения водой до определенного объема, брали аликвотную часть для измерения под счетной трубкой. Активность измерялась алюминиевой счетной трубкой толщиной в 12 *мг/см*^{2}. Ниобий и цезий просчитывались по гамма-излучению, для чего пробы покрывались алюминиевой фольгой 50 *мг/см*^{2}. В опытах со стронцием и иттрием вносились поправки на самопоглощение.

Ввиду того, что препарат циркония-95 содержал некоторое количество дочернего продукта — ниобия-95, пробы органов, кала и мочи, а также исходного раствора просчитывались дважды: с алюминиевой фольгой в 50 *мг/см*^{2} для полного поглощения бета-излучения ниобия (в этом случае счетная трубка считала гамма-излучение ниобия и циркония, а также около 70% бета-излучения циркония-95) и, вторично, с алюминиевой фольгой в 450 *мг/см*^{2} для полного поглощения бета-излучения циркония. Путем вычитания определялось содержание чистого циркония по бета-излучению.

При пересчете на содержание активности во всей ткани принималось:

1) вес крови — 6% веса тела крысы;
2) вес мышц — 45% веса тела крысы;
3) вес скелета — вес бедренной кости $\times$ 20.

Содержание активности в органах и выделениях крыс дается в процентах коррегированной активности контрольного фильтра. Такая поправка была необходима ввиду того, что под контролем газовых часов активный воздух из ингаляционной камеры отсасывался через фильтр всегда с определенной скоростью (0,3 *л/мин*); дыхательный же объем крыс, как ранее было установлено [1], зависит от веса тела, который варьировал в отдельных опытах (см. табл. 1).

Как видно из табл. 2, в опытах со стронцием, ниобием, цирконием и иттрием получено хорошее соответствие между содержанием активности на фильтре и в крысе. Такого соответствия не наблюдалось в опытах с церием, цезием и рутением, возможно вследствие того, что в этом случае контрольным фильтром служил один, а не два слоя фильтровальной бумаги, в результате чего часть активности, вероятно, проскакивала через фильтр. Возможно также, что в опытах с этими элементами диаметр аэрозоля был меньше.

Из этой таблицы также видно, что даже в случае значительных различий в содержании активности в отдельных группах при затравке данным радиоэлементом (обусловленных изменением режима работы установки: различия в подаче сжатого воздуха, случайное засорение пульверизатора и т. д.) сохранялось хорошее соответствие между активностями фильтра и крысы. Это обстоятельство дает нам право в опытах с цезием, церием и рутением, где активность фильтра была раза в три меньше тотальной активности крыс, вносить соответствующую поправку. Кроме того, отмеченное соответствие в опытах со стронцием, иттрием, цирконием и ниобием дает основание считать, что активность, найденная в теле крысы, занесена в нее лишь с вдыхаемым воздухом (возможность занесения активного аэро-

золя в цилиндры, в которых помещены крысы, иным путем исключена, ввиду отрицательного давления в ингаляционной камере, поддерживаемого форвакуумным насосом) и полностью задерживается на слизистых оболочках носоглотки, ротовой полости и дыхательных путей, практически не выделяясь с выдыхаемым воздухом.

Таблица 2

Сопоставление активностей контрольного фильтра и крыс, умерщвленных через 15 *мин* после затравки (сумма активностей всех тканей), и крыс из обменных клеток (сумма активностей тканей и выделений крыс)

Ингалируемый элемент	Срок вскрытия крыс после ингаляции	Коррегированная активность фильтра, частицы в минуту	Средняя активность крыс данной группы, частицы в минуту	Содержание активности в крысе, % фильтра
Cs^{137}	15 *мин*	111000	341895	308,0
	16 дней	121000	369050	305,0
Sr^{89}	15 *мин*	815000	741650	91,0
	8 дней	440000	424600	96,5
Y^{91}	15 *мин*	213000	223040	104,5
	8 дней	445000	445000	100,0
Ce^{144}	15 *мин*	3400000	20434000	602,5
	16 дней	4950000	19340000	389,0
Zr^{95}	15 *мин*	22250	24550	110,3
	8 дней	43900	48380	110,2
Nb^{95}	15 *мин*	35600	47098	132,2
	8 дней	14650	15150	103,3
Ru^{106}	15 *мин*	5345000	8048255	150,5
	16 дней	4233000	8200000	194,0

Все эти данные показывают, что правилен следующий способ выражения содержания активности в органах крысы при ингаляционной затравке: 1) определяется активность фильтров при всех группах затравок данным элементом; 2) вычисляется средняя активность тех групп крыс, от которых возможно получить полный баланс (группа крыс, умерщвленных сразу после затравки, а также группа крыс, содержавшихся в обменных клетках); 3) из этих данных вычисляется поправка к активности фильтров, которая и вносится как в эти, так и во все остальные группы. По этому способу и рассчитывалось содержание активности в органах[1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Цезий-137. Опыты по поведению цезия-137 при ингаляционном введении показали (табл. 3, рис. 1), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества цезия содержатся в тушке (44%), коже (28%), желудочно-кишечном тракте (15%) и легких (8,5%). Накопление цезия во внутренних органах происходит очень быстро: максимальное содержание в скелете (5,85%), печени (7,03%) и селезенке (0,76%) достигается уже к шестому часу; в крови (1,14%) к 24 *ч*, а в мышцах (41,3%) к 4-му дню опыта. Затем из мягких органов и из скелета идет примерно одинаково быстрое выделение цезия (рис. 2). Около 50% цезия выделяется в течение 16 дней с мочой и около 25% с калом:

[1] Вообще, по мнению авторов, наиболее правильной и точной являлась бы одновременная затравка большего количества крыс, из которых, скажем, по две крысы забивались бы сразу после ингаляции для определения тотального содержания активности в них, а также в органах. При 8—10 группах затравок это дало бы достаточно больший материал для первого срока и более точное определение содержания активности в органах остальных групп крыс, без внесения поправки на дыхательный объем, который, само собой разумеется, может сильно варьировать от многих причин.

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	8,76	1,99	10,75
2	5,85	3,71	20,31
3—4	9,05	4,25	33,61
5—7	9,52	2,08	45,21
8—9	6,36	1,34	52,91
10—11	4,16	1,08	58,15
12—14	4,82	2,74	65,71
15—16	1,90	2,00	67,71
Смыв	—	5,34	74,95
Итого	50,42	24,53	74,95

К 32-му дню содержание цезия в мягких органах и скелете незначительно (от 0,02 до 0,60%); основной тканью, задерживающей к этому времени заметные количества цезия (около 14%), являются мышцы[1].

Таблица 3

Содержание цезия-137 в тканях крысы в разные сроки после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ*	Легкие +трахея	Скелет	Тушка**	Кожа	Всего***
15 *мин*	0,34	2,98	1,18	1,90	0,10	15,38	8,49	0,79	44,22	28,37	100,02
1 *ч*	0,65	13,26	4,92	3,91	0,50	30,00	3,50	3,31	34,82	21,67	100,14
6 *ч*	1,01	30,40	7,03	2,90	0,76	20,48	2,36	5,85	35,22	25,00	95,05
1 *день*	1,14	39,92	6,50	1,71	0,63	10,80	0,72	1,88	40,40	27,05	89,04
4 *дня*	0,89	41,30	2,72	0,79	0,39	5,42	0,38	0,23	41,70	13,66	65,96
8 *дней*	0,06	34,85	1,68	0,56	0,21	3,89	0,26	0,29	35,57	8,67	50,91
16 *дней*	0,26	19,38	0,96	0,25	0,08	1,73	0,14	0,18	20,80	1,92	26,15
32 *дня*	0,05	14,04	0,17	0,06	0,02	0,35	0,04	0,14	6,57	0,60	7,87

* Пищевод+желудок+кишечник с содержимым (то же в остальных таблицах).

** Весь остаток крысы без кожи.

*** Сумма радиоактивности всех перечисленных тканей, за исключением мышц и скелета (входят в «тушку»), плюс радиоактивность бедренной кости (1/20) от скелета (то же в остальных таблицах).

Довольно высокое содержание цезия во внутренних органах уже через 15 *мин* после затравки (см. табл. 3) свидетельствует о быстрой резорбции его из легких. Суммируя активности, найденные к 15-й минуте в легких и во внутренних органах, мы получаем 15,8%, что можно считать начальным содержанием цезия в легких, так как за этот срок цезий не успевает дойти до тонкого кишечника — основного места резорбции его из желудочно-кишечного тракта. Ту же величину мы получаем, экстраполируя кривую содержания цезия в легких к моменту окончания затравки, т. е. к 5-й минуте (см. рис. 21). Последующее нарастание активности внутренних органов (через 1 *ч*, 6 *ч* и далее) идет преимущественно за счет хорошей резорбции цезия, поступившего к этому времени в желудочно-кишечный тракт. Это положение хорошо подтверждается данными табл. 3 и рис. 1: в то время как из легких в промежутке между 15 *мин* и первым часом резорбируется (а возможно, что часть его выносится мерцательным эпителием) всего 5% цезия (уменьшение содержания активности с 8,49 до 3,50%), содержание его в мышцах увеличивается примерно с 3 до 13%, а по сумме внутренних органов (мышцы + печень + почки + селезенка + скелет) — с 6,95 до 25,90%. Этим же объясняется высокий процент выделения цезия с мочой при ингаляционной затравке.

[1] Содержание цезия во всей тушке к 32-му дню (6,57%), по-видимому, ошибочно из-за потери при сжигании ее в муфельной печи.

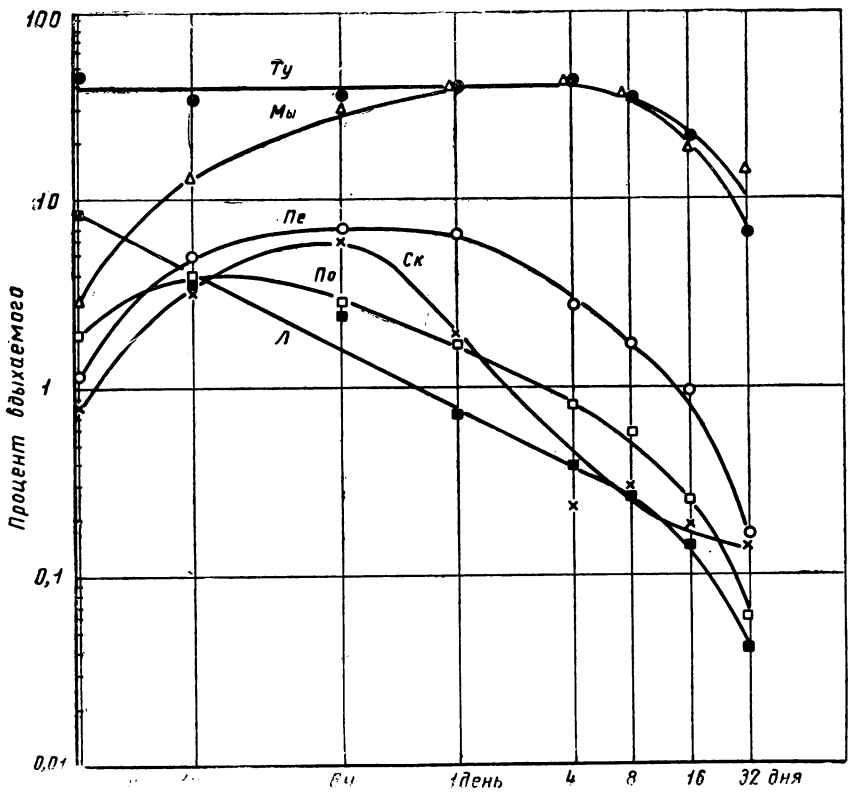

Рис. 1. Содержание цезия-137 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 3).

ТУ — тушка, Мы — мышцы, Пе — печень, По — почки, Ск — скелет, Л — легкие.

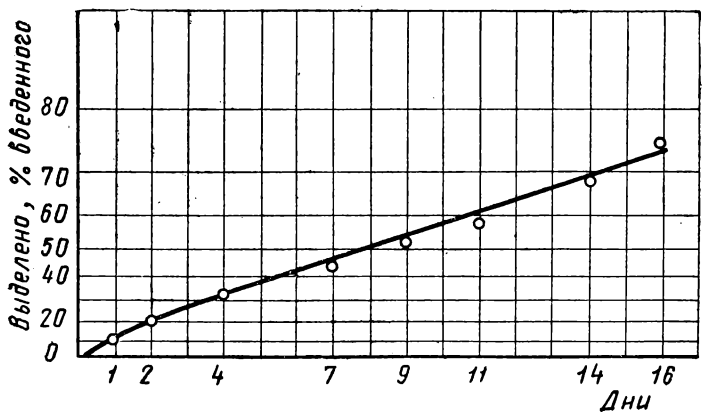

Рис. 2. Кумулятивное выделение цезия-137 из организма крысы с калом и мочой после ингаляционной затравки.

Таблица 4

Содержание цезия-137 в тканях крысы в разные сроки после ингаляционного (И), внутривенного (В) и перорального (О) введений

Время после введения	Легкие			Печень			Почки			Селезенка			Мышцы			Скелет		
	И	В	О	И	В	О	И	В	О	И	В	О	И	В	О	И	В	О
Процент от введенного																		
15 *мин*	8,49	0,95	0,07	1,18	5,80	0,50	1,90	12,60	0,50	0,10	0,32	0,05	2,98	18,70	1,07	0,79	3,40	2,04
1 *ч*	3,50	1,10	0,38	4,92	7,90	3,49	3,91	4,00	2,99	0,50	0,70	0,34	13,30	21,60	5,74	3,31	3,60	2,59
6 *ч*	2,36	0,84	1,07	7,00	8,00	11,80	2,90	2,30	2,90	0,76	0,80	1,50	30,40	26,20	20,80	5,85	4,20	5,39
1 день	0,72	0,46	0,54	6,50	5,80	5,79	1,70	1,40	1,36	0,60	0,40	0,62	39,90	40,80	42,70	1,88	3,40	4,07
4 дня	0,26	0,28	0,26	2,72	2,31	2,27	0,56	0,65	0,63	0,21	0,31	0,40	41,30	52,20	52,70	0,29	1,60	2,38
16 дней	0,14	0,27	0,07	0,96	1,70	1,08	0,25	0,51	0,25	0,08	0,70	0,09	19,40	39,30	30,90	0,18	1,40	0,81
32 дня	0,04	0,04	—	0,17	0,44	—	0,06	0,09	—	0,02	0,03	—	14,00	14,70	—	0,14	0,52	—
Процент суммы активностей данных органов																		
15 *мин*	55,0	2,30	1,65	7,64	12,80	11,80	12,30	30,60	11,80	0,65	0,77	1,18	19,30	45,30	25,20	5,10	8,20	48,50
1 *ч*	11,80	2,82	2,44	16,70	20,20	22,40	13,30	10,30	19,20	1,69	1,60	2,18	45,10	55,50	37,00	11,20	9,26	16,60
6 *ч*	4,79	1,99	2,46	14,20	18,90	27,20	5,88	5,44	6,68	1,54	1,89	3,46	61,70	61,90	48,00	11,80	9,95	12,40
1 день	1,40	0,88	0,98	12,60	11,10	10,50	3,30	2,68	2,46	1,17	0,77	1,12	77,80	78,00	77,60	3,66	6,50	7,40
4 дня	0,57	0,49	0,44	6,00	4,04	3,88	1,23	1,13	1,07	0,46	0,54	0,68	91,20	91,30	90,00	0,64	2,79	4,06
16 дней	0,67	0,62	0,21	4,56	3,87	3,26	1,19	1,16	0,75	0,38	1,59	0,27	92,20	89,70	93,10	0,86	3,20	2,44
32 дня	0,28	0,25	—	1,17	2,78	—	0,42	0,57	—	0,14	0,19	—	97,00	93,00	—	0,97	3,29	—

Таким образом, результаты опыта показывают, что в условиях примененной нами методики при ингаляционном введении цезия основным путем его проникновения во внутренние органы являются не легкие, а желудочно-кишечный тракт. Для более детального рассмотрения особенностей поведения цезия при ингаляционном введении и величины резорбции его из желудочно-кишечного тракта в табл. 4 приводятся данные о содержании цезия в основных органах в разные сроки после ингаляционного (данные настоящего опыта), внутривенного и перорального введения (данные более ранних опытов). Как видно из таблицы, в ранние сроки после введения цезия в организм разными путями имеются существенные различия в содержании его во внутренних органах. Например, через 15 *мин* при внутривенном введении содержание цезия во всех органах значительно выше, чем при ингаляционном (за исключением, конечно, легких), и в особенности, чем при пероральном, ввиду того, что к этому сроку успевает резорбироваться лишь небольшая часть цезия из депо (из легких при ингаляции и из желудочно-кишечного тракта при пероральном введении). При этом мы видим, что при пероральном введении уже через 15 *мин* во внутренних органах обнаруживаются, хотя и незначительные, количества активности; надо отметить, однако, что в упомянутых опытах цезий вводился при помощи зонда прямо в желудок, в то время как при ингаляции он застревает на слизистой носоглотки и ротовой полости, откуда затем постепенно заглатывается. Имеются к этому сроку различия и в характере распределения цезия по внутренним органам. К шестому часу эти различия исчезают: как по величине отложения во внутренних органах, так и по характеру распределения между ними нет различий при разных способах введения. К концу первых суток выравнивается и содержание цезия в легких, что указывает на полное выделение из них к этому сроку попавшего ингаляционным путем цезия. Такое сравнение указывает на полную резорбцию цезия из легких и желудочно-кишечного тракта.

Отсутствие различий в характере распределения цезия уже к шестому часу после введения препарата разными путями указывает на то, что цезий очень быстро и полностью резорбируется из любого депо, так как находится в организме в хорошо растворимой ионной форме.

Резюме. При ингаляционном введении в легких откладывается около 15% цезия; остальные 85% застревают в носоглотке, ротовой полости и на морде, заглатываются и полностью резорбируются из желудочно-кишечного тракта. Резорбция из легких происходит очень быстро: через 15 *мин*

Таблица 5

Содержание стронция-89 в органах крысы после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Голова *	Скелет	Тушка **	Кожа ***	Всего
15 *мин* . .	1,35	1,11	0,42	0,10	0,030	32,10	3,56	0,35	46,20	2,07	9,16	6,63	100,00
1 *ч* . . .	1,13	2,76	0,35	0,15	0,053	53,60	0,54	0,16	18,65	8,58	15,10	9,64	99,802
6 *ч* . . .	0,56	2,05	0,13	0,07	0,024	37,72	0,14	0,18	12,89	19,64	22,20	4,93	79,826
1 день . .	0,27	1,50	0,063	0,032	0,011	4,75	0,045	0,15	12,33	31,60	34,88	7,10	61,211
4 дня .	0,05	0,23	0,009	0,006	0,002	0,30	0,007	0,043	9,76	24,80	24,76	2,00	38,177
8 дней .	0,04	0,031	0,007	0,003	0,001	1,33	0,008	0,031	6,12	12,82	13,45	1,25	22,881
16 дней .	0,008	0,023	0,002	0,001	0,001	0,030	0,003	0,023	4,78	12,78	12,96	0,81	19,257
32 дня . .	0,002	0	0	0	0	0,030	0,001	0,029	3,81	10,28	7,55	0,48	12,416

* Вместе с кожей головы.

** Весь остаток крысы без головы, кожи, бедренной кости и указанных внутренних органов.

*** Вся, за исключением кожи головы.

резорбируется примерно около половины, а через 6 *ч* — практически весь цезий, отложившийся первоначально в легких. Основные количества резорбированного из легких и желудочно-кишечного тракта цезия откладываются в мышцах (44%), в печени (7%) и скелете (5,85%). Выделение цезия из организма происходит сравнительно быстро (75% за 16 дней), причем $^2/_3$ этого количества выделяется с мочой. Сравнение характера распределения цезия при ингаляционном, внутривенном и пероральном введениях показывает, что различия наблюдаются лишь в течение первых часов опыта.

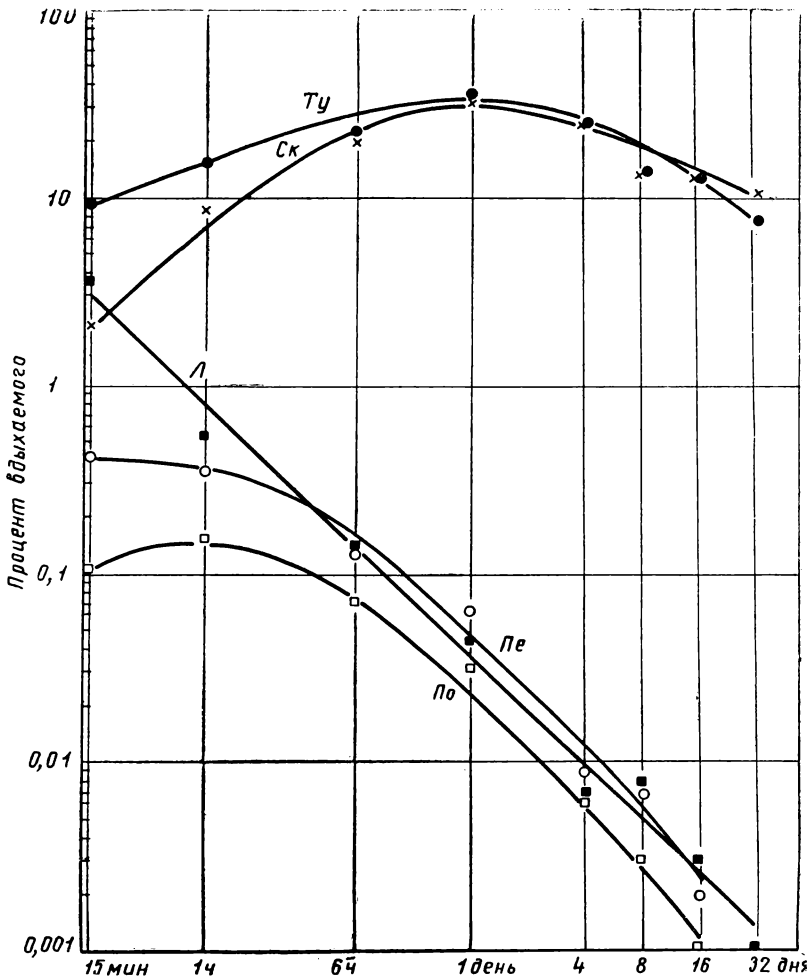

Рис. 3. Содержание стронция-89 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 5). Обозначения те же, что на рис. 1.

Стронций-89. Опыты по поведению стронция при ингаляционном введении показали (табл. 5, рис. 3), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества стронция находятся в голове (46,2%), желудочно-кишечном тракте (32,1%), на коже (6,63%) и в легких (3,56%). Во внутренних органах к этому времени содержится мало активности: в скелете 2,07; в крови 1,35; в мышцах 1,11; в печени 0,42; в почках 0,10%. В дальнейшем содержание активности в голове падает за счет заглатывания стронция, находившегося на слизистых оболочках и коже головы, что приводит к увеличению активности в желудочно-кишечном тракте к первому часу до 53,6%.

Из легких стронций весьма быстро удаляется: уже через один день в них содержится лишь 0,045%. Сравнение содержания стронция в легких через 6 *ч* — 1 день после ингаляции и внутривенного введения, по материалам работ нашей лаборатории, показывает, что в легких к этому сроку содержится одинаковое количество активности (0,14% при ингаляции и 0,05% при внутривенном через 6 *ч*; 0,045% при ингаляции и 0,04% при внутривенном через 1 день). Что касается характера распределения находящегося в организме стронция после ингаляции, перорального и внутривенного введения, то оно оказывается идентичным: практически весь стронций уже через 6 *ч* после введения находится в скелете. В это время в мягких органах содержатся лишь следы проингалированного стронция. Резорбируется он в основном в желудочно-кишечном тракте, через который проходит до 80% проингалированного стронция (см. табл. 5, содержание стронция в желудочно-кишечном тракте и в голове сразу после ингаляции и через 1 *ч*).

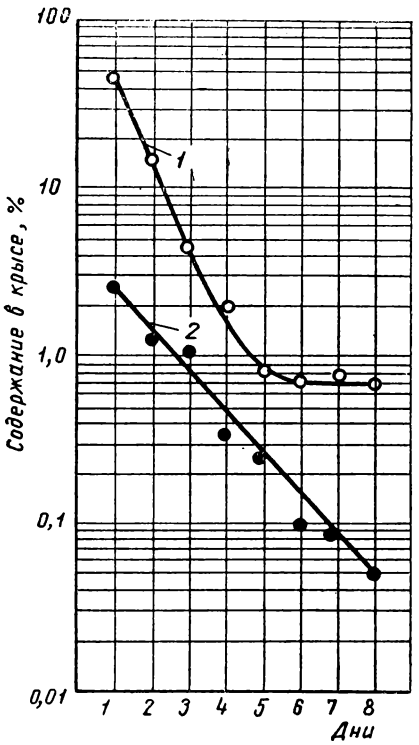

Рис. 4. Выделение стронция-89 с мочой и калом после ингаляции.
1 — кал; *2* — моча.

Кривые содержания стронция в органах во времени (см. рис. 3) показывают, что из мягких тканей, не содержащих костной и хрящевой ткани, выделение стронция идет значительно быстрее.

Как показывают исследования (рис. 4, 5), основные количества проингалированного стронция выделяются из организма с калом в течение первых дней опыта. Всего за 8 дней с калом и мочой выделилось 77,8% стронция:

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	2,615	46,675	49,290
2	1,313	15,325	65,928
3	1,082	4,490	71,500
4	0,355	1,945	73,800
5	0,250	0,800	74,850
6	0,102	0,735	75,687
7	0,088	0,762	76,537
8	0,051	0,685	77,273
Смыв	0,575	—	77,848
Итого	6,431	71,417	77,848

Возвращаясь к данным табл. 5, мы хотим указать на низкое содержание стронция в легких уже через 15 *мин* после ингаляции; это обусловлено быстрой резорбцией, а также выведением его из легких мерцательным эпителием в течение указанных 15 *мин*. Экстраполируя кривую содержания стронция в этом органе во времени к моменту окончания ингаляции, мы получаем величину в 11%, что и можно считать начальным содержанием стронция в легких (см. рис. 21).

Р е з ю м е. После ингаляционной затравки стронцием основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на морде (около 80%). В легких начальное содержание равно примерно 11%. Удаление и резорбция из легких происходит очень быстро и к 6-часовому сроку активность легких не превышает таковой при внутривенном введении стронция. Около 50% стронция, попавшего в желудочно-кишечный тракт, всасывается (судя по вдвое меньшему, чем при внутривенном введении, содержанию его в скелете) и откладывается в скелете. Распределение стронция по органам при разных способах введения (ингаляция, внутривенно, перорально) оказывается совершенно идентичным уже через 6 *ч* после введения.

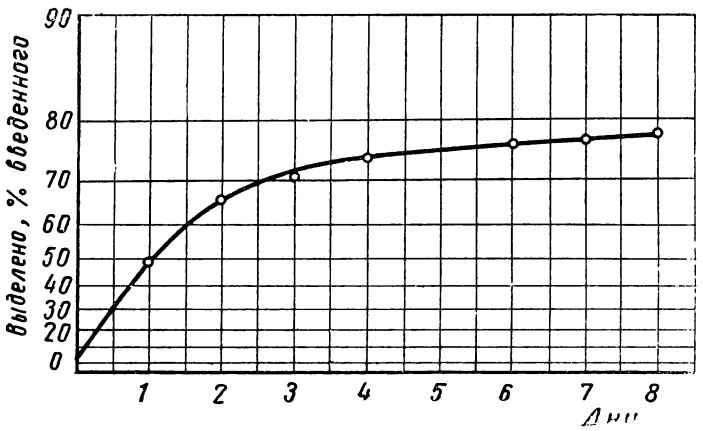

Рис. 5. Кумулятивное выделение стронция из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

Стронций из организма выделяется преимущественно с калом (71%): тотальное выделение с мочой и калом в течение 8 дней равно примерно 78%. Из мягких органов стронций выделяется значительно быстрее, чем из костной и хрящевой ткани.

Таблица 6

Содержание иттрия-91 в тканях крысы в разные сроки после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Голова *	Скелет	Тушка **	Кожа ***	Всего
15 *мин*	0,145	0,133	0,138	0,029	0,241	9,985	11,570	0,200	59,54	0,162	3,720	15,485	101,061
1 *ч* .	0,219	0,578	0,101	0,151	0,094	31,300	9,470	0,072	22,16	0,563	6,890	29,675	100,260
6 *ч* .	0,062	0,140	0,155	0,160	0,008	46,970	7,640	0,094	16,89	1,120	5,260	9,00	86,395
1 день	0,084	0	0,498	0,296	0,012	10,390	10,810	0,081	11,95	3,770	4,930	10,80	50,039
4 дня	0,035	0	0,258	0,176	0,014	0,764	3,610	0,022	1,765	3,640	3,240	1,560	11,626
8 дней	0,010	0	0,096	0,118	0,008	0,783	0,800	0,019	1,980	3,160	2,388	0,609	6,969
16 дней	0	0	0,055	0,087	0,008	0,072	0,524	0,011	0,905	2,850	2,852	0,419	5,075
36 дней	0	0	0,021	0,043	0,005	0,027	0,089	0,012	0,551	2,370	1,672	0,052	2,591

* Вместе с кожей.

** Весь остаток крысы без головы, кожи, крови, бедренной кости и указанных внутренних органов.

*** Вся, за исключением кожи головы.

Иттрий-91. Опыты по поведению иттрия при ингаляционном введении показали (табл. 6, рис. 6), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества иттрия находятся в голове (59,54%), желудочно-кишечном тракте (9,985%), на коже (15,485%) и в легких (11,57%). Во внутренних органах к этому времени содержатся незначительные количества иттрия. К первому часу содержание активности в голове резко падает за счет заглатывания иттрия, находившегося на слизистых оболочках носоглотки, ро-

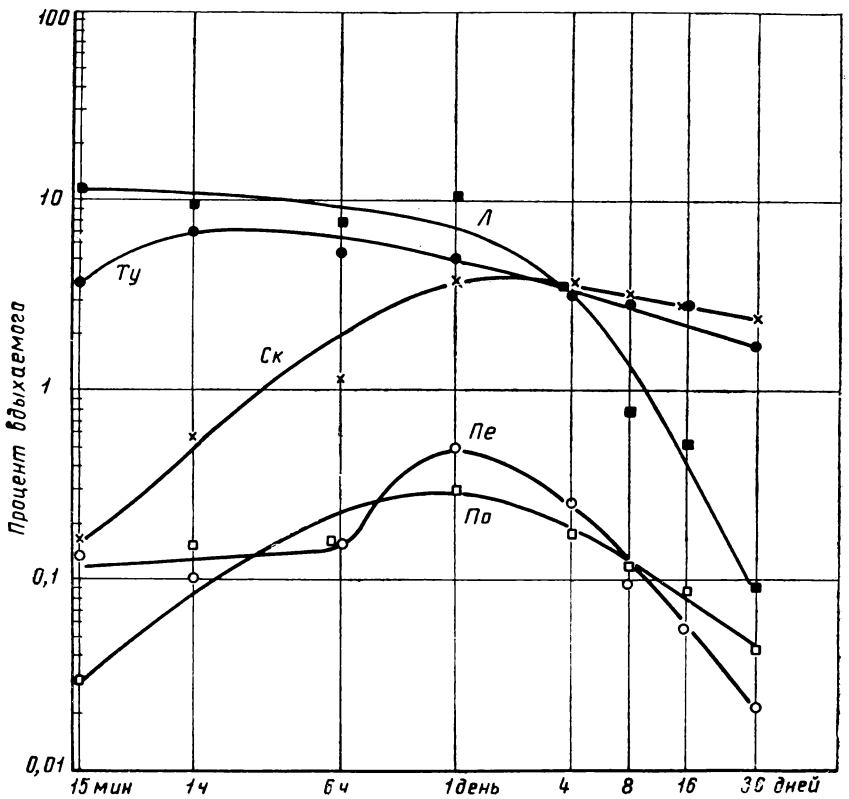

Рис. 6. Содержание иттрия-91 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 6). Обозначения те же, что на рис. 1.

товой полости и на коже головы, с соответствующим повышением содержания иттрия в желудочно-кишечном тракте. Несколько нарастает содержание активности во внутренних органах, особенно в скелете. К концу первых суток во внутренних органах содержание иттрия достигает своего максимума. К этому же сроку основная доля активности, прошедшей через желудочно-кишечный тракт, выделяется с калом. Медленное удаление иттрия из легких обусловлено, по-видимому, слабым всасыванием его из этой ткани, о чем свидетельствует низкое максимальное содержание активности в сумме внутренних органов (около 4,66%); при этом, как известно, иттрий всасывается из желудочно-кишечного тракта лишь на 0,05% [5] и такой процент его во внутренних органах может быть объяснен только резорбцией из легких. Частичное всасывание и удаление из дыхательных путей при помощи мерцательного эпителия приводит к тому, что к 36-му дню в легких остается менее 0,1% иттрия, т. е. меньше сотой доли начального содержания. Из мягких тканей иттрий выделяется довольно быстро; выделение его из скелета незначительно.

В течение 8 дней с калом удаляется около 93% и с мочой около 1,5% (рис. 7,8) проингалированного иттрия:

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	0,226	47,20	47,426
2	0,163	27,27	74,859
3	0,476	6,48	81,815
4	0,239	7,17	89,224
5	0,181	1,87	91,275
6	0,063	1,229	92,567
7	0,036	1,399	94,002
8	0,019	0,607	94,628
Смыв	0,180	—	94,808
Итого	1,583	93,225	94,808

Отсутствие данных по содержанию иттрия в органах в ранние сроки после внутривенного введения не позволяет сделать выводы о начальных различиях в поведении его при разных способах аппликации. Однако, как видно из табл. 7, к первому дню имеются существенные различия в содержании иттрия по органам. За исключением легких (по вполне понятным причинам), во всех основных внутренних органах при ингаляционном способе введения содержится значительно меньше активности, нежели при внутривенном. Эти различия не стираются в течение всего срока опыта и объясняются плохой резорбцией иттрия из легких и почти полным отсутствием резорбции из желудочно-кишечного тракта.

Таблица 7

Содержание иттрия-91 в тканях крысы в разные сроки после ингаляционного (И) и внутривенного (В) введения

Ткань	15 *мин*	1 *ч*	6 *ч*	1 день		4 дня		8 дней		16 дней		36 дней	
	И				В	И	В	И	В	И	В	И	В
Процент введенного													
Легкие	11,6	9,5	7,60	10,80	0,15	3,60	0,12	0,80	0,06	0,52	0,06	0,09	0,05
Печень	0,13	0,10	0,16	0,50	4,12	0,26	3,89	0,10	1,20	0,06	0,75	0,02	0,32
Почки	0,03	0,15	0,16	0,30	2,57	0,18	1,31	0,12	0,83	0,09	0,59	0,04	0,57
Скелет	0,16	0,56	1,12	3,77	50,00	3,64	55,70	3,16	47,20	2,85	46,40	2,37	59,30
Селезенка	0,24	0,09	0,01	0,01	0,30	0,01	0,29	0,01	0,19	0,01	0,29	0,005	0,14
Процент суммы активностей данных органов													
Печень	23,20	11,10	11,05	10,90	7,22	6,35	6,35	2,95	2,43	2,00	1,56	0,82	0,53
Почки	5,35	16,65	11,05	6,55	4,51	4,40	2,14	3,54	1,70	3,00	1,24	1,64	0,94
Селезенка	42,85	10,00	0,69	0,22	0,53	0,25	0,47	0,30	0,37	0,33	0,60	0,21	0,23
Скелет	28,60	62,25	77,20	82,33	87,74	89,0	91,04	93,21	95,50	94,67	96,60	97,33	98,30

Простой подсчет показывает, что в сумме внутренних органов, исключая легкие (см. табл. 7), при внутривенном введении оказывается на 1-й день — в 12,45, на 4-й день — в 14,9, на 8-й день — в 14,6 и на 16-й день— в 15,9 раза больше иттрия, чем при ингаляционной затравке. Это отношение, равное в среднем 14,5, показывает, что при ингаляционном введении иттрия резорбируется около 6,9% его. К такому же результату приводит подсчет резорбции иттрия и по скелету, что мы вправе сделать ввиду вполне идентичного характера распределения иттрия по органам при внутривенном и ингаляционном введении его в организм (см. табл. 7). Отсутствие различий в характере распределения иттрия при обоих способах введения

указывает на то, что в обоих случаях он находится в организме в одном и том же физико-химическом состоянии. Из этой же таблицы можно заключить, что и выделяется иттрий из органов при обоих способах введения с одинаковой скоростью, так как идентичность в характере распределения не нарушается в течение всего опыта.

Резюме. После ингаляционной затравки иттрием основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на коже (всего около 85%). В легких откладывается около 12%. Из них около 7% всасывается, а остальные 5% выводятся в ротовую полость. Задержанный в ротовой полости, в носоглотке и на морде иттрий заглатывается и полностью удаляется с калом (в течение 8 суток 93%). С мочой за 8 суток выделяется лишь около 1,6%. Максимальное содержание иттрия во внутренних органах наблюдается между 1—4-м днями, когда происходит основное всасывание иттрия из легких. Из мягких органов и тканей иттрий удаляется довольно быстро; из скелета — очень медленно. Одинаковый характер распределения иттрия по органам при внутривенном и ингаляционном введении его говорит за то, что в обоих случаях он находится в организме в одном и том же физико-химическом состоянии.

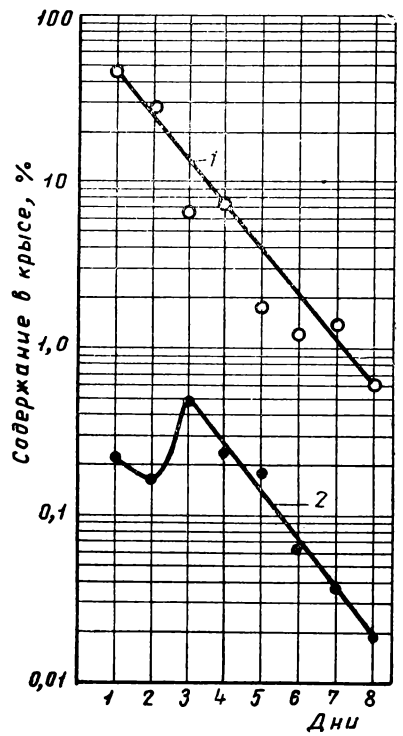

Рис. 7. Выделение иттрия с мочой и калом после ингаляции:
1 — кал; 2 — моча.

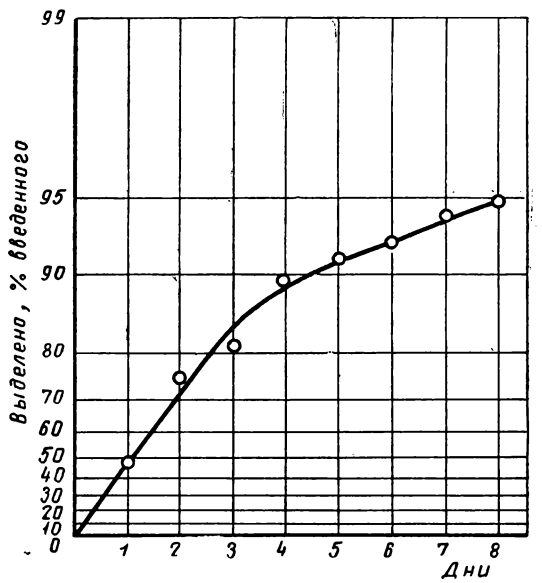

Рис. 8. Кумулятивное выделение иттрия из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

Церий-144. Опыты по поведению церия при ингаляционном введении показали (табл. 8, рис. 9), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества церия обнаруживаются на коже (40,8%), в тушке[1] (28%), легких (17,5%) и желудочно-кишечном тракте (13,05%). Церий во внутренних органах накапливается постепенно и достигает максимума в печени к 4-му дню (3,71%), в скелете к 16-му дню (4,64%) и в почках к 8-му дню (0,32%).

[1] Высокая активность тушки объясняется преимущественным содержанием церия на морде и в ротовой полости, а в этом опыте голова не отделялась от тушки.

В других органах содержание церия значительно ниже (<1%). Затем церий постепенно выделяется из мягких тканей.

Таблица 8

Содержание церия-144 в органах крысы в разные сроки после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Скелет	Тушка *	Кожа **	Всего
15 *мин* . .	0,098	0,16	0,029	0,003	13,05	17,50	0,16	0,133	28,0	40,80	99,807
6 *ч*	0,081	0,77	0,092	0,014	26,80	8,52	0,11	0,79	5,40	20,10	61,927
1 день . .	0,016	1,03	0,152	0,006	41,80	9,28	0,01	0,80	2,47	3,50	58,304
2 дня . .	0,010	1,41	0,113	0,007	1,51	7,77	0,08	1,52	0,97	0,50	12,445
4 дня . . .	0,007	3,71	0,120	0,015	3,07	7,83	0,046	2,42	3,10	1,37	13,389
8 дней . .	0,016	3,51	0,315	0,016	0,44	5,63	0,04	3,62	1,49	1,13	12,768
16 дней . .	—	3,77	0,185	0,036	0,57	3,40	0,09	4,64	5,50	0,62	14,405
32 дня . . .	0,04	0,67	0,082	0,020	0,14	0,99	0,012	2,57	4,66	—	6,742
64 дня . . .	0,09	0,34	0,112	0,015	0,05	0,75	0,05	2,52	4,47	1,00	7,003

* Весь остаток крысы, включая голову.
** Вместе с кожей морды.

Выделение церия из организма крысы после ингаляционной затравки (рис. 10, 11) происходит, в основном, с калом, %:

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	0,50	25,70	26,20
2	0,65	37,60	64,45
3	0,13	6,90	71,48
4	0,89	4,51	76,88
5	0,10	1,09	78,07
6	0,02	1,00	79,09
7	0,06	0,74	79,89
8	0,05	0,82	80,76
Итого	2,40	78,36	80,76

Интенсивное выделение церия с калом в течение первых двух суток после затравки объясняется тем, что большая часть его задерживается на слизистых оболочках губ, ротовой полости и на коже (см. табл. 8), откуда заглатывается и, ввиду слабой резорбции в желудочно-кишечном тракте (около 0,05), полностью выделяется.

Сравнение данных по содержанию церия во внутренних органах при ингаляционном и внутривенном введениях (табл. 9) показывает, что, за исключением легких (по понятным причинам), в органах при внутривенном введении содержится значительно больше активности, что является следствием неполной резорбции церия из легких. Эти различия остаются в течение всего опыта, хотя несколько и стираются: например, в печени через 15 *мин* после внутривенного введения содержится в 200, а в скелете — в 33 раза больше церия, чем после ингаляционного; к 1-му дню — в 61 и 30 раз, соответственно, а к 64-му дню — лишь в 6 и 10 раз, соответственно. Постепенное стирание указанных различий говорит о длительном всасывании церия из легких.

Данные табл. 9 позволяют, кроме того, вычислить процент резорбированного из легких церия. Отношение суммы активностей (в процентах от введенного количества) органов (без легких) при внутривенном и ингаляционном способах введения церия равно 9,25 на 8-й день, 6,7 на 16-й день,

8,62 на 32-й день и 9,35 на 64-й день. Это отношение, равное в среднем 8,48, показывает, что при ингаляционном введении церия из легких резорбируется около 11,8% его. Выражение экспериментальных данных в процентах от суммы активностей внутренних органов дает представление о соотношениях активностей в легких и остальных внутренних органах. Как видно из этой части таблицы, в начальные сроки опыта внутренние органы почти не содержат церия, 98% которого сосредоточено еще в легких при ингаляционном введении, тогда как при внутривенном основные количества его находятся в печени (80,5%) и скелете (11,05%). С течением времени отношение постепенно меняется и к 64-му дню основная доля церия при обоих способах введения обнаруживается в скелете (67,5 и 89,8%) и печени

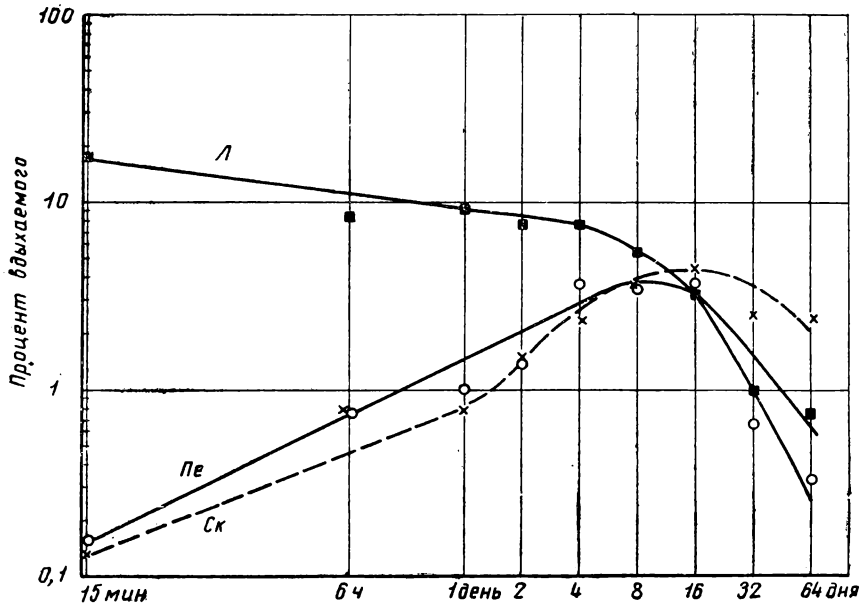

Рис. 9. Содержание церия-144 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 8). Обозначения те же, что на рис. 1.

(9,10 и 7,25%). Интересно отметить, что активность легких при ингаляционном введении, хотя и падает в течение опыта, но даже к 64-му дню остается почти в 200 раз выше, чем при внутривенном. Это указывает на то, что попавший ингаляционным путем церий очень медленно удаляется из легких.

По сравнению с подкожным введением, к 6-часовому сроку из легких резорбируется примерно вдвое больше активности, однако уже к концу первых суток содержание церия во внутренних органах при подкожном введении его превышает таковое при ингаляционном введении. При этом, вследствие постоянно продолжающейся резорбции из подкожного депо, активность скелета растет в течение всего опыта, тогда как при ингаляционном введении по удалении основной доли церия из легких увеличение активности в скелете прекращается и к 32-му дню содержание церия в нем снижается.

Для выявления различий в характере распределения резорбировавшейся доли церия в той же табл. 9 дано его содержание во внутренних органах без легких (первичного депо церия). Из этой части таблицы ясно видны существенные различия в характере распределения внутривенно введенного

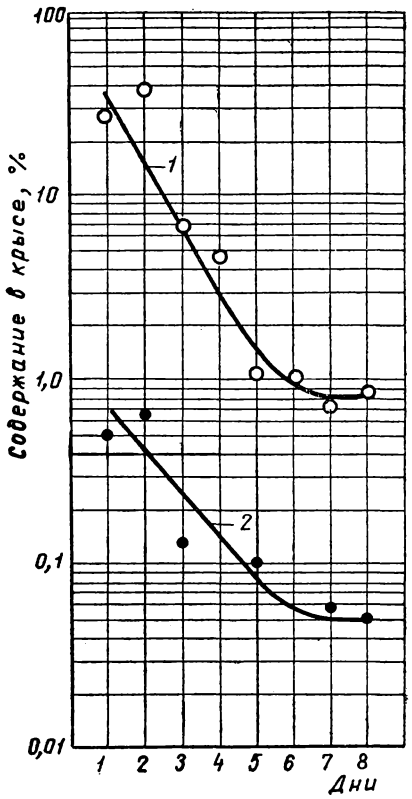

Рис. 10. Выделение церия из организма крысы с калом и мочой после ингаляции.
1 — кал; *2* — моча.

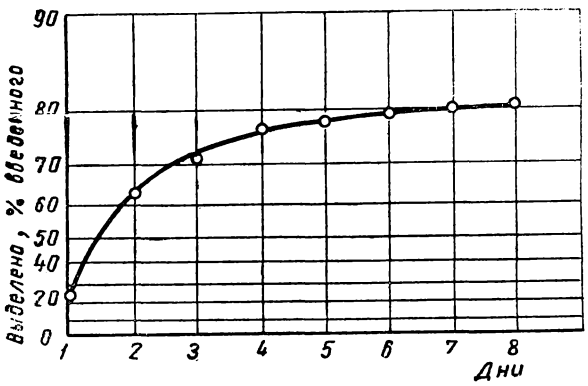

Рис. 11. Кумулятивное выделение церия из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

Таблица 9

Содержание церия-144 в тканях крысы в разные сроки после ингаляторного (И), внутривенного (В) и подкожного (К) введений

Время после введения	Легкие			Печень			Почки			Селезенка			Скелет		
	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К
Процент введенного															
15 *мин*	17,50	1,21	—	0,16	32,10	—	0,03	1,40	—	0,003	0,72	—	0,13	4,41	—
6 *ч*	8,52	0,12	0,011	0,77	64,50	0,35	0,09	2,77	0,05	0,014	0,54	0,004	0,79	16,50	0,34
1 день	9,28	0,10	0,011	1,03	63,10	2,90	0,15	2,38	0,34	0,006	0,55	0,004	0,80	23,80	3,25
2 дня	7,77	0,13	0,015	1,41	65,10	2,44	0,11	1,84	0,14	0,007	0,41	0,01	1,52	23,20	1,68
4 дня	7,83	0,09	0,012	3,71	62,50	3,84	0,12	1,61	0,18	0,015	0,35	0,01	2,42	22,90	4,91
8 дней	5,63	0,08	0,014	3,51	40,40	3,17	0,32	1,23	0,24	0,016	0,27	0,02	3,62	26,80	4,90
16 дней	3,40	0,09	0,026	3,77	27,80	2,80	0,19	0,77	0,19	0,036	0,28	0,02	4,64	29,20	5,60
32 дня	0,99	0,05	0,010	0,67	4,60	2,13	0,08	0,56	0,26	0,02	0,21	0,03	2,57	23,50	10,60
64 дня	0,75	0,03	0,017	0,34	2,02	1,91	0,11	0,62	0,12	0,015	0,15	0,04	2,52	25,00	13,80
Процент суммы активностей данных органов															
15 *мин*	98,20	3,02	—	0,90	80,60	—	0,168	3,51	—	0,017	1,80	—	0,75	11,05	—
6 *ч*	83,60	0,14	1,46	7,55	76,50	46,40	0,883	3,29	5,97	0,136	0,64	0,53	7,75	19,50	45,60
1 день	82,40	0,11	0,17	9,15	70,20	44,55	1,33	2,65	5,22	0,05	0,60	0,06	7,10	26,50	50,00
2 дня	71,80	0,14	0,35	13,03	72,00	57,00	1,015	2,03	3,27	0,07	0,45	0,23	14,05	25,40	39,20
4 дня	55,40	0,10	0,13	26,30	71,40	42,90	0,85	1,84	2,01	0,11	0,40	0,11	17,20	26,20	54,85
8 дней	43,00	0,11	0,17	26,80	58,70	38,00	2,45	1,80	2,88	0,12	0,39	0,24	27,63	39,00	58,70
16 дней	28,30	0,15	0,30	31,35	47,80	32,40	1,58	1,33	2,20	0,30	0,48	0,23	38,50	50,30	64,90
32 дня	22,80	0,17	0,078	15,45	15,90	16,35	1,85	1,94	2,00	0,46	0,73	0,23	59,45	81,25	81,34
64 дня	20,05	0,11	0,11	9,10	7,25	12,02	2,94	2,23	0,75	0,40	0,54	0,25	67,50	89,80	86,90
Процент суммы активностей данных органов (без легких)															
15 *мин*	—	—	—	49,00	83,20	—	9,20	3,63	—	0,92	1,86	—	40,88	11,40	—
6 *ч*	—	—	—	46,50	76,50	47,10	5,40	3,29	6,05	0,60	0,64	0,55	47,50	19,50	46,30
1 день	—	—	—	51,90	70,25	44,60	7,50	2,65	5,24	0,30	0,61	0,61	40,30	26,50	49,50
2 дня	—	—	—	46,20	71,70	57,10	3,62	2,03	3,28	0,23	0,45	0,23	50,00	25,60	39,40
4 дня	—	—	—	59,20	71,50	42,95	1,91	1,84	2,01	0,24	0,40	0,11	38,65	26,20	54,95
8 дней	—	—	—	47,01	58,80	38,10	4,29	1,79	2,88	0,21	0,39	0,24	48,50	39,00	58,80
16 дней	—	—	—	43,70	47,90	32,50	2,20	1,32	2,20	0,42	0,48	0,32	53,60	50,30	65,00
32 дня	—	—	—	20,05	16,00	16,40	2,39	1,94	2,00	0,60	0,72	0,23	77,00	81,50	81,45
64 дня	—	—	—	11,40	7,27	12,03	3,60	2,23	0,75	0,50	0,50	0,25	84,50	90,00	87,00

и резорбировавшегося из легких церия. Если при внутривенном введении через 15 *мин* в печени откладывается 83,2% всего церия, находящегося в указанных в таблице органах, а в скелете 11,4%, то при ингаляционном введении в этих органах церий откладывается почти поровну (49,0 и 40,88%, соответственно). Эти различия постепенно стираются и к 16-му дню при обоих способах введения относительные содержания церия в органах почти выравниваются.

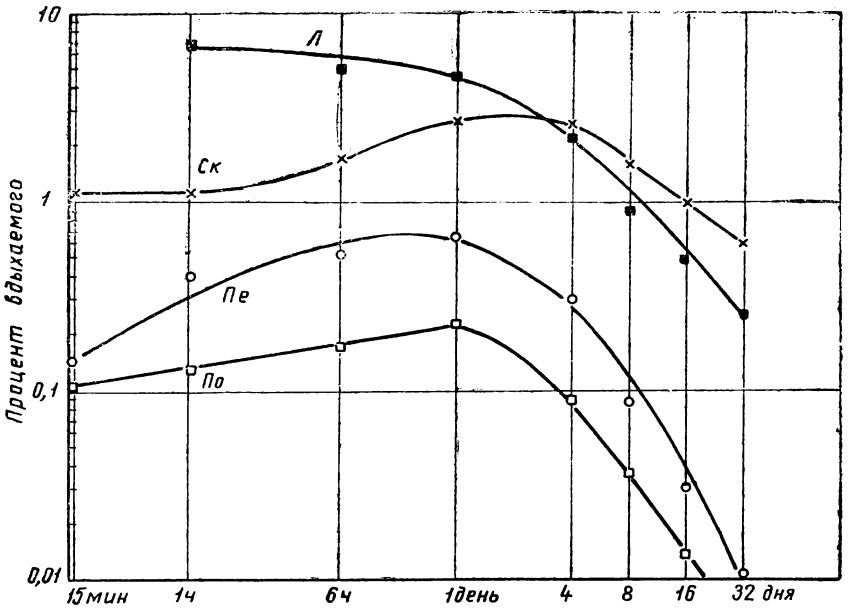

Рис. 12. Содержание циркония-95 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 10). Обозначения те же, что на рис. 1.

В сравнении с подкожным введением, различий в характере распределения почти нет. Это сопоставление позволяет сделать вывод о том, что из легких и из подкожной клетчатки резорбируется определенная, по-ви-

Таблица 10

Содержание циркония-95 в тканях крысы в разные сроки после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Голова *	Скелет	Тушка **	Кожа ***	Всего
15 *мин*	0,71	3,07	0,141	0,104	0,085	20,24	2,82	0,425	62,66	1,092	3,15	9,61	100,0
1 *ч*	0,903	4,88	0,404	0,133	0,080	45,93	6,75	0,335	22,66	1,117	8,00	12,73	97,98
6 *ч*	0,429	2,535	0,520	0,175	0,037	48,58	5,00	0,140	19;73	1,695	2,27	9,00	85,97
1 день	0,081	12,59	0,638	0,231	0,095	14,32	4,62	0,060	8,95	2,69	5,63	8,32	43,08
4 дня	0	0	0,300	0,092	0,076	0,39	2,22	0,025	1,89	2,59	3,83	3,29	12,24
8 дней	0	0	0,085	0,037	0,031	0,53	0,92	0,014	0,77	1,60	1,41	1,245	5,12
16 дней	0	0	0,030	0,014	0,015	0,20	0,50	0,010	0,40	1,00	1,40	0,500	3,12
32 дня	0	0	0,011	0,008	0,010	0,10	0,25	0,005	0,18	0,60	1,00	0,215	1,78

* Вместе с кожей.

** Весь остаток крысы без головы, кожи, бедренной кости и указанных внутренних органов.

*** Вся, за исключением кожи головы.

димому, более мелкая фракция церия, которая и дает различную с внутривенным введением картину распределения.

Резюме. После ингаляционной затравки церием основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на коже. В легких откладывается около 18%; в течение первых 6 *ч* примерно половина этого количества удаляется из них. В общем из легких резорбируется и поступает во внутренние органы (преимущественно в скелет и печень) около 12% церия. Другая доля его выводится в ротовую полость и вместе с задержанным в ней остальным церием заглатывается и полностью удаляется с калом (в течение 8 дней 78%). С мочой за 8 суток выделяется около 2,5%. Из скелета церий выделяется медленнее, чем из мягких органов. Характер распределения циркония по органам при ингаляционном введении (отличный от распределения при внутривенном и одинаковый с распределением при подкожном введении) говорит о том, что из легких и подкожной клетчатки всасывается определенная фракция церия, отличающаяся по своим физико-химическим свойствам от остальных.

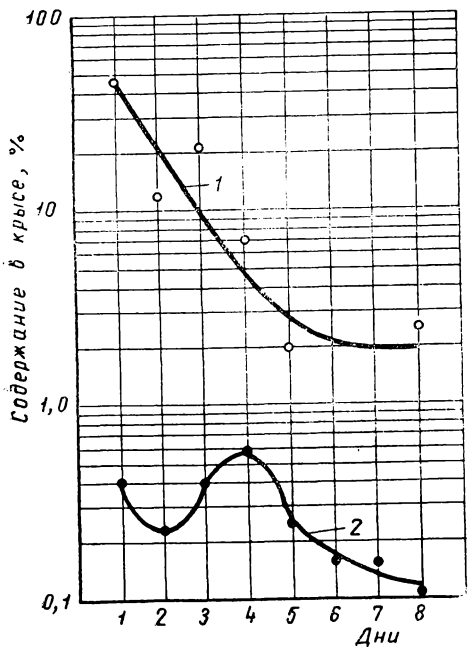

Рис. 13. Выделение циркония с мочой и калом после ингаляции.
1 — кал; *2* — моча.

Цирконий-95. Опыты по поведению циркония при ингаляционном введении показали (табл. 10, рис. 12), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества циркония находятся в голове (62,66%), желудочно-кишечном тракте (20,24%) и на коже (9,61%). Довольно высокое содержание активности в мышцах к этому сроку (3,07%), вероятно, обусловлено случайным загрязнением проб, тем более, что имелся сильный разброс данных у отдельных крыс. Необъяснимо низко содержание циркония в легких к 15-минутному сроку (2,82%). Едва ли можно предполагать, что более высокое содержание активности к первому часу (6,75%) характерно для этого или нескольких элементов, несмотря даже на то, что такая же картина получилась и в случае ниобия. Сомнительной кажется возможность последующего вдыхания первично задержанной в носовой полости активности. Малый разброс величин активности в легких крыс указанных двух групп заставляет предполагать какое-либо изменение в режиме работы установки при затравке крыс, вскрытых через 15 *мин*. В общем этот вопрос надо считать пока открытым и подлежащим дальнейшему изучению. Отбросив первый срок и экстраполируя прямую часть кривой содержания активности в легких по рис. 12 к моменту окончания затравки (5 *мин*), получаем в легких 11,5% проингалированного циркония.

В остальных внутренних органах имеется незначительное количество активности. К первому дню содержание циркония в органах (печень, почки, мышцы, селезенка, скелет) достигает максимума и затем идет снижение активности, более выраженное в мягких органах. Основные количества циркония попадают в желудочно-кишечный тракт со слизистых оболочек

ротовой полости, носоглотки и с морды и, почти не резорбируясь (по данным Гамильтона, из желудочно-кишечного тракта резорбируется менее 0,05%), выделяются (рис. 13 и 14) с калом (за 8 дней около 91%) и с мочой (около 4%):

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	0,396	45,840	46,236
2	0,228	12,038	58,502
3	0,412	20,700	79,614
4	0,573	6,951	87,138
5	0,244	1,949	89,331
6	0,157	1,171	90,659
7	0,150	1,430	92,239
8	0,103	1,009	93,351
Смыв	1,673	—	95,024
Итого	3,936	91,088	95,024

Сравнение результатов внутривенного и ингаляционного введения циркония выявляет значительные количественные различия в содержании его во внутренних органах крыс с 1-го по 32-й день опыта (табл. 11). Данные таблицы указывают на неполную резорбцию циркония и позволяют, путем сопоставления содержания его во внутренних органах (исключая легкие) при обоих способах введения, вычислить примерную величину резорбции циркония, а включая легкие,— первоначальную величину отложения циркония в легких. Такое сопоставление данных первого дня дает величину резорбции по сумме внутренних органов (7,2) и по скелету (6,1%) и начальную величину отложения в легких (около 13—14%) Цирконий выделяется из легких (см. табл. 11, % суммы активностей органов) сравнительно медленно, в результате чего к 32-му дню в них еще находится значительно больше (почти в 60 раз) циркония, чем при внутривенном введении. Отсутствие данных по содержанию циркония в ранние сроки после внутривенного введения не позволяет сделать вывод о начальных различиях в поведении его при разных способах аппликации.

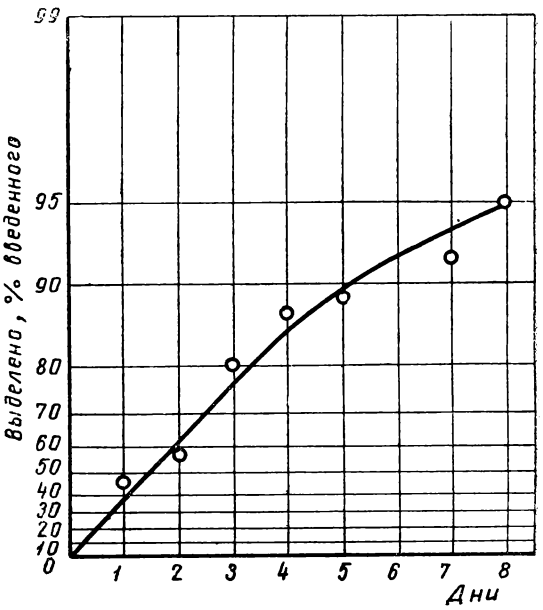

Рис. 14. Кумулятивное выделение циркония из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

Резюме. После ингаляционной затравки цирконием основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на коже (около 90%). В легких откладывается 13—14%, из них 7% всасывается и распределяется по внутренним органам, а остальное выводится в ротовую полость. Задержанный в ротовой полости, в носоглотке и на морде цирконий заглатывается и полностью удаляется с калом (в течение 8 суток 91%). С мочой за 8 суток выделяется около 4% циркония. Отложившийся в ор-

Таблица 11

Содержание циркония-95 в тканях крысы в разные сроки после ингаляторного (И) и внутривенного (В) введений

Ткань	15 *мин*	1 *ч*	6 *ч*	1 день		4 дня		8 дней		16 дней		32 дня	
	И				В	И	В	И	В	И	В	И	В
	Процент введенного												
Легкие+трахея	3,25	7,09	5,14	4,68	0,52	2,25	0,33	0,92	0,34	0,51	0,26	0,26	0,26
Печень	0,14	0,40	0,52	0,64	4,30	0,30	4,25	0,09	4,32	0,03	3,80	0,01	3,00
Почки	0,10	0,13	0,18	0,23	2,08	0,09	2,00	0,04	2,00	0,01	—	0,008	1,22
Селезенка	0,09	0,08	0,04	0,10	0,48	0,08	0,70	0,03	0,73	0,02	—	0,01	0,64
Скелет	1,09	1,12	1,70	2,69	44,0	2,59	46,8	1,60	45,5	1,00	—	0,60	43,4
	Процент суммы активностей данных органов												
Легкие+трахея	70,0	80,4	67,8	56,2	1,0	42,5	0,6	34,3	0,6	32,5	—	29,4	0,5
Печень	3,0	4,50	6,90	7,6	8,4	5,6	7,8	3,4	8,2	1,90	—	1,1	6,2
Почки	2,0	1,50	2,40	2,7	4,0	1,7	3,7	1,5	3,8	0,60	—	0,9	2,5
Селезенка	2,0	0,90	0,50	1,2	0,9	1,5	1,3	1,1	1,4	1,30	—	1,1	1,3
Скелет	23,0	12,7	22,4	32,3	85,7	48,7	86,6	59,7	86,0	63,7	—	67,5	89,5
	Процент суммы активностей данных органов (без легких)												
Печень	9,9	23,2	21,3	17,5	8,5	9,8	7,9	5,1	8,2	2,8	—	1,6	6,3
Почки	7,0	7,5	7,4	6,3	4,1	2,9	3,7	2,2	3,8	0,9	—	1,3	2,5
Селезенка	6,3	4,6	1,7	2,7	0,9	2,6	1,3	1,7	1,4	1,8	—	1,6	1,3
Скелет	76,8	64,7	69,6	73,5	86,5	84,7	87,1	91,0	86,6	94,5	—	95,5	90,0

ганах цирконий довольно быстро удаляется и к 32-му дню в организме крысы остается менее 2% его. Одинаковый характер распределения циркония по органам при внутривенном и ингаляционном введении его говорит о том, что в обоих случаях он находится в организме в одном и том же физико-химическом состоянии.

Ниобий-95. Опыты по поведению ниобия при ингаляционном введении показали (табл. 12, рис. 15), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества ниобия находятся в голове (63,25%) и желудочно-кишечном тракте (21,9%). Низкое содержание ниобия в легких (1,55%) с последующим повышением (до 3,54%) к первому часу, по-видимому, объясняется

Таблица 12

Содержание ниобия-95 в тканях крысы после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Голова	Скелет	Тушка	Кожа	Всего
15 *мин*	0,15	0,25	0,05	0,03	0,005	21,90	1,55	0,18	63,25	0,91	8,19	4,68	100,0
1 *ч*	0,56	3,82	0,52	0,31	0,18	49,20	3,54	0,20	26,59	2,39	8,90	9,91	100,0
6 *ч*	0,48	4,20	0,57	0,18	0,07	64,35	1,70	0,05	12,90	1,29	4,79	9,15	94,3
1 день	0,28	4,76	0,41	0,08	0,06	3,78	1,64	0,04	5,33	1,62	4,88	2,61	19,2
4 дня	0,10	1,67	0,04	0,03	0,02	0,89	1,24	0	2,20	0,97	2,19	3,22	10,0
8 дней	0	0,51	0	0,02	0	0	1,16	0	0,62	0,66	1,68	1,03	4,54
16 дней	0	0,17	0,08	0,03	0,02	0,07	0,22	0	0,21	0,33	0,74	0,60	2,0
32 дня	0	0	0	0,02	0,01	0,09	0,14	0	0,17	0,25	0,85	0,19	1,48

так же, как и в опытах с цирконием. Раннее достижение максимума содержания ниобия во внутренних органах (печень 0,52, почки 0,31, селезенка 0,18, скелет 2,39% к первому часу) свидетельствует о быстрой резорбции части находящегося в легких ниобия. Отложившиеся по слизистым оболоч-

кам ротовой полости, носоглотки и на губах основные количества ниобия, а также доля, выводимая мерцательным эпителием из легких, заглатываются и, почти не резорбируясь в желудочно-кишечном тракте (резорбция ниобия из желудочно-кишечного тракта не превышает 0,2%), выводятся

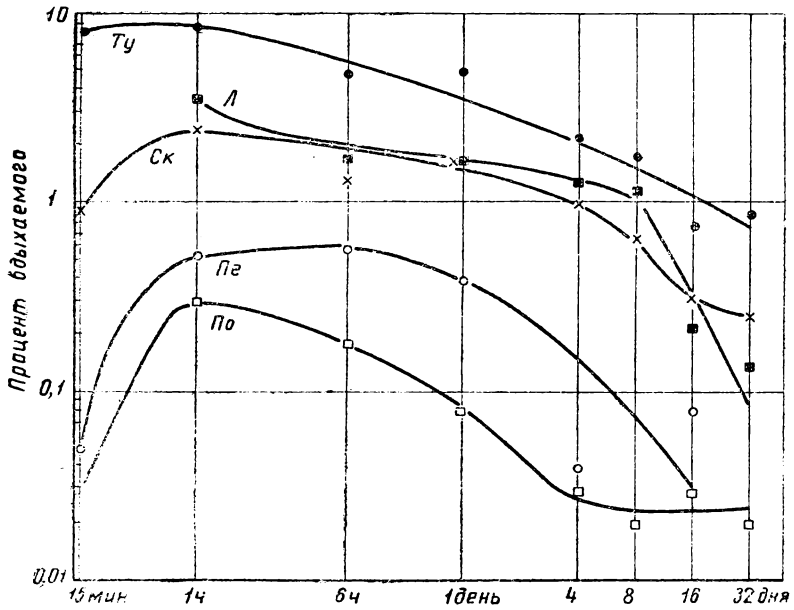

Рис. 15. Содержание ниобия-95 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 12). Обозначения те же, что на рис. 1.

(рис. 16, 17) с калом (за 8 дней около 88%); с мочой за 8 дней выводится основная часть (около 7%) резорбированной активности:

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	4,35	55,25	59,60
2—3	0,77	25,60	85,97
4	0,75	3,36	90,08
5	0,16	1,52	91,76
6	0,23	0,72	92,71
7	0,21	1,01	93,93
8	0,13	0,92	94,98
Смыв	0,43	—	95,41
Итого	7,03	88,38	95,41

Во внутренних органах, включая тушку, остается к этому сроку около 1,7% ниобия, а в легких 1,16%. Выделение ниобия из скелета идет медленнее, чем из мягких органов. К 32-му дню во всей крысе остается лишь около 1,5% проингалированного ниобия.

Сопоставление величин содержания активности в легких и в основных органах после ингаляционного и внутривенного введения (табл. 13) дает возможность вычислить величину резорбций ниобия из легких, а также начальное содержание его в них. Такой подсчет дает величину резорбции ниобия из легких, равную 10%, в течение первых суток (при этих расчетах учитывается отсутствие резорбции ниобия из желудочно-кишечного тракта, как на это уже указывалось выше), а содержание в легких — примерно 11%. Таким образом, низкое содержание ниобия в легких через 1 и 6 *ч*

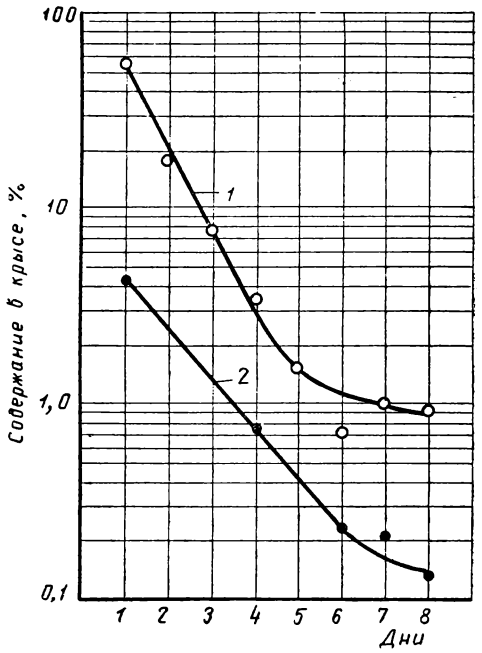

Рис. 16. Выделение ниобия с мочой и калом после ингаляции.
1 — кал; *2* — моча.

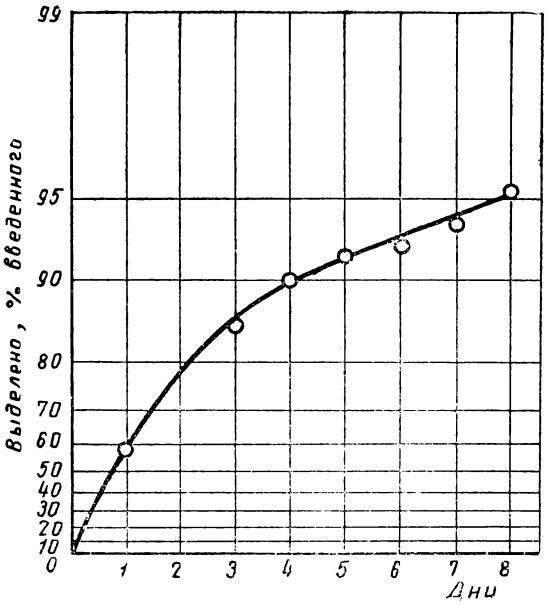

Рис. 17. Кумулятивное выделение ниобия из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

Таблица 13

Содержание ниобия-95 во внутренних органах крысы в разные сроки после ингаляторного (И), внутривенного (В) и подкожного (К) введений

Время после введения	Легкие			Печень			Почки			Селезенка			Скелет			Кровь			Мышцы		
	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К	И	В	К
Процент введенного																					
15 *мин*	1,73	1,30	—	0,05	5,82	—	0,03	1,85	—	0,005	0,30	—	0,91	8,90	—	0,50	67,80	—	0,25	17,6	—
1 *ч*	3,74	1,14	—	0,52	5,23	—	0,31	1,32	—	0,18	0,35	—	2,39	20,60	—	0,56	41,10	—	3,82	24,0	—
6 *ч*	1,75	0,85	—	0,57	5,25	—	0,18	1,47	—	0,07	0,64	—	1,29	23,60	—	0,48	31,10	—	4,20	13,6	—
1 день	1,68	1,14	—	0,41	7,25	—	0,08	1,98	—	0,06	1,10	—	1,62	24,50	—	0,28	17,10	—	4,76	15,2	—
4 дня	1,24	0,94	—	0,04	8,76	—	0,03	2,28	—	0,02	2,83	—	0,97	37,60	—	0,10	2,91	—	1,67	15,2	—
8 дней	1,16	0,86	0,61	0	8,74	6,27	0,02	2,78	3,76	0	2,52	1,52	0,66	31,60	32,00	0	0,85	1,33	0,51	12,8	15,3
16 дней	0,22	0,56	0,47	0,08	7,31	5,12	0,03	2,63	2,20	0,02	2,88	2,98	0,33	28,20	24,00	0	0,36	0,36	0,17	9,6	10,8
32 дня	0,14	0,53	0,41	0	4,75	3,63	0,02	2,18	1,86	0,01	2,14	5,03	0,25	27,50	17,00	0	0,24	—	0	8,8	6,3
Процент суммы активностей данных органов																					
15 *мин*	49,9	1,25	—	1,40	5,62	—	0,80	1,79	—	0,10	0,29	—	26,2	8,60	—	14,4	65,45	—	7,20	17,0	—
1 *ч*	32,4	1,22	—	4,50	5,58	—	2,70	1,41	—	1,60	0,37	—	20,7	21,98	—	4,90	43,84	—	33,2	25,6	—
6 *ч*	20,5	1,11	—	6,70	6,85	—	2,10	1,92	—	0,80	0,84	—	15,1	30,87	—	5,60	40,65	—	49,2	17,76	—
1 день	18,9	1,67	—	4,60	10,60	—	0,90	2,90	—	0,70	1,61	—	18,2	35,92	—	3,20	25,00	—	53,5	22,30	—
4 дня	30,4	1,33	—	1,00	12,41	—	0,70	3,23	—	0,50	4,01	—	24,8	53,32	—	2,50	4,13	—	41,1	21,56	—
8 дней	49,36	1,43	1,00	0	14,53	10,31	0,85	4,62	6,19	0	4,19	2,50	28,09	52,54	52,64	0,00	1,41	2,19	21,7	21,28	25,17
16 дней	25,9	1,09	1,02	9,40	14,18	11,15	3,50	5,10	4,79	2,40	5,59	6,49	38,80	54,70	52,25	0	0,72	0,78	20,0	18,62	23,52
32 дня	33,31	1,53	1,20	0	13,71	10,60	4,76	6,29	5,43	2,38	6,18	14,69	59,55	46,19	49,67	0	0,69	0	0	25,41	18,41
Процент суммы активностей данных органов (без легких)																					
15 *мин*	—	—	—	2,8	5,8	—	1,6	1,8	—	0,2	0,3	—	52,3	6,9	—	28,7	67,9	—	14,4	17,3	—
1 *ч*	—	—	—	6,7	5,6	—	4,0	1,4	—	2,3	0,4	—	30,7	22,2	—	7,2	44,5	—	49,1	25,9	—
6 *ч*	—	—	—	8,4	6,9	—	2,6	1,9	—	1,0	0,9	—	19,0	31,2	—	7,0	41,1	—	62,0	18,0	—
1 день	—	—	—	5,7	10,8	—	1,1	3,0	—	0,8	1,6	—	22,4	36,5	—	3,9	25,4	—	66,1	22,7	—
4 дня	—	—	—	1,4	12,6	—	1,1	3,3	—	0,7	4,1	—	34,2	54,0	—	3,5	4,2	—	59,1	21,8	—
8 дней	—	—	—	0	14,7	10,4	1,7	4,7	6,3	0	4,3	2,5	55,5	53,3	53,2	0	1,4	2,2	42,8	21,6	25,4
16 дней	—	—	—	12,6	14,4	11,3	4,8	5,2	4,8	3,2	5,6	6,6	52,4	55,3	52,8	0	0,7	0,8	27,0	18,8	23,7
32 дня	—	—	—	0	13,9	10,7	7,1	6,4	5,5	3,6	6,3	14,9	89,3	46,9	50,3	0	0,7	0	0	25,8	18,6

(3,74 и 1,75 вместе с трахеей, соответственно) является следствием весьма быстрой резорбции значительной доли его из этого органа. Как было показано ранее в нашей лаборатории [2], ниобий очень быстро и полностью резорбируется из подкожной клетчатки.

Сравнение характера распределения ниобия по органам при внутривенном и ингаляционном введениях показывает, что на протяжении всего опыта во втором случае наблюдается относительно большее содержание его в легких (в 20—40 раз); это указывает на длительное пребывание в легких остающейся доли активности.

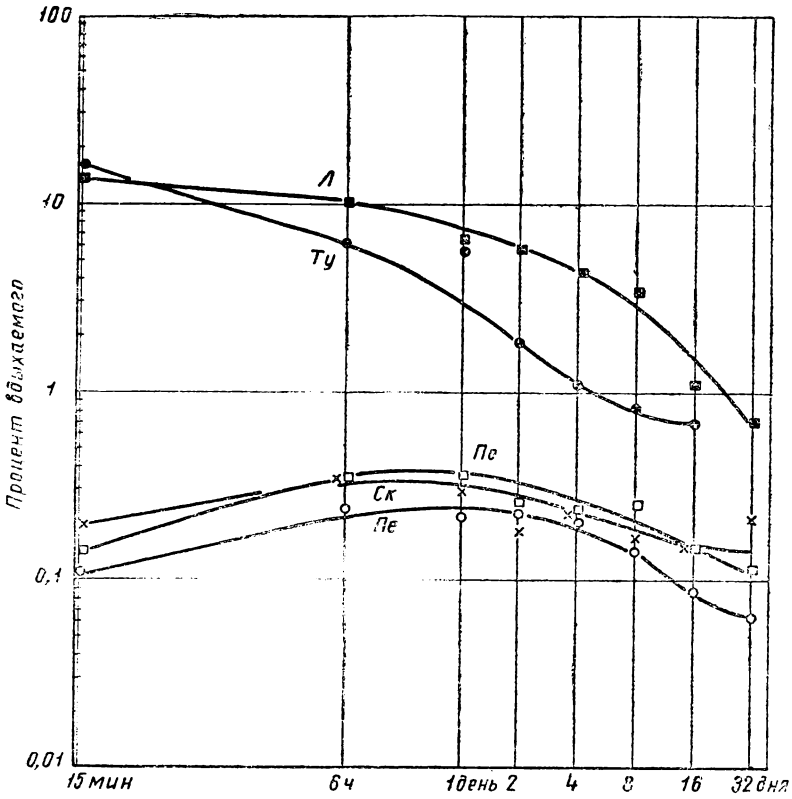

Рис. 18. Содержание рутения-106 во времени в органах крысы после ингаляции (по данным табл. 14). Обозначения те же, что на рис. 1.

Характер распределения резорбированной доли ниобия при ингаляционном введении после 4-го дня идентичен таковому при внутривенном и подкожном введениях. В ранние сроки, однако, при ингаляционном введении наблюдается явно большее содержание ниобия в мышцах и меньшее — в крови.

Резюме. После ингаляционной затравки крыс ниобием основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и в желудочно-кишечном тракте (около 85%). В легких откладывается около 11%. В первые часы после ингаляции резорбция ниобия из легких идет очень быстро, вследствие чего максимум содержания его во внутренних органах достигается уже к первому часу. Оставшаяся доля ниобия резорбируется, а также выводится из легких в ротовую полость очень медленно. В общем, в течение первых суток из легких резорбируется около 10% ниобия, причем

Таблица 14

Содержание рутения-106 в тканях крысы в разные сроки после ингаляции, % введенного

Время после введения	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Скелет	Тушка*	Кожа	Всего
15 *мин* . .	0,615	0,645	0,111	0,143	0,007	38,2	14,1	1,23	0,206	16,6	28,75	100
6 *ч*	0,655	0,685	0,240	0,360	0,002	47,10	10,20	0,133	0,354	6,24	21,3	87
1 день . .	0,382	0,560	0,217	0,370	0,014	31,60	6,61	0,090	0,310	5,72	8,0	53,7
2 дня . . .	0,203	0,920	0,230	0,260	0,022	1,25	5,96	0,060	0,186	1,85	2,89	13,7
4 дня . . .	0,106	0,635	0,203	0,240	0,032	0,31	4,46	0,050	0,231	1,13	0,95	8,35
8 дней .	0,090	0,230	0,142	0,260	0,026	0,42	3,42	0,040	0,170	0,83	0,05	6,03
16 дней . .	0,008	0,116	0,087	0,150	0,021	0,017	1,12	0,020	0,155	0,67	0,29	2,81
32 дня . . .	0,006	0,205	0,063	0,115	0,023	0,043	0,71	—	0,215	—	—	1,38

* Весь остаток крысы без кожи.

около половины этого количества (4,35%) выделяется в первые же сутки с мочой. Задержанный в ротовой полости, в носоглотке и на морде ниобий заглатывается и, почти не резорбируясь, выводится с калом (за 8 суток — около 88%). С мочой за 8 суток выделяется около 7% ниобия. Отложившийся во внутренних органах ниобий довольно быстро выделяется и в результате к 32-му дню во всей крысе остается около 1,5% проингалированного ниобия.

Характер распределения резорбированной из легких доли ниобия при ингаляционном введении идентичен таковому при внутривенном и подкожном введениях.

Рутений-106. Опыты по поведению рутения при ингаляционном введении показали (табл. 14, рис. 18), что через 15 *мин* после ингаляции основные количества рутения находятся в тушке (16,6%), желудочно-кишечном тракте (38,2%), легких (14,1%) и на коже (28,75%). Во внутренних органах к этому времени содержатся незначительные количества рутения.

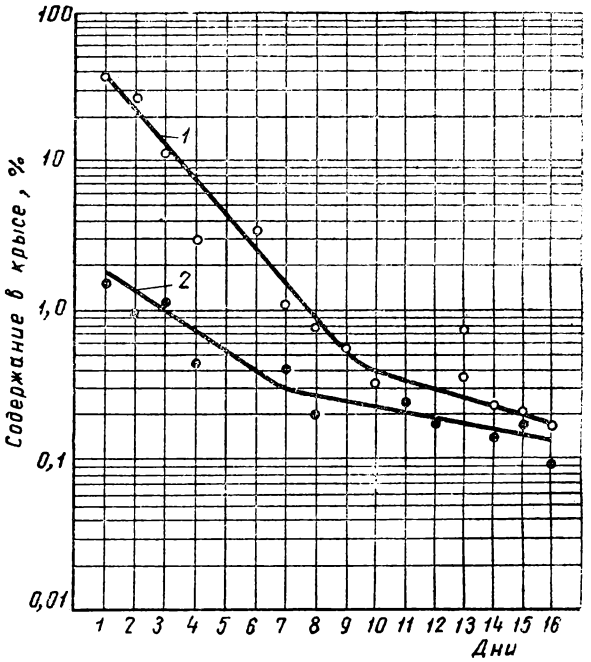

Рис. 19. Выделение рутения с мочой и калом после ингаляции.
1 — кал; *2* — моча.

Высокое начальное содержание активности в тушке объясняется тем, что в этом опыте, так же как и в опытах с церием и цезием, от нее не отделялась голова, а как известно, в ротовой полости при ингаляционной затравке задерживаются значительные количества аэрозолей. Большая

часть их заглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт, чем и обусловлено резкое падение активности тушки к шестому часу (с 16,6 до 6,24%), с соответствующим повышением активности в желудочно-кишечном тракте (с 38,2 до 47,1%). Высокий процент активности на коже (28,75%) объясняется тем, что здесь бралась вся кожа, включая кожу головы. Содержание активности в сумме внутренних органов не превышает 2,5%, а к 32-му дню в них остается всего около 0,6%.

Заглатываемый из ротовой полости рутений почти не резорбируется в желудочно-кишечном тракте (по данным Гамильтона, резорбируется около 0,05%) и выделяется с калом. Поэтому активность внутренних органов обусловлена резорбцией рутения из легких. Выделение проингалированного рутения из организма (рис. 19, 20) происходит в основном с калом (за 16 дней около 85%); с мочой за этот срок выделяется около 8% (смыв обменных клеток производился ежедневно и активность добавлялась к активности мочи):

Время после ингаляции, дни	Моча	Кал	Кумулятивное
1	1,55	36,4	37,95
2	0,978	27,3	66,228
3	1,19	10,9	78,318
4	0,43	2,85	81,598
5—6	1,01	3,3	85,908
7	0,40	1,19	87,498
8	0,222	0,75	88,470
9	1,16	0,53	90,160
10	0,075	0,33	90,565
11	0,24		
12	0,18	0,75	92,095
13	0,36		
14	0,14	0,23	92,465
15	0,18	0,21	92,855
16	0,091	0,17	93,116
Итого	8,206	84,91	93,116

Сопоставление величин активностей по сумме органов без легких при ингаляторном и внутривенном введениях рутения показывает, что резорб-

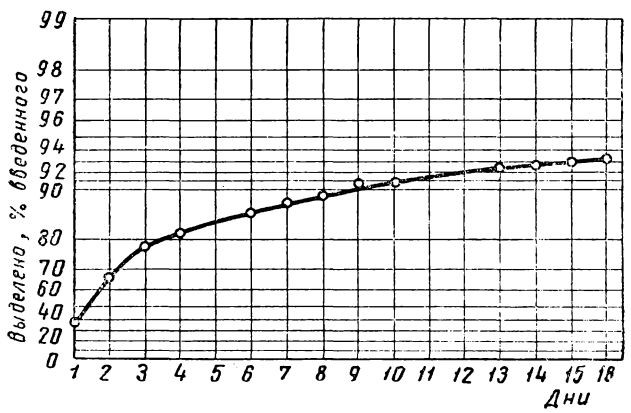

Рис. 20. Кумулятивное выделение рутения из организма крысы с мочой и калом после ингаляции.

ция его из легочной ткани равна примерно 3,5%, однако высокое выделение рутения с мочой (8%) говорит о том, что в этом случае сравнение содержания рутения во внутренних органах при обоих способах введения дает неправильную величину резорбции (табл. 15). Это, возможно, связано

с более быстрым выделением резорбированного из легких рутения с мочой. Ввиду отсутствия резорбции рутения из желудочно-кишечного тракта надо принять, что выделенные с мочой количества являются частью резорбированного рутения. Суммируя эту величину с содержанием активности во внутренних органах к 16-му дню, мы получаем величину резорбции 8,8%.

Таблица 15

Содержание рутения-106 в тканях крысы в разные сроки после ингаляторного (И) и внутривенного (В) введений

Время после введения	Легкие		Печень		Почки		Селезенка		Скелет		Кровь		Мышцы	
	И	В	И	В	И	В	И	В	И	В	И	В	И	В
						Процент введенного								
15 *мин* .	14,1	—	0,11	—	0,14	—	0,007	—	0,20	—	0,61	—	0,64	—
6 *ч* . .	10,2	1,25	0,24	6,13	0,36	2,02	0,002	1,0	0,35	10,4	0,66	21,4	0,69	19,4
1 день .	6,61	1,08	0,22	6,92	0,37	3,45	0,01	1,0	0,31	12,3	0,38	10,2	0,56	21,6
2 дня .	5,96	1,04	0,28	8,92	0,26	3,82	0,02	1,09	0,19	8,50	0,20	7,80	0,92	19,8
4 дня .	4,46	0,82	0,20	8,05	0,24	4,22	0,03	1,16	0,23	8,20	0,11	3,50	0,64	16,2
8 дней .	3,42	0,64	0,14	6,22	0,26	2,96	0,03	1,71	0,17	6,00	0,09	1,20	0,23	10,8
16 дней .	1,12	0,31	0,09	2,83	0,15	2,55	0,02	0,76	0,16	4,50	0,01	0,90	0,12	7,2
32 дня .	0,71	0,29	0,06	1,16	0,12	1,23	0,02	0,71	0,22	2,70	0,006	0,08	0,21	6,30
						Процент суммы активностей данных органов								
15 *мин* .	89,2	—	0,7	—	0,9	—	0,04	—	1,26	—	3,8	—	4,1	—
6 *ч* . .	81,58	2,0	1,9	10,0	2,9	3,3	0,02	1,6	2,8	16,9	5,9	34,7	5,5	31,5
1 день .	78,1	1,9	2,6	12,2	4,4	6,1	0,1	1,8	3,7	21,8	4,5	18,0	6,6	38,2
2 дня .	76,6	2,1	3,0	17,5	3,3	7,5	0,3	2,1	2,4	16,7	2,6	15,3	11,8	38,8
4 дня .	75,5	2,0	3,4	19,1	4,1	10,0	0,5	2,7	3,9	19,4	0,2	8,3	12,5	38,5
8 дней .	78,8	2,2	3,2	21,1	6,0	10,0	0,7	5,8	3,9	20,3	2,1	4,0	5,3	36,6
16 дней .	67,0	1,6	5,4	14,9	9,0	13,4	1,2	4,0	9,6	23,6	0,6	4,7	7,2	37,8
32 дня .	52,8	2,3	4,5	9,3	8,9	9,9	1,5	5,7	16,3	21,7	0,4	0,6	15,6	50,5
						Процент суммы активностей данных органов (без легких)								
15 *мин* .	—	—	6,4	—	8,1	—	0,4	—	11,7	—	35,8	—	37,6	—
6 *ч* . .	—	—	10,4	10,2	15,6	3,3	0,1	1,7	15,2	17,2	28,6	35,4	30,1	32,2
1 день .	—	—	11,9	12,5	20,0	6,2	0,5	1,8	16,7	22,1	20,7	18,4	30,2	39,0
2 дня	—	—	12,6	17,9	14,3	7,7	1,1	2,1	10,4	17,0	11,1	15,6	50,5	39,7
4 дня .	—	—	13,8	19,5	16,7	10,2	2,1	2,8	15,9	19,8	6,9	8,5	44,6	39,2
8 дней .	—	—	15,0	21,5	28,5	10,3	3,4	5,9	18,6	20,7	9,7	4,2	24,8	37,4
16 дней .	—	—	16,5	15,1	27,3	13,6	3,6	4,0	29,1	24,0	1,8	4,8	21,7	38,5
32 дня .	—	—	9,4	9,5	18,8	10,1	3,2	5,8	34,6	22,2	0,9	0,7	33,1	51,7

Принимая, как уже указано выше, что резорбция рутения происходит только из легких, по сумме активности в них и во внутренних органах в первый срок мы определяем начальное содержание рутения в легких, равное 15—16%. Несмотря на то, что к 32-му дню в легких остается лишь 0,71% рутения, все же это составляет 52,8% активности внутренних органов и превышает содержание рутения в легких при внутривенном введении в 23 раза. Такое длительное пребывание рутения в легких указывает на медленное очищение их.

Как видно из этой же таблицы (см. % суммы активностей органов без легких), характер распределения рутения по органам при ингаляционном введении в общем идентичен таковому при внутривенном введении. Исключение представляют почки, в которых относительное содержание рутения при ингаляторном введении раза в два превышает содержание его при внутривенном введении.

Резюме. После ингаляционной затравки рутением основные количества его задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на коже (около 85%). В легких откладывается примерно 17%. Из них около 9% резорбируется и распределяется по внутренним органам аналогично внутривенно введенному рутению, за исключением более высокого содержания в почках.

Задержанный в ротовой полости, в носоглотке и на морде, а также выведенный из легких мерцательным эпителием дыхательных путей рутений заглатывается и полностью удаляется с калом (в течение 16 суток около 85%). Отложившийся в органах рутений довольно быстро выделяется и уже к 32-му дню в организме крысы остается менее 1,5% его.

Влияние Na_2·ЭДТА на поведение иттрия и церия в организме. Результаты опытов по изучению влияния внутрибрюшинно и ингаляционно[1] введенного этилендиаминтетраацетата натрия (Na_2·ЭДТА) на поведение проингалированных иттрия-91 и церия-144 показали (табл. 16, 17), что

Таблица 16

Содержание иттрия-91 в тканях крысы на 8-й день после ингаляционного введения а — контроль; б — внутрибрюшинное введение Na_2 ЭДТА (ежедневно по 20 *мг*), в — ингаляционное введение Na_2 ЭДТА (ежедневно по 10 *мин*, насыщенный раствор)

Группа	Легкие	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Кровь	Мышцы	Трахея	Голова	ЖКТ	Тушка	Кожа	Всего
					Процент введенного								
а	0,800	0,096	0,118	0,008	3,160	0,010	0	0,019	1,980	0,783	2,388	0,609	6,969
б	0,114	0,020	0,011	0,002	0,786	0	0	0,005	1,550	0,741	0,797	0,472	3,751
в	0,106	0,031	0,031	0,008	0,678	0	0	0,003	0,427	2,896	1,250	2,142	6,928
					Процент суммы активностей данных органов								
а	19,200	2,3	2,800	0,200	75,500	—	—	—	—	—	—	—	100
б	12,2	2,1	1,200	0,200	84,300	—	—	—	—	—	—	—	100
в	12,4	3,5	3,500	0,900	79,700	—	—	—	—	—	—	—	100
					Процент суммы активностей данных органов (без легких)								
а	—	2,8	3,500	0,200	93,500	—	—	—	—	—	—	—	100
б	—	2,4	1,300	0,200	96,100	—	—	—	—	—	—	—	100
в	—	4,0	4,000	1,000	91,000	—	—	—	—	—	—	—	100

ежедневное внутрибрюшинное введение по 20 *мг* Na_2·ЭДТА (начиная через 3 *ч* после ингаляционной затравки иттрием), снизило содержание Y^{91} в организме крысы к 8-му дню примерно вдвое. При этом наиболее выражено снижение активности в легких (в 7 раз), в печени (в 5 раз), в почках (в 10 раз), в скелете (в 4 раза) и во всей тушке (в 3 раза). Ежедневное ингаляционное введение Na_2 · ЭДТА (также начиная через 3 *ч* после затравки иттрием) оказало меньший эффект. Обращает на себя внимание значительно более высокое содержание иттрия в желудочно-кишечном тракте при ингаляционном введении Na_2 · ЭДТА. По-видимому, это связано с заглатыванием осевшего на слизистых оболочках носоглотки и ротовой полости аэрозоля Na_2 · ЭДТА и поступлением его в желудочно-кишечный тракт. Повышение содержания в желудочно-кишечном тракте иттрия, церия и неразделенного раствора при пероральном введении их с последующим

[1] Ингаляция Na_2. ЭДТА проводилась при помощи распыления пульверизатором насыщенного (10-процентного) раствора Na_2·ЭДТА в специальной камере, в которую помещались крысы.

Таблица 17

Содержание церия-144 в тканях крысы на 8-й и 16-й дни после ингаляционного введения; а — контроль, б — ингаляционное введение Na_2 ЭДТА (сразу, на 2-й и 4-й дни), в — ингаляционное введение Na_2 ЭДТА на 4-й день после затравки, г — внутрибрюшинное введение Na_2 ЭДТА (25 *мг* сразу после затравки)

Время после введения	Группа	Легкие	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Кровь	Трахея	ЖКТ	Тушка	Кожа	Всего
		Процент введенного										
8-й день	а	6,14	2,63	0,21	0,02	1,52	0,32	0,04	1,24	5,40	2,50	20,02
	б	2,43	3,75	0,10	0,03	3,23	0,29	0,04	1,01	7,88	0,94	19,70
		Процент суммы активностей данных органов										
	а	58,3	25,0	2,00	0,2	14,5	—	—	—	—	—	100
	б	25,4	39,3	1,0	0,3	34,0	—	—	—	—	—	100
		Процент суммы активностей данных органов (без легких)										
	а	—	60,0	4,8	0,5	34,7	—	—	—	—	—	100
	б	—	52,6	1,4	0,4	45,6	—	—	—	—	—	100
16-й день		*Процент введенного*										
	а	2,33	2,08	0,12	0,03	2,72	—	0,09	0,39	—	—	7,76
	б	1,74	1,53	0,24	0,02	5,50	—	0,03	0,27	—	—	9,33
	в	2,40	2,20	0,14	0,02	3,85	—	0,03	0,41	—	—	9,05
	г	1,08	1,03	0,06	0,01	2,61	—	0,02	0,17	—	—	4,98
		Процент суммы активностей данных органов										
	а	32,0	28,6	1,6	0,4	37,4	—	—	—	—	—	100
	б	19,3	16,9	2,6	0,2	61,0	—	—	—	—	—	100
	в	27,9	25,6	1,6	0,2	44,7	—	—	—	—	—	100
	г	22,6	21,5	1,2	0,2	54,5	—	—	—	—	—	100
		Процент суммы активностей данных органов (без легких)										
	а	—	42,0	2,4	0,6	55,0	—	—	—	—	—	100
	б	—	21,0	3,3	0,8	75,4	—	—	—	—	—	100
	в	—	35,4	2,3	0,3	62,0	—	—	—	—	—	100
	г	—	27,8	1,6	0,3	70,3	—	—	—	—	—	100

пероральным введенем $Na_2 \cdot$ ЭДТА было установлено уже ранее в нашей лаборатории.

Сравнение характера распределения иттрия и церия по органам показывает (см. табл. 16, 17), что содержание их в легких под воздействием $Na_2 \cdot$ ЭДТА относительно ниже, а в скелете относительно выше, чем в контроле. Это указывает на повышенную резорбцию их из легких, с одной стороны, и, с другой,— на меньший процент грубодисперсной фракции резорбированных иттрия и церия.

С церием было поставлено два отдельных опыта. В первом прослеживали выделение излучателя с мочой и калом до 8-го дня опыта под влиянием лишь ингаляционного введения комплексона, а во втором — только с мочой до 16-го дня при разных способах введения комплексона.

В случае трехкратного ингаляционного введения $Na_2 \cdot$ ЭДТА (см. табл. 17) содержание церия в легких понизилось в 2,5 раза, с соответствующим повышением отложения в печени и в скелете. Это, по-видимому, связано с повышенной резорбцией церия из легочной ткани под воздействием ЭДТА. К 16-му дню (см. в той же таблице) наблюдается еще большее повышение содержания церия в скелете с некоторым падением активности в печени. Однократное ингаляционное введение $Na_2 \cdot$ ЭДТА на 4-й день после затравки церием слегка повысило содержание его в скелете.

Однократное внутрибрюшинное введение 25 *мг* $Na_2 \cdot$ ЭДТА непосредственно после затравки церием понизило вдвое содержание его во всех органах, кроме скелета. Таким образом, эффективным в смысле снижения содержания проингалированного церия в организме оказалось внутрибрюшинное введение $Na_2 \cdot$ ЭДТА.

Сравнение характера распределения резорбированной доли церия показывает, что как к 8-му, так и к 16-му дню повышается относительное содержание его в скелете и уменьшается в печени. Это указывает на относительно больший процент резорбции мелкодисперсной фракции церия из легких. Обменные опыты (табл. 18 и 19) показывают, что внутрибрюшинное

Таблица 18

Выделение иттрия с мочой и калом крыс после ингаляционной затравки, % введенного; а — контроль, б — внутрибрюшинное введение $Na_2 \cdot$ЭДТА (ежедневно по 20 *мг*), в — ингаляционное введение $Na_2 \cdot$ЭДТА (ежедневно по 10 *мин* насыщенного раствора)

Время после затравки, дни	Моча			Кал		
	а	б	в	а	б	в
1	0,226	3,320	1,565	47,2	56,25	50,25
2	0,163	0,955	0,874	27,27	15,125	20,0
3	0,476	0,631	0,446	6,48	10,04	9,78
4	0,239	0,256	0,192	7,17	6,34	6,725
5	0,181			1,87		
6	0,063	0,441	0,264	1,229	4,11	3,27
7	0,036			1,399		
8	0,019			0,607		
Смыв . .	0,180	0,137	0,260	—	—	—
Итого .	1,583	5,740	3,601	93,225	91,865	90,025

введение $Na_2 \cdot$ ЭДТА повышает выделение с мочой проингалированного иттрия и церия. Как видно из табл. 18, значительно (в 15 раз при внутрибрюшинном и в 7 раз при ингаляционном введении $Na_2 \cdot$ ЭДТА) повышается выделение иттрия с мочой в первые сутки опыта. В последующие два дня также наблюдается несколько усиленное выделение иттрия.

Менее выраженное повышение выделения в первый день (в 3,5 раза при внутрибрюшинном однократном введении $Na_2 \cdot$ ЭДТА и почти в 2 раза при трехкратном ингаляционном введении $Na_2 \cdot$ ЭДТА) наблюдается в опыте с церием (см. табл. 19). Надо отметить, однако, что такое повышение выделения с мочой наблюдалось и при позднем (на 4-й день) однократном ингалировании $Na_2 \cdot$ ЭДТА (см. табл. 19, через 5 дней, группа «в»).

Резюме. Внутрибрюшинное (ежедневно по 20 *мг*) введение ЭДТА крысам повышает выделение с мочой проингалированного иттрия в 3,5 раза, причем в первые сутки выделяются в 15 раз большие количества активности, чем в контроле. В опытах с церием однократное внутрибрюшинное

введение $Na_2 \cdot$ ЭДТА сразу после ингаляционной затравки повысило выделение его с мочой в 3 раза, причем в первые сутки наблюдалось в 3,65 раза большее выделение активности. Ингаляционное введение $Na_2 \cdot$ ЭДТА кры-

Таблица 19

Выделение церия с мочой и калом крыс после ингаляционной затравки, % введенного
а — контроль, б — ингаляционное введение Na_2·ЭДТА (сразу, на 2-й и 4-й дни), в — ингаляционное введение Na_2·ЭДТА на 4-й день после затравки, г — внутрибрюшинное введение Na_2·ЭДТА (25 *мг* сразу после затравки)

Время после затравки, дни	Опыт 1				Опыт 2			
	моча		кал		моча			
	а	б	а	б	а	б	в	г
1	0,50	1,62	25,70	51,50	1,92	3,65	0,74	7,01
2	0,65	0,09	37,60	16,30	0,35	0,274	0,36	8,15
3	0,13	0,07	6,90	2,81	0,32	0,38	0,93	0,39
4	0,89	0,20	4,51	1,63	1,40	0,39	0,29	0,04
5	0,10	0,08	1,09	2,11	0,45	1,44	4,59	0,05
6	0,02	0,03	1,00	0,60	0,33	0,22	2,70	1,41
7	0,06	0,08	0,74	0,29	0,58	0,05	1,55	0,08
8	0,05	0,03	0,82	0,36	0,22	0,04	0,60	0,05
9	—	—	—	—	0,37	—	0,32	—
10	—	—	—	—	0,14	0,05	0,16	0,14
11	—	—	—	—	0,09	0,02	—	0,15
12	—	—	—	—	0,11	—	0,17	0,97
13—16	—	—	—	—	0,17	—	0,57	—
Итого	2,40	2,19	78,36	75,60	6,45	6,51	12,98	18,44

сам после ингаляционной затравки иттрием и церием дало менее выраженный эффект. Под воздействием $Na_2 \cdot$ ЭДТА увеличивается резорбция иттрия и церия из легких, причем характер распределения их меняется в сторону большего отложения в скелете и меньшего в мягких органах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приступая к обсуждению полученных результатов, мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что в настоящем исследовании авторы ставили перед собой задачу определить величину отложения в легких различных радиоэлементов при однотипной методике ингаляционной затравки и проследить дальнейшую судьбу их в организме. Размеры частиц ингалируемого аэрозоля не определялись, однако ввиду того, что опыты проводились в одинаковых с ранее описанными (1) условиях, диаметр частиц можно принять равным 0,5—10 *мк*, причем максимум падает на 1 *мк*. Не исключены, конечно, колебания среднего диаметра аэрозоля от опыта к опыту вследствие возможной примеси некоторых солей к невесомым препаратам. В данном исследовании, однако, нас интересовали в первую очередь общие закономерности поведения в организме ингалируемых радиоэлементов с целью сравнения с другими способами введения, изученными в лаборатории ранее, а также с целью сравнения поведения различных элементов при ингаляционном введении, а не зависимость величины отложения в легких от размера аэрозоля.

Величина отложения в легких. Ход кривых содержания различных радиоэлементов в легких после ингаляционной затравки убеждает нас

том, что найденные к 15-й минуте величины не представляют начальное одержание активности в легких сразу после окончания ингаляции. Это в особенности касается таких элементов, как стронций, цезий и ниобий, выделение которых из легких — будь то резорбция или выведение в ротовую полость — идет с большой скоростью. Значительное содержание их во внутренних органах уже к 15-й минуте подтверждает быструю резорбцию из легочной ткани.

Поэтому при отсутствии данных по содержанию активности в легких у животных, забитых непосредственно после окончания затравки, мы можем определить его, суммируя содержание активности во внутренних органах и в легких в начальные сроки после ингаляции (15 *мин* — 1 *ч*), пока еще нет заметного выделения из организма, а также резорбции из желудочно-кишечного тракта. Другая возможность — экстраполяция кривой содержания во времени радиоизотопов в легких к начальному сроку.

Вполне понятно, что выделение (резорбция и выведение в ротовую полость) активности из легких происходит и во время самой затравки, причем в тем большей степени, чем длительнее затравка. Таким образом, суммарная величина (активность легких + активность внутренних органов) дает нам общее количество активности, отложившейся в легких во время ингаляции, за вычетом выделенного в ротовую полость, а экстраполяция кривой — действительное содержание активности в легких к моменту окончания ингаляции.

Таблица 20

Содержание радиоэлементов в легких к моменту окончания ингаляции, % введенного

Показатель	Cs^{137}	Sr^{89}	Y^{91}	Ce^{144}	Zr^{95}	Nb^{95}	Ru^{106}
Через 15 *мин* после затравки в легких и трахее	8,5	3,9	11,8	17,7	7,1*	3,7*	15,3
во внутренних органах	7,3	5,1	0,8	0,4	7,5*	7,8*	1,7
Итого в легких к моменту окончания ингаляции	15,8	9,0	12,6	18,1	14,6	11,5	17,0
Экстраполировано графически	15,5	10,0	13,0	18,0	11,5	10,0	17,0

* Содержание к первому часу после ингаляции.

В табл. 20 представлены величины содержания различных радиоэлементов в легких к моменту окончания ингаляции, вычисленные графически и по сумме активностей основных внутренних органов и легких в первые сроки после затравки. Как видно из табл. 20 и рис. 21, начальное содержание различных радиоэлементов в легких после ингаляционной затравки колеблется от 10 до 18%. Большее содержание в легких цезия, церия и рутения, возможно, обусловлено меньшим диаметром аэрозолей, чем и объяснялся по-видимому, проскок их через контрольный фильтр (см. раздел «Методика») во время затравки. Обращает внимание совпадение величин, вычисленных обоими способами, что указывает на отсутствие заметной резорбции за время ингаляции (5—7 *мин*).

Такая же примерно величина отложения в легких (16%) была установлена ранее при ингаляции неразделенного раствора излучателей [1]. Несколько более высокое отложение в легких (14—25%) наблюдалось в случае плутония [3].

По данным Скотта с сотрудниками [7], в легких крысы задерживается от 34 до 48% проингалированного плутония. Диаметр частиц аэрозоля, по данным этих авторов, колеблется в пределах 0,06—38 *мк*, при среднем

диаметре 0,49 *мк*. Уже этой разницей в размерах ингалируемых частиц можно было бы, пожалуй, объяснить вдвое большее отложение плутония в легких, по сравнению с данными нашей лаборатории. Однако нам хотелось бы указать на другой существенный момент. В опытах Скотта, в отличие от наших, крысы были в наркотизированном состоянии, а это, по нашим данным, ведет к резкому изменению начального распределения аэрозоля.

Как показали результаты одновременной затравки ниобием 4 крыс, две из которых были наркотизированы внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (табл. 21), во всем организме наркотизированных крыс содержится лишь 23,59% радиоактивности контроля, причем в основном за счет

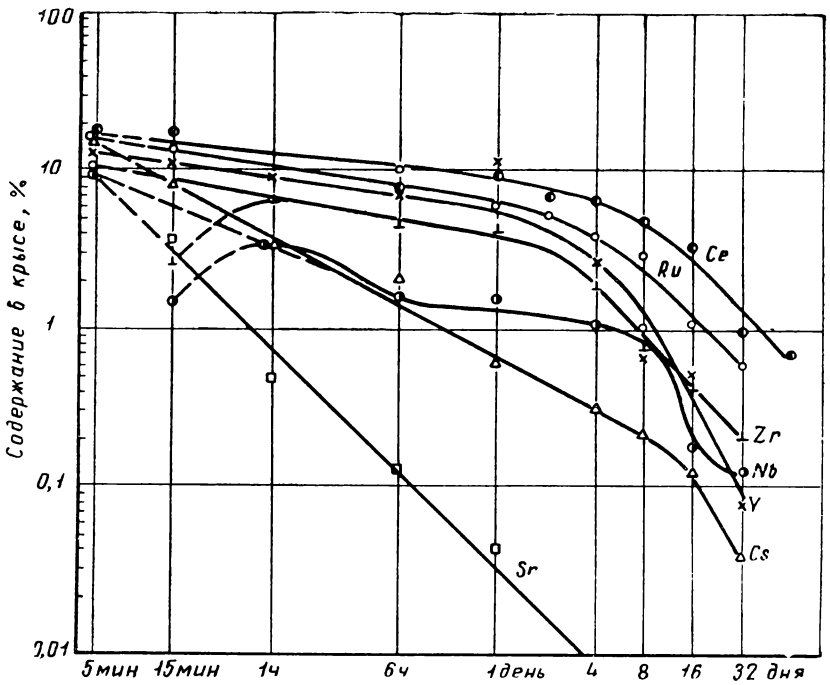

Рис. 21. Содержание радиоэлементов в легких во времени после ингаляционной затравки (*штриховой линией* указана экстраполированная часть кривой).

меньшего содержания ниобия в голове и почти полного отсутствия его в желудочно-кишечном тракте; содержание ниобия в легких наркотизированных крыс в два раза меньше, чем в контроле. При выражении же содержания ниобия в органах в процентах найденной в крысах активности у наркотизированных крыс получаются значительно большие величины в легких (в 2 раза), в голове (в 2 раза), в скелете (в 3,8 раза), на коже (2,6 раза) и опять-таки ничтожно малые (в 12,5 раз меньшие) в желудочно-кишечном тракте.

Уже из этого сопоставления ясно видно, что ингаляционные опыты на наркотизированных крысах дают совершенно иные результаты. Кроме того, такие опыты — неподходящая модель для выяснения профессиональной вредности ингаляционного попадания излучателей, ввиду хотя бы того, что наркотизированные крысы не слизывают с губ и не заглатывают аэрозоля во время опыта. Этим, по-видимому, и объясняется малое содержание активности в их желудочно-кишечном тракте.

Скорость удаления излучателей и величина резорбции их из легких. Как уже отмечалось выше, удаление отложенного в легких излучателя после

ингаляции происходит двумя путями: резорбция и выведение в ротовую полость при помощи мерцательного эпителия. Кривая падения радиоактивности, содержащейся в легких, во времени отображает удаление излучателя обоими путями. Разложение этой кривой на две составляющие, характеризующие каждый из указанных механизмов в отдельности, принципиально возможно, однако весьма трудоемко. Для этого необходимы точный учет, особенно в первые часы, выделения изотопа с мочой, резорбции его из желудочно-кишечного тракта, вычисление выделения из организма резорбированной доли с калом и т. д.

Таблица 21

Содержание ниобия-95 в тканях контрольных и наркотизированных крыс через 30 *мин* после ингаляционной затравки

Крысы	Кровь	Печень	Почки	Селезенка	ЖКТ	Легкие	Трахея	Голова	Скелет	Тушка	Кожа	Всего
					Процент введенного							
Контрольные . . .	0,48	0,50	0,12	0,05	61,7	2,60	0,11	22,03	2,33	4,53	7,76	100
Наркотизированные, % контроля	0,54	0,17	0,06	0,03	1,16	1,25	0,18	11,41	2,06	3,87	4,82	23,59
					Процент найденного в каждой группе							
Контрольные . . .	0,48	0,50	0,12	0,05	61,7	2,60	0,11	22,03	2,33	4,53	7,76	100
Наркотизированные	2,29	0,72	0,25	0,13	4,91	5,30	0,76	48,35	8,73	16,04	20,45	100

Данные по поведению излучателя при внутривенном и пероральном введениях позволяют провести такие расчеты путем сопоставления с данными ингаляционных опытов. Однако, ввиду возможных различий в поведении препаратов, изготовленных в разное время, ввиду невысокой точности результатов ингаляционных опытов, выполнение точных расчетов не имеет особого смысла.

В настоящей статье для определения величины резорбции было использовано сравнение содержания активности во внутренних органах при ингаляционном и внутривенном способах введения (см. в разделе «Результаты опытов»).

Исследования показали, что наибольшей скоростью выделения из легких обладает стронций (табл. 22). Это объясняется высокой степенью резорбции его как не гидролизующегося элемента и отсутствием тенденции отложения в мягких органах. Как указывалось выше, содержание стронция в легких при ингаляционном введении уже через сутки достигает того же уровня (0,04%), что и при внутривенном введении, т. е. практически весь отложившийся в легких во время ингаляции стронций выделяется из них. Резорбция стронция из легких очень быстрая и практически полная. Кажущееся более медленное выделение цезия объясняется равномерностью распределения его в организме и большим, по сравнению с другими элементами, отложением в легких при иных способах введения, в частности, при внутривенном. Резорбция его из легких происходит полностью к 4-му дню.

Ниобий в первые сроки выделяется весьма быстро, примерно с такой же скоростью как и цезий, и к 6-му часу в легких остается лишь 16% начального содержания. В дальнейшем выделение его из легких значительно замедляется (см. рис. 21). Это указывает на наличие двух фракций ниобия, одна из которых (около 90%) легко и быстро резорбируется. Намного медленнее протекает резорбция остальных элементов, в особенности церия

и рутения. Величина их резорбции из легких составляет 50—60%. Другие 40—50% выводятся в ротовую полость. Незначительная часть (1—5%) длительно остается в легочной ткани.

Таблица 22

Содержание излучателей в легких в разные сроки после ингаляции и величина резорбции их (за исходное количество взята средняя из вычисленных в табл. 20 по обоим способам величин)

Излучатель	15 *мин*	15 *мин*	1 *ч*	6 *ч*	1 день	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня	Резорбция
				Процент введенного						
Sr . .	9,50	3,56	0,54	0,14	0,05	0,007	0,008	0,003	0,001	9
Cs . .	15,65	8,49	3,50	2,36	0,72	0,38	0,26	0,14	0,04	15
Nb . .	10,75	(1,6)	3,50	1,70	1,60	1,20	(1,20)	0,20	0,14	10
Zr . . .	13,05	(2,82)	6,75	5,0	4,60	2,20	0,90	0,50	0,25	7
Y . . .	12,80	11,60	9,50	7,64	(10,81)	3,61	(0,80)	0,52	0,09	7
Ru . . .	17,0	14,10	—	10,20	6,60	4,50	3,40	1,10	0,70	9
Ce . . .	18,05	17,50	—	(8,50)	9,30	7,80	5,60	3,40	1,0	12
				Процент исходного содержания						
Sr .	100	37,5	5,7	1,5	0,5	0,07	0,08	0,03	0,01	100
Cs . .	100	54,3	22,3	15,1	4,6	2,4	1,7	0,9	0,26	100
Nb . . .	100	—	32,6	15,8	14,9	11,2	—	1,9	1,3	93
Zr . .	100	—	51,8	38,3	35,2	16,9	6,9	3,8	1,9	54
Y . . .	100	90,4	74,0	59,7	—	28,2	—	4,1	0,7	55
Ru . . .	100	83,0	—	60,0	38,8	26,5	20,0	6,5	4,1	53
Ce . .	100	97,0	—	—	51,4	43,2	31,0	18,8	5,5	66

Примечание. В скобках — сомнительные величины.

Сравнение поведения излучателей в организме. При ингаляционной затравке 10—18% излучателя задерживается в легких, около 60% — в ротовой полости и в носоглотке и остальные 20—30% — на коже головы. Осевший на морде аэрозоль крыса слизывает и заглатывает. Таким образом, через желудочно-кишечный тракт проходит около 80—90% всей активности, плюс еще часть, выведенная из легких. Цезий полностью резорбируется из кишечника, и содержание его во внутренних органах быстро достигает уровня, характерного и для других способов введения (внутривенный, пероральный, подкожный). Стронций разорбируется из кишечника лишь частично (в наших опытах примерно 40%); примерно половина его проходит через внутренние органы и откладывается в скелете (до 32%). Таким образом, поведение стронция и цезия в организме при ингаляционном введении ничем не отличается от такового при пероральном. Очевидно, что и с токсикологической точки зрения не будет различий при обоих способах введения этих элементов.

Остальные излучатели (ниобий, иттрий, цирконий, церий и рутений) очень плохо резорбируются из кишечника (0,05—0,2%) и полностью выделяются из него с калом в течение первых дней после затравки (за 8 дней с калом выделяется около 90% этих излучателей). Резорбированная из легких доля их (7—12%) ведет себя совершенно так же, как и при внутривенном введении, за исключением церия.

Влияние Na_2·ЭДТА на поведение излучателей. Большая эффективность внутрибрюшинно введенного Na_2·ЭДТА, по сравнению с ингаляционным его введением, объясняется, по-видимому, тем, что в последнем случае значительная часть комплексона задерживается в ротовой полости и в носоглотке, откуда затем попадает в желудочно-кишечный тракт, а, как известно, Na_2·ЭДТА очень слабо резорбируется из кишечника

(5—15%). Часть ЭДТА, попавшая в легкие при ингаляционном введении, по-видимому, резорбируется хотя бы частично, что видно по резкому снижению содержания иттрия и церия в легких. Однако этого количества ЭДТА слишком мало для значительного эффекта. Вообще трудно сказать, какие количества ЭДТА попадают в организм крысы и, в частности, в легкие при его ингаляции.

Вдвое меньшее содержание иттрия и церия в организме крысы после внутрибрюшинного введения ЭДТА и значительное повышение выделения их с мочой показывает, что применение этого комплексона весьма перспективно при попадании излучателей в организм ингаляционным путем.

ВЫВОДЫ

1. При ингаляционной затравке крыс аэрозолем невесомых препаратов цезия, стронция, иттрия, церия, циркония, ниобия и рутения от 10 до 18% их проникает в легкие, около 60% задерживается в ротовой полости и в носоглотке, а остальные 20—30% — на коже (в основном на морде).

2. Из легких быстрее остальных и полностью резорбируются цезий и стронций. Около $^9/_{10}$ ниобия, содержащегося в легких, и около $^1/_2$ количества остальных излучателей резорбируется из легких, а остальная доля длительно задерживается в них, частично выделяясь в ротовую полость.

3. Задержанные в ротовой полости и в носоглотке, а также слизанные с морды и выведенные из легких при помощи мерцательного эпителия количества излучателей заглатываются и попадают в желудочно-кишечный тракт. При этом цезий полностью резорбируется из кишечника, стронций— частично, а остальные излучатели практически полностью выделяются с калом в течение первых дней опыта.

4. Во внутренние органы попадают 100% цезия, около 50% стронция (10% через легкие и 40% через кишечник) и 7—12% остальных излучателей, введенных в организм ингаляционным путем.

5. Распределение резорбированной доли всех изученных элементов по внутренним органам не отличается от такового при внутривенном введении (исключение — церий).

6. Внутрибрюшинное введение Na_2·ЭДТА понижает вдвое содержание в органах иттрия и церия, введенных ингаляционно, повышая выделение их с мочой. Применение этого комплексона перспективно при попадании излучателей в организм ингаляционным путем.

7. С токсикологической точки зрения ингаляционное попадание хорошо резорбируемых излучателей (цезий, стронций и др.), по-видимому, будет давать примерно такую же патологию, как при пероральном введении. Ингаляционное попадание плохо резорбирующихся из желудочно-кишечного тракта (церий, иттрий, цирконий, ниобий, рутений) излучателей вызовет более значительные изменения в легких и во внутренних органах, ввиду длительной задержки их в легких и частичной (50—60%) резорбции из них.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Перов, И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, А. З. Кач, В. Н. Стрельцова. Ингаляционная затравка крыс неразделенным раствором осколков урана. Ст. в настоящем сборнике.
2. Д. И. Семенов, Г. Н. Балашова, Н. Д. Борисова. Поведение ниобия в животном организме. Ст. в настоящем сборнике.
3. И. П. Трегубенко. Ингаляция плутония крысам. Ст. в настоящем сборнике.
4. P. Bonet-Maury, A. Deysine. L'étude des aérosoles à l'aide des radioisotopes.— Compt. rendus soc. biol., 1950, vol. 144, 1485.

5. J. G. Hamilton. The Metabolism of the Fission Products and the Heaviest Elements. — Radiology, vol. 49, 1947, 325.
6. C. P. Kimball, R. M. Fink. Inhalation of volatilized polonium by rats. В кн. R. M. Fink: «Biological studies with polonium, radium and plutonium». N. Y., 1950, 89—112.
7. K. G. Scott, D. Axelrod, J. Crowley, J. Hamilton. Deposition and fate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols by rats and man.— Arch. Pathol., 1949, vol. 48, № 1, 31.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

И. П. ТРЕГУБЕНКО

ИНГАЛЯЦИЯ ПЛУТОНИЯ КРЫСАМ

С токсикологической точки зрения одним из наиболее частых путей поступления веществ в организм являются легкие. Попав в дыхательные пути, вещество частично выносится из них мерцательным эпителием в носоглотку, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт, частично же надолго задерживается в легочной ткани. Относительное количество быстро выводящегося из легких и задерживающегося в них вещества в первую очередь определяется дисперсностью аэрозоля [4]. Длительность же задержки вещества, достигшего альвеол, и степень резорбции из легких зависит от его физико-химических свойств.

Плутоний по химическим свойствам во многом подобен урану. Он известен, так же как и уран, в соединениях в 3-, 4- и 6-валентном состояниях, но, в отличие от урана, для плутония наиболее устойчивым является 4-валентное. Все известные нам исследования по ингаляционному введению в организм 4-валентного плутония проведены с труднорастворимым соединением этого металла, а именно, с окисью плутония, PuO_2 [4]. Эти исследования не дают представления о максимально возможном поступлении плутония в организм при ингаляционном пути введения. Целью настоящей работы было изучение степени и темпа всасывания 4-валентного плутония, попавшего в легкие в виде растворимой соли.

В камере, конструкция которой описана в работе [1], распылялся раствор $Pu(NO_3)_4$ в HNO_3, содержавший 4,48 *г* плутония в 1 *л* (280 *мкюри/л*). Непосредственного определения дисперсности аэрозоля плутония, создаваемого в камере, не проводилось, однако промер дисперсности аэрозоля неразделенного раствора осколков урана при стандартном режиме камеры [1] показал, что 60% всех частиц имеет в диаметре менее 3 *мк*. Фактором, определяющим дисперсность создаваемого в камере аэрозоля, при прочих равных условиях, является вязкость распыляемой жидкости, которая для раствора плутония (без носителя) была значительно ниже вязкости неразделенного раствора осколков, содержавшего, кроме радиоактивных элементов, еще много стабильных примесей. Следовательно, основная доля частиц аэрозоля плутония в камере во всяком случае менее 3 *мк*. Этого было вполне достаточно для выполнения поставленной перед нами задачи и освобождало от непосредственного определения дисперсности, связанного с большими методическими затруднениями.

Опыты проведены на 36 самцах белых крыс лабораторной популяции весом $160 \pm 2{,}92$ *г*. В камеру одновременно помещали четырех особей, после затравки они содержались в индивидуальных клетках. Ингалирование длилось 30 *мин*. Животных забивали сразу после затравки и на протяжении 32 суток: через 1, 2, 4, 8, 16 и 32. На первые два срока проделано по две затравки. После умерщвления на содержание радиоактивности исследовались: легкие и трахея (трахея в первые сроки — отдельно), пище-

Таблица 1

Содержание плутония в органах крыс в разные сроки после ингаляционного введения, % вдыхаемого
(в каждой группе по 4—5 крыс)

Ткань	0	1 день	2 дня	4 дня	8 дней	16 дней	32 дня
Легкие	13,65 ± 2,21	17,76 ± 1,46	23,87 ± 4,10	18,41 ± 1,44	8,44 ± 1,51	7,2 ± 0,79	5,07 ± 0,32
Трахея	3,45 ± 0,52	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,05	—	—	—	—
Желудочно-кишечный тракт	34,93 ± 7,88	9,10 ± 1,74	7,52 ± 2,34	3,92 ± 1,16	1,56 ± 0,58	0,57 ± 0,18	0,16 ± 0,02
Печень	0,05 ± 0,010	0,14 ± 0,019	0,54 ± 0,13	0,67 ± 0,19	0,39 ± 0,09	0,81 ± 0,13	0,31 ± 0,02
Почки	0,05 ± 0,010	0,05 ± 0,010	0,40 ± 0,11	0,50 ± 0,09	0,14 ± 0,03	0,37 ± 0,09	0,12 ± 0,01
Селезенка	0,04 ± 0,004	0,04 ± 0,007	0,16 ± 0,01	0,28 ± 0,04	0,28 ± 0,08	0,29 ± 0,15	0,09 ± 0,01
Бедренная кость	0,03 ± 0,008	0,04 ± 0,000	0,15 ± 0,01	0,23 ± 0,06	0,21 ± 0,06	0,32 ± 0,08	0,15 ± 0,01
Тушка	0,64 ± 0,23	0,52 ± 0,15	2,00 ± 0,16	5,36 ± 0,62	3,85 ± 0,10	5,13 ± 0,74	3,09 ± 0,16
Шкурка	44,67 ± 10,47	5,30 ± 0,44	2,29 ± 0,89	1,86 ± 0,15	—	—	—
Скелет*	0,56 ± 0,16	0,8 ± 0,000	3,0 ± 0,2	4,6 ± 1,2	4,2 ± 1,2	6,4 ± 1,6	3,0 ± 0,2
Средний вес животных, *г*	162	150	150	150	185	165	150

* Радиоактивность бедренной кости × 20.

варительный тракт (пищевод, желудок и кишечник с содержимым), печень, почки, селезенка, бедренная кость, отпрепарированная шкурка животного с передней частью морды и вся остальная тушка. Все взятые на исследование ткани и контрольный фильтр (по его радиоактивности, учитывая режим отсоса и минутный дыхательный объем животных, мы судили о количестве плутония, поступившего в дыхательные пути) подвергались влажному сжиганию в концентрированной азотной кислоте с добавлением 30-процентной перекиси водорода. Сухой остаток таким образом сожженных тканей растворялся в 3*N* соляной кислоте; кратные количества полученных растворов после подсушки на свинцовых тарелочках промерялись на радиоактивность в ионизационной камере с линейным усилителем. Содержание плутония в органах и тканях выражалось в процентах вдыхаемого количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены результаты всех затравок. При рассмотрении данных таблицы обращает на себя внимание сравнительно большая стандартная ошибка, которая не может быть объяснена только биологической изменчивостью подопытного материала, а зависит и от погрешности методики, что характерно вообще для экспериментов с ингаляционной затравкой. Само собой понятно, что ингаляционное введение по точности не может быть сравнено ни с каким другим (внутривенным, внутрибрюшинным, пероральным и т. п.). Разброс опытных данных, подобный нашему, также был получен при ингалировании пыли PuO_2 [4] при работе на аппарате принципиально иной конструкции.

Тот факт, что содержание плутония в легких у крыс за 1, 2 и 4-е сутки выше, чем у крыс, убитых сразу после затравки, не может

быть объяснен накоплением его в легких за время опыта, так как, хотя содержание плутония в желудочно-кишечном тракте и велико, резорбция плутония из него совершенно ничтожна. Для простой соли резорбция плутония из желудочно-кишечного тракта [3] не превышает 0,01% (по нашим данным, не более 0,1%). Поэтому накопление плутония в легких в течение первых дней опыта следует отнести за счет упомянутых погрешностей. Под методическими погрешностями мы подразумеваем: 1) изменение степени дисперсности аэрозоля от затравки к затравке, в зависимости от неустойчивости режима установки (подачи сжатого воздуха), 2) неустойчивость режима так называемого «контрольного» фильтра, содержание плутония на котором являлось основой для определения вдыхаемого количества, 3) неточности в определении минутного дыхательного объема. Как показали предварительные опыты, минутный дыхательный объем зависит от веса животного. Естественно, что величины, полученные путем интерполяции кривой зависимости минутного дыхательного объема от веса, являются приближенными. Кроме того, на минутном дыхательном объеме сказывается поведение животных во время затравки (движение, временная задержка дыхания и т. д.). Поэтому при дальнейшей обработке материала данные нулевой точки мы не принимали во внимание.

Дисперсионный анализ данных содержания плутония в легких во времени позволил установить долю первоначальной задержанной радиоактивности, а также функцию выделения ее из дыхательных путей. По данным табл. 1, убывание радиоактивности из легких не прямолинейно. Поэтому при дисперсионном анализе мы брали не процент содержания в легких, а его логарифм, т. е. пользовались полулогарифмическим масштабом:

Род дисперсии	Сумма квадратов отклонений	Число степеней свободы	Дисперсия	F	P
Общая . . .	1,5365	23	—	—	—
Время . . .	1,4190	6	0,2365	56,2	$<0,001$
Повторность	0,0543	3	0,0181	4,31	$\sim 0,025$
Ошибка . .	0,0632	14	0,0042	—	—

Как видно из приведенных данных, дисперсия за счет повторностей (крысы одной затравки) превышает ошибку опыта, что подтверждает высказанное положение о роли методических погрешностей. Поэтому при проверке статистической достоверности регрессии мы объединили ошибку опыта и ошибку за счет повторностей:

Род дисперсии	Сумма квадратов отклонений	Число степеней свободы	Дисперсия	t, F	P
Общая	1,5365	23	—	—	—
Время					
регрессия	1,0816	1	1,080	12,9	0,001
отклонение от линейности	0,3374	5	0,068	10,48	0,001
Ошибка	0,1175	17	0,0065	—	—

Таким образом, дисперсия за счет отклонения регрессии от линейной статистически достоверно превышает ошибку опыта.

В полном логарифмическом масштабе (логарифм содержания в легких —

логарифм времени) дисперсия за счет отклонения регрессии от линейной также статистически достоверно превышает ошибку опыта:

Род дисперсии	Сумма квадратов отклонений	Число степеней свободы	Дисперсия	t, F	P
Общая	1,5365	23	—	—	—
Время регрессия	1,1358	1	1,13	13,2	0,001
отклонение от линейности	0,2832	5	0,0565	8,7	<0,001
Ошибка	0,1175	17	0,0065	—	—

Это указывает на то, что функция выделения плутония из легких — сложная и не прямолинейна в простом, полулогарифмическом и полнологарифмическом масштабах.

На основании анализа опытных данных мы полагаем, что выделение плутония из легких, ингалированного в виде влажного аэрозоля $Pu(NO_3)_4$, в условиях нашего эксперимента отражается кривой, представленной на рис. 1. Эта кривая позволяет путем экстраполяции заключить, что после затравки в легких содержится примерно 25% всего вдыхаемого крысой количества плутония.

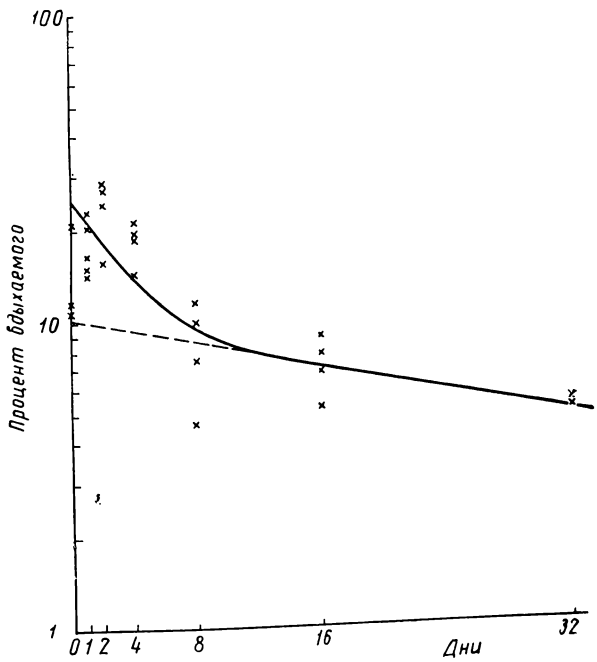

Рис. 1. Кривая выделения плутония из легких во времени (полулогарифмический масштаб).

Выделение плутония из легких во времени неравномерно. Медленно выбывающая фракция с полупериодом выделения, равным 30 дням, составляет примерно 10% вдыхаемого количества, остальные 15% падают на быстро выделяющуюся фракцию. По нашим данным мы не можем судить о том, является ли эта последняя фракция гомогенной или, в свою очередь, состоит из нескольких компонент. Выделение из легких плутония, так же как и других веществ, происходит за счет двух процессов: во-первых, выведения частиц аэрозоля мерцательным эпителием дыхательных путей и последующим их заглатыванием и, во-вторых, за счет резорбции из легочной ткани. Относительное значение обоих путей выбывания плутония, как об этом свидетельствуют данные табл. 1, изменяется во времени. У крыс, убитых сразу после затравки, в желудочно-кишечном тракте оказывается около 35% вдыхаемого количества плутония, что, по-видимому, обусловлено заглатыванием грубодисперсных частиц, задержанных в носоглотке и выведенных в нее мерцательным эпителием дыхательных путей еще во время самой затравки. Это первоначально поступившее в желудочно-кишечный тракт количество плутония выделяется с калом в течение первых суток.

В дальнейшем количество радиоактивности, находящееся в желудочно-кишечном тракте, отражает величину выведения плутония мерцательным эпителием дыхательных путей.

За время наблюдений — в течение 32 суток — через желудочно-кишечный тракт животных (рис. 2) прошло примерно 70% ингалированного количества плутония (площадь, ограниченная кривой содержания в пищеварительном тракте и системой координат).

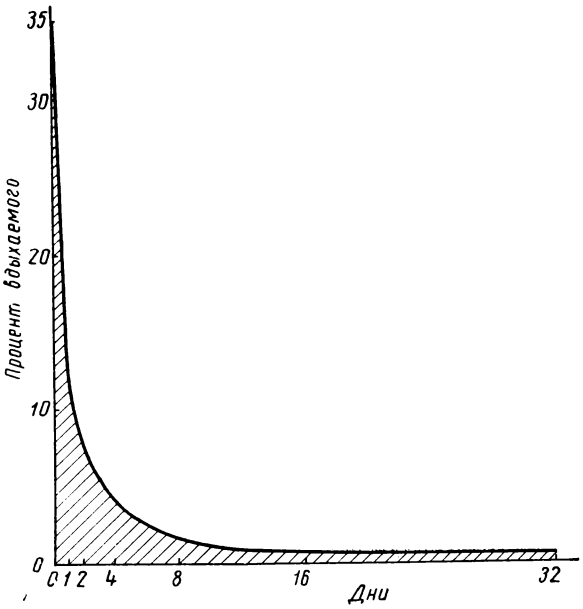

Рис. 2. Интенсивность выделения плутония с калом.

Поскольку, как мы уже выше упоминали, резорбция простой соли 4-валентного плутония из желудочно-кишечного тракта чрезвычайно мала и составляет лишь сотые доли процента, высокая радиоактивность внутренних органов и скелета может объясняться только значительным всасыванием плутония из легочной ткани. Резорбция в основном происходит в первые 3—4 дня, так как в последующие сроки наблюдения нарастание содержания плутония в органах отсутствует (рис. 3). К концу опыта, т. е. к 32 суткам, количество резорбированного из легких плутония, по нашим данным, составляет примерно 20% первоначально в них задержанного.

Таблица 2

Относительное распределение плутония по основным органам-депо при разных способах введения в организм, % суммы радиоактивности данных органов
(на 4-й день инкорпорации)

Органы-депо	Внутривенно (100)*	Внутрибрюшинно (100)	Накожно (0,2)	Перорально (0,01)	Ингаляционно (20)
Печень . . .	86,4	50,9	13,4	44,6	11,1
Почки . .	0,6	1,0	3,6	2,0	8,3
Селезенка .	3,5	4,6	4,7	0,9	4,6
Скелет . .	9,5	43,5	78,3	52,5	76,0

* В скобках — резорбция, %.

Основными органами-депо при инкорпорации плутония являются скелет и печень. Однако на относительном распределении плутония между этими органами-депо существенно сказывается способ инкорпорации. Так, при внутривенном введении простой соли 4-валентного плутония значительно большая часть его захватывается печенью и меньше поступает в скелет,

чем при других путях инкорпорации (внутримышечном, пероральном и т. д.).

Относительное распределение резорбированного из легких плутония по основным органам-депо аналогично распределению его при накожной аппликации (табл. 2), т. е. аналогично тому случаю, когда металл поступает в кровоток в единицу времени в микроколичествах.

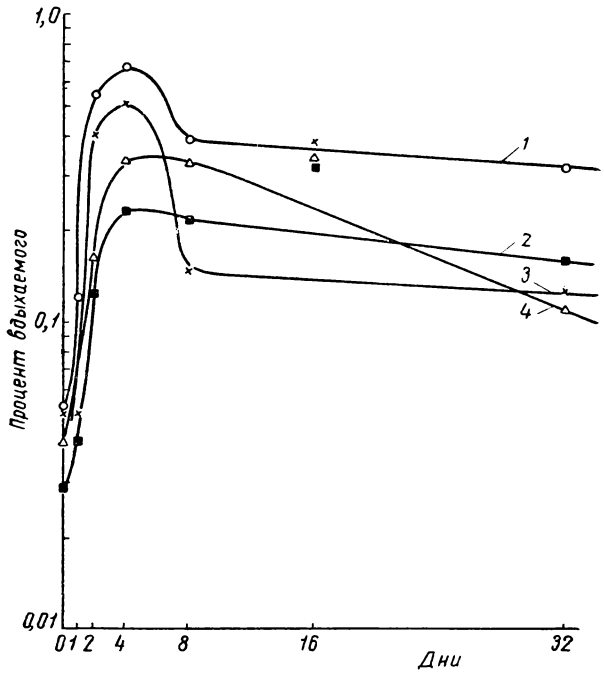

Рис. 3. Содержание плутония в огранах во времени.
1 — печень; *2* — бедро; *3* — почки; *4* — селезенка.

Наши данные по степени резорбции 4-валентного плутония, ингалированного в виде аэрозоля растворимой соли $Pu(NO_3)_4$ (20% первоначально задержанного в легких количества) совпадают с данными Скотта и др. [2], полученными для 6-валентного плутония, ингалированного в виде аэрозоля $PuO_2(NO_3)_2$. Это подтверждает то положение, что в условиях организма плутоний может существовать лишь в наиболее устойчивом состоянии, а именно, в 4-валентном.

На рис. 4, 5, 6, 7 и 8 приведены авторадиограммы легких, трахеи и пищевода, сделанные В. Н. Стрельцовой, за что и приносим ей свою глубокую благодарность.

ВЫВОДЫ

1. Аэрозоль плутония, ингалированный в виде $Pu(NO_3)_4$ в условиях нашей камеры, задерживается на 25% в дыхательных путях.

2. Резорбция плутония из легких составляет 20% первоначально задержанного в дыхательных путях количества.

3. Ингаляционный путь поступления в организм из-за относительно высокой резорбции из легких и преимущественного отложения резорбированной доли в скелете с токсикологической точки зрения наиболее опасен.

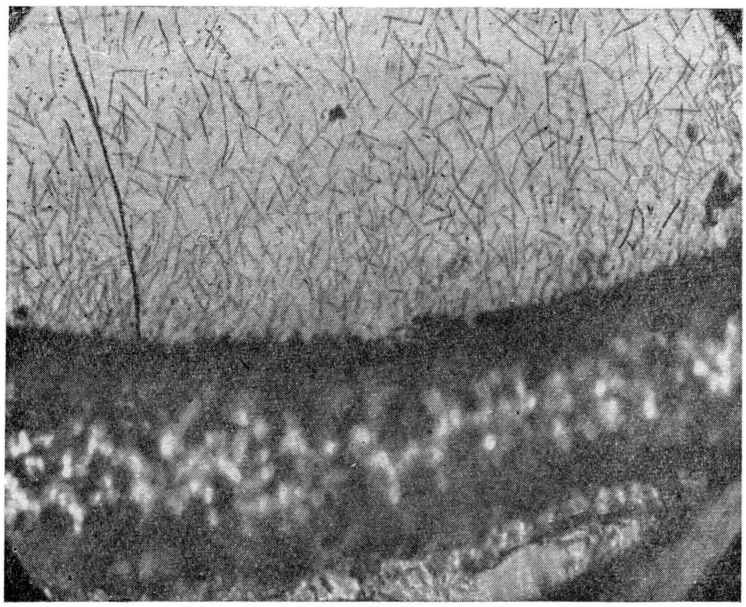

Рис. 4. Радиоавтография и срез трахеи. ×200. Видны треки, исходящие из поверхностных слоев слизистой оболочки.

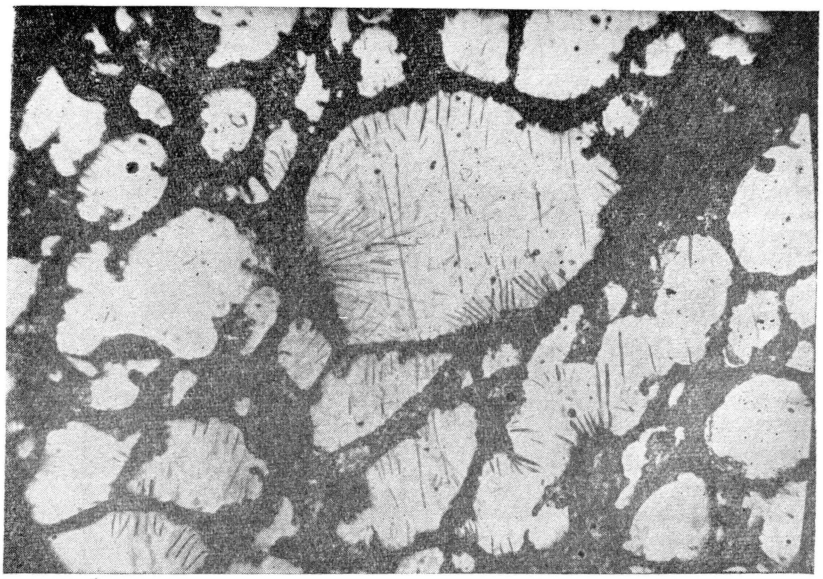

Рис. 5. Радиоавтография и срез легких ×80. Треки указывают на скопление частиц аэрозоля на стенках бронха и альвеолярном эпителии.

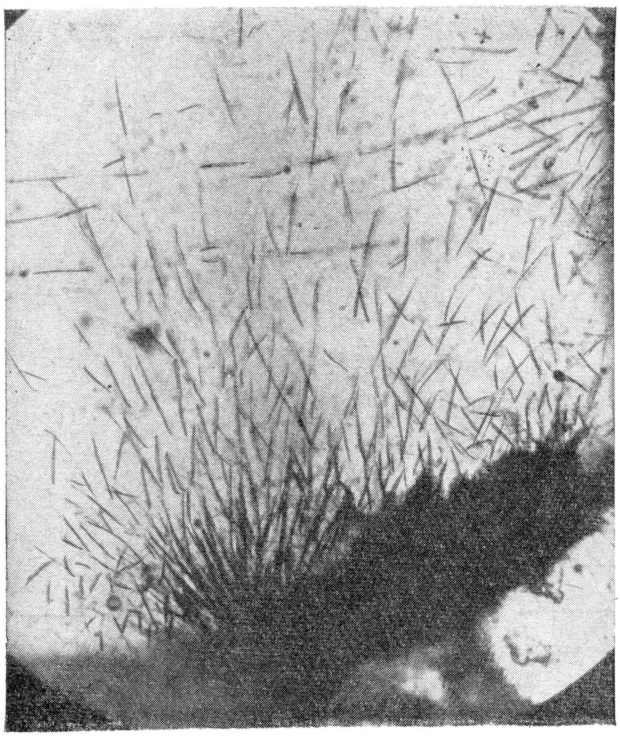

Рис. 6. Стенка бронха с множественными треками (деталь рис. 5). ×400.

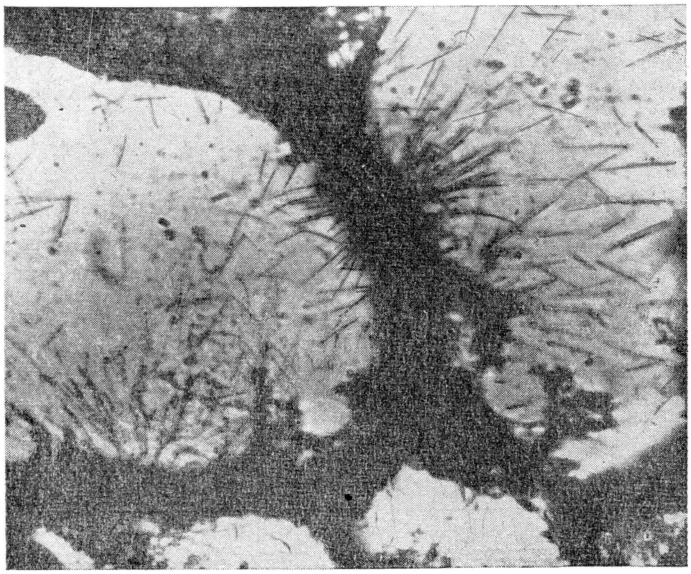

Рис. 7. Треки в альвеолах (деталь рис. 5)×400.

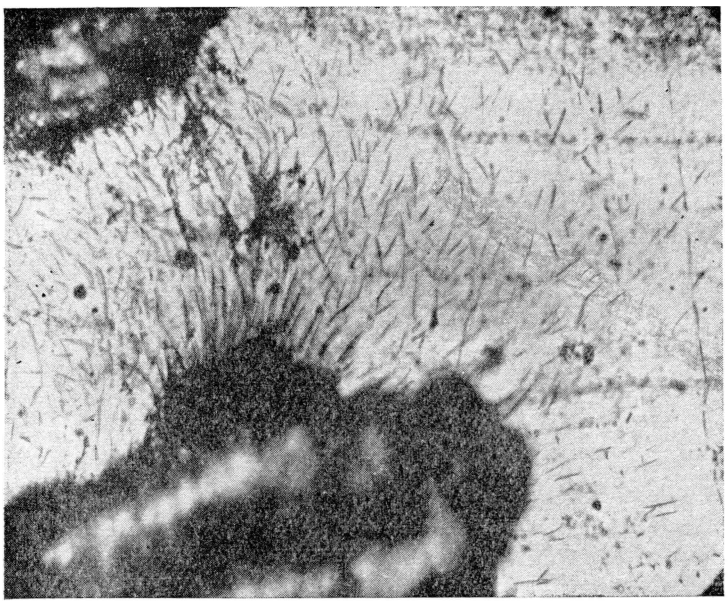

Рис. 8. Стенка пищевода. Видны множественные треки, исходящие из слизистой. ×200.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Перов, И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, А. З. Кач, В. Н. Стрельцова. Ингаляционная затравка крыс неразделенным раствором осколков урана. Ст. в настоящем сборнике.
2. K. G. Scott, D. J. Axelrod, H. Fischer, J. F. Crowley. J. Hamilton. The metabolism of plutonium in rats following intramuscular injection. — J. Biol. Chem., 1948, vol. 176, 283.
3. J. Carritt, R. Fryxell, J. Kleinschmidt, R. Kleinschmidt, W. Langham, A. San Pietro, R. Schaffer, B. Schnap. The distribution and excretion of plutonium administered intravenously to the rat. — J. Biol. Chem., 1947, vol. 171, 273.
4. K. G. Scott, D. J. Axelrod, J. F. Crowley, J. Hamilton. Deposition and fate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols by rats and man.— Arch. Pathol., 1949, vol. 48, 31.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Н. Д. БОРИСОВА

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДИЕТ НА ПОВЕДЕНИЕ ИТТРИЯ-91 И НЕРАЗДЕЛЕННОГО РАСТВОРА ОСКОЛКОВ УРАНА

Вопрос о влиянии различного пищевого рациона на поведение радиоизотопов в организме изучен слабо. Копп, Аксельрод и Гамильтон [2] исследовали влияние обедненной и богатой кальцием диеты на поведение таких радиоактивных веществ, как стронций, иттрий, плутоний и церий. Они обнаружили, что при введении крысам стронция с пищей, обедненной кальцием, количество радиоактивного элемента в костях в 20 раз выше, чем в костях крыс, получавших диету с повышенным содержанием кальция. Накопление же плутония, иттрия и церия не зависит от содержания кальция в пище, что соответствует опубликованным данным [3].

Просмотренная нами литература касается больше всего кальциевой и рахитогенной диеты, влияющей на поведение стронция в животном организме. Литературные же данные по иттрию и другим радиоактивным элементам очень немногочисленны.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния различных диет, изменяющих органический и минеральный обмен организма (белковой, безбелковой, углеводной, жировой, рахитогенной, кальциевой, т. е. с повышенным содержанием кальция, морковной), на поведение иттрия-91 при пероральном и внутривенном введении и на поведение неразделенного раствора осколков урана при внутрибрюшинном введении. Одновременно на фоне диетического питания испытывалась эффективность средств, влияющих на поведение радиоизотопов в организме (комплексоны, фолликулин), для выяснения возможности повышения их воздействия на выделение излучателей из организма.

МЕТОДИКА

Опыт был поставлен в трех вариантах.

Первый вариант. Предварительное содержание на разных диетах: 128 белых крыс средним весом $134 \pm 0,1$ *г* содержали 14 дней на соответствующей диете: белковой, безбелковой, углеводной, рахитогенной, кальциевой, морковной, жировой и контрольной. Затем 64 крысам вводили внутривенно иттрий-91 в количестве 3 *мккюри* на крысу, другим 64 крысам иттрий вводился перорально по 5 *мккюри* на крысу. Животных продолжали содержать на соответствующих диетах. Забивали их через 6 *ч* и на 16-й день после введения препарата.

Второй вариант. Последующее содержание на разных диетах. Крыс средним весом $118 \pm 0,8$ *г* содержали на тех же диетах, исключая безбел-

ковую и морковную[1], после введения радиоактивного вещества. Помимо этого, были введены две дополнительные диеты: контроль с добавлением фосфата натрия и рахитогенная с добавлением фосфата натрия. В этом варианте 32 крысам был внутривенно введен иттрий-91 по 2,5 *мккюри* на крысу и 32 крысам — внутрибрюшинно выдержанный раствор осколков урана по 2,5 *мккюри* на крысу.

Третий вариант. С целью отыскания наилучшей комбинации вещества, влияющего на поведение инкорпорируемых элементов, с диетой для снижения токсического эффекта излучателей 96 крыс были разделены на 3 группы. Первой группе внутрибрюшинно ежедневно (в первый раз через 24 *ч* после инкорпорации иттрия) впрыскивалась натриевая соль этилендиаминтетраацетата (Na_4·ЭДТА) по 10 *мг* на 100 *г* веса крысы. Второй группе также ежедневно внутрибрюшинно впрыскивался триметафосфат (ТМФ) по 20 *мг* на 100 *г* веса крысы. Третья группа через день внутрибрюшинно получала фолликулин по 300 ед. на крысу. Контролем служили крысы из второго варианта опыта, который был поставлен одновременно.

Крыс содержали на тех же диетах, что и во втором варианте опыта. На каждую точку использовалось по 4 крысы. Забивали животных на 16-й день после введения активности. При вскрытии брали следующие органы: печень, почки, селезенку, легкие и бедро. В первом варианте, кроме того, брали пробы желудка, тонкого и толстого кишечника, слепой и прямой кишки, а во втором — тушки. Все мягкие органы высушивали в термостате при температуре 80—100°, а затем взвешивали, растирали и из аликвотной части их приготовляли соответствующие пробы. Пробы просчитывали под счетной трубкой. Бедренную кость прокаливали при температуре 700°; готовили и подсчитывали пробы так же, как и для мягких органов. Животных, с целью наблюдения за изменением веса в зависимости от скармливаемой диеты, взвешивали в начале и в конце опыта. Суточный рацион составлялся из расчета ~ 100 *кал* на крысу (табл. 1).

Таблица 1

Суточный рацион на одну крысу по диетам, *г*

Продукт, *г*	Контрольная	Белковая	Безбелковая	Рахитогенная	Кальциевая	Морковная	Углеводная	Жировая
Крупа	25	—	—	—	—	—	—	—
Хлеб	10	10	10	—	5	20	5	—
Молоко	5	—	—	—	15	—	—	20
Мясо	2	40	—	—	—	—	—	—
Рыбий жир	0,2	0,2	—	—	0,2	—	—	0,2
Морковь	3	2	—	—	—	100	—	—
Костная мука	0,3	0,3	0,3	—	1	—	0,3	0,3
Дрожжи	—	0,4	—	—	—	—	—	—
Маргарин	—	—	1	—	—	—	—	1
Сахар	—	—	10	10	—	0,2	10	—
Крахмал	—	—	20	—	—	—	20	—
Пшеничная мука в виде хлопьев	—	—	—	25	—	—	—	—
Мясо сушеное	—	—	—	0,2	—	—	—	—
Овес	—	—	—	—	30	—	—	—
Мел	—	—	—	—	0,5	—	—	—
Конопля или семена подсолнечника	—	—	—	—	—	—	—	30
Соль	+	+	+	+	+	+	+	+
Вода	+	+	+	+	+	+	+	+

[1] Во втором варианте опыта были исключены безбелковая и морковная диета: первая — по сходству содержания с углеводной, вторая — из-за отсутствия необходимых овощей.

Таблица 2

Содержание иттрия в тканях крысы через 6 *ч* и через 16 суток после внутривенного введения в зависимости от предварительной диеты, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник	Бедренная кость
Через 6 ч								
Контрольная	8,63±0,86	4,98±1,17	0,18±0,03	0,29±0,01	0,23±0,05	0,78±0,10	0,39±0,03	2,87±0,12
Белковая	8,04±0,30	4,40±1,07	0,24±0,03	0,28±0,02	0,27±0,03	0,50±0,09	0,28±0,05	3,14±0,07
Безбелковая	6,63±0,96	4,55±1,01	0,26±0,05	0,67±0,01	0,24±0,02	0,78±0,18	0,29±0,07	2,81±0,14
Рахитогенная	6,33±0,41	4,10±0,54	0,19±0,03	0,25±0,04	0,12±0,02	0,30±0,09	0,17±0,02	3,72±0,42
Кальциевая	7,97±0,82	5,46±0,49	0,41±0,07	0,52±0,07	0,26±0,06	0,68±0,05	0,30±0,02	2,18±0,39
Морковная	7,75±1,10	4,37±1,11	0,27±0,08	0,52±0,37	0,24±0,02	0,54±0,08	0,31±0,02	2,84±0,27
Углеводная	7,32±0,32	5,67±0,50	0,29±0,03	0,48±0,02	0,23±0,02	0,46±0,05	0,29±0,05	2,47±0,14
Жировая	11,13±1,12	3,37±0,09	0,29±0,01	0,45±0,07	0,28±0,07	0,63±0,14	0,23±0,06	2,32±0,20
Через 16 дней								
Контрольная	1,60±0,04	1,36±0,19	0,29±0,06	0,08±0,01	0,15±0,08	0,14±0,07*		3,12±0,46
Белковая	1,46±0,18	1,73±0,25	0,38±0,12	0,18±0,01	0,05±0,01	0,16±0,04*		3,26±0,06
Безбелковая	1,00±0,07	1,65±0,35	0,18±0,03	0,15±0,02	0,05±0,03	0,17±0,02*		3,27±0,63
Рахитогенная	0,77±0,08	1,32±0,10	0,16±0,02	0,15±0,03	0,04±0,01	0,10±0,02*		3,98±0,03
Кальциевая	0,87±0,07	1,34±0,20	0,24±0,03	0,12±0,02	0,04±0,01	0,18±0,02*		3,75±0,50
Морковная	0,98±0,13	1,10±0,17	0,20±0,06	0,11±0,01	0,04±0,02	0,17±0,01*		3,77±0,52
Углеводная	0,76±0,19	1,13±0,04	0,25±0,02	0,12±0,02	0,05±0,02	0,18±0,02*		3,46±0,63
Жировая	1,55±0,33	1,24±0,09	0,28±0,03	0,10±0,01	0,07±0,01	0,19±0,02*		3,64±0,38

* Весь кишечник.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТА

Влияние предварительного скармливания разных диет на поведение иттрия в организме

Внутривенное введение иттрия-91. Как видно из табл. 2, через 6 *ч* после внутривенного введения иттрия некоторые диеты, по сравнению с контролем, вызвали существенное изменение содержания активности в различных органах крысы. Так, наиболее сильное понижение содержания иттрия в мягких органах, а также наибольшее повышение в бедренной кости наблюдается при рахитогенной диете. Разница между контрольной и рахитогенной диетой, по содержанию иттрия в печени и бедренной кости, близка к статистической достоверности (P=0,05 и 0,09, соответственно). При кальциевой диете в печени, почках, селезенке, легких и желудке несколько повышается содержание иттрия, в то время как в бедренной кости — понижается, хотя статистически реальной разницы по сравнению с контролем нет. То же самое явление наблюдается на 16-й день в случае рахитогенной и кальциевой диеты.

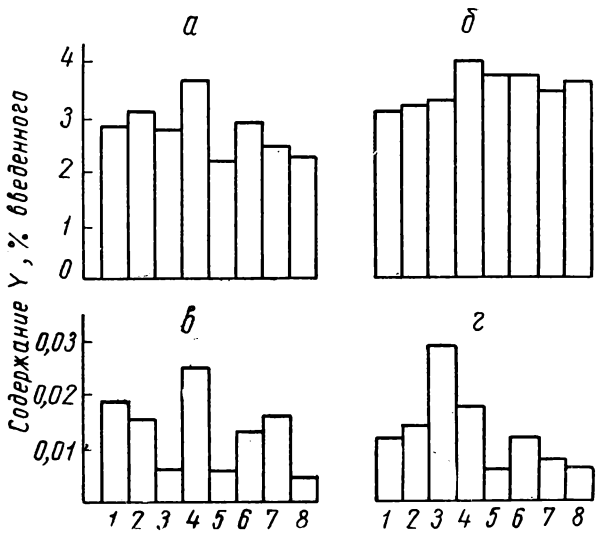

Рис. 1. Сравнение содержания иттрия в бедренной кости крыс, находившихся на различных диетах.

а — через 6 *ч* после внутривенного введения; *б* — через 16 дней после внутривенного введения; *в* — через 6 *ч* после перорального введения; *г* — через 16 дней после перорального введения. Диеты: *1* — контрольная; *2* — белковая; *3* — безбелковая; *4* — рахитогенная; *5* — кальциевая, *6* — морковная, *7* — углеводная; *8* — жировая.

Некоторый интерес представляет жировая диета: в то время как через 6 *ч* после введения иттрия в печени содержится его больше, чем в контроле, в бедренной кости содержание излучателя понижается. Однако на 16-й день после введения активности содержание ее в печени контрольных и подопытных крыс выравнивается, в бедре же при жировой диете наблюдается более резкое повышение активности, чем в контроле. Безбелковая и углеводная диета понизили содержание иттрия в печени по сравнению с контролем, но не повлияли на содержание его в бедренной кости в обеих временных точках опыта. Очевидно, тождественность влияния на поведение иттрия обусловлена тем, что эти две диеты сходны по своему составу. Белковая диета не оказала влияния на поведение иттрия. Морковная диета не дала различий в поведении иттрия по сравнению с контролем у крыс, вскрытых через 6 *ч* после введения активности. Однако на 16-й день в бедре наблюдается некоторое повышение, в печени же — снижение содержания активности. Эти данные морковной диеты приближаются к данным кальциевой диеты.

Пероральное введение иттрия-91. Для изучения влияния предварительного диетического питания на величину резорбции иттрия из желудочно-кишечного тракта крыс забивали через 6 *ч* после его перорального введения. За этот период пища достигает прямой кишки. Сравнение величин содержания иттрия во внутренних органах крыс, получающих разные диеты и вскрытых через 6 *ч*, указывает на зависимость степени резорбции от

характера скармливаемой пищи (табл. 3). Наименьшее количество иттрия по сравнению с контролем всасывается при безбелковой, углеводной и жировой, наибольшее — при белковой диете.

Таблица 3

Содержание иттрия в тканях крысы через 6 *ч* и через 16 дней после перорального введения в зависимости от предварительной диеты, % введенного

Диета	Печень	Почки	Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник	Бедренная кость
			Через 6 *ч*			
Контроль . .	0,035±0,001	0,018±0,014	7,81±2,21	13,86±3,24	75,5±5,75	0,019±0,014
Белковая . .	0,041±0,005	0,035±0,008	—	5,47±1,64	54,8±5,32	0,015±0,041
Безбелковая	0,025±0,006	0,020±0,007	8,89±3,30	1.40±0,10	82,3±0,42	0,005±0,004
Рахитогенная	0,029±0,006	0,014±0,006	—	—	83,5±5,84	0,025±0,010
Кальциевая .	0,050±0,015	0,018±0,002	1,84±0,05	5,48±0,10	85,8±9,22	0,005±0,001
Морковная	0,046±0,008	0,018±0,002	1,72±0,17	3,81±0,50	80,2±9,25	0,012±0,003
Углеводная .	0,020±0,007	0,014±0,003	3,25±1,77	6,94±2,30	69,3±14,30	0,015±0,003
Жировая . .	0,038±0,007	0,003±0,002	7,93±1,74	15,91±3,30	56,2±5,50	0,004±0,001
			Через 16 дней			
Контроль . .	0,004	0,004	0,0005	0,007		0,011±0,001
Белковая . .	0,007	0,008	0,0004	0,005		0,014±0,0004
Безбелковая	0,005	0,002	0	0		0,028±0,009
Рахитогенная	0,002	0,003	0,022	0		0,017±0,010
Кальциевая .	0,003	0,005	0,003	0,003		0,005±0,001
Морковная .	0,007	0,002	0	0,001		0,011±0,004
Углеводная .	0	0,003	0,0015	0,003		0,007±0,002
Жировая .	0,005	0	0,004	—		0,006±0,0004

Сопоставление данных по содержанию иттрия в скелете при внутривенном и пероральном введении показывает, что в обоих случаях богатая кальцием диета снижает содержание активности, тогда как бедная — резко повышает отложение иттрия в костной ткани (см. табл. 2, 3, рис. 1). Обращает на себя внимание также значительно меньшее по сравнению с контролем содержание активности в скелете крыс, бывших на безбелковой диете, при пероральном введении иттрия и отсутствие различий при внутривенном введении его.

Данные по содержанию иттрия-91 в желудке отдельных групп крыс показывают, что время пребывания в нем активности зависит от употребляемой пищи. Так, при белковой, жировой, углеводной и контрольной пище через 6 *ч* после введения в желудке содержится гораздо больше иттрия, чем при кальциевой и морковной диетах.

Нужно отметить, что данные, полученные при пероральном введении иттрия, не дают достаточно яркой картины влияния различных диет на резорбцию его из желудочно-кишечного тракта; они нуждаются в дополнительной тщательной проверке.

Влияние последующего скармливания разных диет на поведение иттрия и неразделенного раствора осколков урана в организме

Как уже было упомянуто выше, во втором варианте опыта изучалось поведение иттрия-91 в организме крысы в зависимости от диетического питания после введения активности (табл. 4).

Из таблицы видно, что поведение иттрия в организме крыс, содержащихся после введения на разных диетах, тождественно таковому при предва-

Таблица 4

Содержание иттрия-91 в тканях крыс на 16-й день после внутривенного введения в зависимости от различных диет, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Тушка	Бедренная кость
Контроль . . .	1,14 ±0,79	0,90±0,10	0,08±0,03	0,18±0,01	56,57±5,59	2,69±0,03
Белковая . .	0,94 ±0,14	0,87±0,54	0,16±0,03	0,15±0,03	60,20±0,94	2,63±0,53
Углеводная .	1,03 ±0,01	1,14±0,12	0,20±0,02	0,19±0,02	62,08±4,91	3,00±0,21
Рахитогенная .	1,42 ±0,16	1,09±0,08	0,22±0,03	0,18±0,04	61,00±6,32	3,08±0,21
Кальциевая . .	0,96 ±0,21	0,83±0,09	0,12±0,01	0,17±0,06	54,40±3,53	2,26±0,40
Жировая . . .	1,30 ±0,11	1,05±0,17	0,13±0,03	0,22±0,02	58,82±5,88	2,80±0,19
Контроль+ +фосфат . .	1,40 ±0,23	1,10±0,14	0,12±0,03	0,11±0,01	59,62±4,62	2,75±0,16
Рахитогенная+ +фосфат . .	3,04 ±0,35	0,83±0,10	0,21±0,05	0,13±0,03	69,90±1,77	3,56±0,41

рительном диетическом кормлении. Как и в первом варианте опыта, здесь повышением содержания активности в бедренной кости и во всей тушке выделяется рахитогенная диета, понижением — кальциевая. Белковая, углеводная и жировая диеты не дают отличий содержания от контроля. Добавление фосфора к рахитогенной диете вызвало увеличение содержания активности в скелете, печени и всей тушке. Добавление же фосфора к контрольной диете изменений не дало. Исследование влияния различных диет на распределение неразделенного раствора осколков в организме крысы, введенного до диетического питания (табл. 5), показали, что,

Таблица 5

Содержание неразделенного раствора осколков урана в тканях крыс на 16-й день после внутрибрюшинного введения в зависимости от различных диет, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Бедренная кость
Контроль	13,15±0,93	0,96±0,04	0,40±0,05	0,14±0,01	1,85±0,06
Белковая	14,07±2,84	1,10±0,22	0,28±0,07	0,12±0,02	2,17±0,14
Углеводная	10,66±1,86	1,08±0,16	0,36±0,06	0,19±0,08	1,38±0,51
Рахитогенная	12,39±2,11	0,94±0,10	0,27±0,05	0,09 · 0,01	1,94±0,22
Кальциевая	8,77±2,31	1,08±0,14	0,20±0,06	0,13±0,01	2,08±0,23
Жировая	20,87±1,96	1,17±0,05	0,22±0,01	0,09±0,02	2,29±0,14
Контроль+фосфат . .	26,96±1,50	0,81±0,08	0,31±0,20	0,12±0,06	1,87±0,13
Рахитогенная+фосфат	8,26±0,68	1,00±0,25	0,24±0,05	0,10±0,01	2,14±0,29

в основном, диеты не повлияли существенно на поведение осколков, исключая, может быть, жировую и контрольную диету с добавлением фосфора, при которых в печени явно повышается содержание активности.

Влияние ЭДТА, триметафосфата и фолликулина на поведение иттрия в организме крыс, содержавшихся на разных диетах

В исследованиях по ускорению выделения иттрия-91 и церия-144 из организма путем позднего применения натриевой и кальциевой форм ЭДТА Д. И. Семенов и И. П. Трегубенко [1] показали роль кальциевого обмена в процессе выведения радиоизотопов и предположили возможность усиления эффективности комплексона при содержании животных на бескальциевой диете. Они же показали довольно высокую эффективность позднего

применения триметафосфата натрия в ускорении выведения стронция из скелета.

В целях отыскания наиболее эффективной комбинации с диетой для выведения активности из организма крысам внутрибрюшинно вводили этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), триметафосфат (ТМФ) и фолликулин. Результаты этих исследований приведены в табл. 6—8. Введение ЭДТА заметно снизило содержание иттрия в органах крыс, находившихся на различных диетах. При этом наиболее выраженный эффект был получен при

Таблица 6

Влияние 15-кратных инъекций ЭДТА на содержание иттрия-91 в органах крыс на 16-й день после внутривенного введения в зависимости от диеты, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Тушка	Бедренная кость
Контрольная	0,81±0,10	0,46±0,07	0,03±0,003	0,07±0,01	36,16±2,89	2,07±0,11
Белковая	0,86±0,15	0,31±0,07	0,02±0,003	0,04±0,005	34,46±3,86	1,82±0,17
Углеводная	0,38±0,03	0,36±0,06	0,03±0,006	0,03±0,004	29,83±3,08	1,67±0,17
Рахитогенная	0,46±0,05	0,60±0,03	0,03±0,010	0,04±0,002	27,10±3,76	1,57±0,17
Кальциевая	0,38±0,09	0,45±0,05	0,03±0,006	0,03±0,007	32,13±2,88	1,91±0,14
Жировая	0,51±0,08	0,33±0,05	0,03±0,006	0,06±0,014	39,92±3,18	1,61±0,19
Контроль+ +фосфат	0,60±0,12	0,39±0,11	0,02±0,004	0,06±0,010	29,86±6,55	1,71±0,11
Рахитогенная+ +фосфат	0,65±0,05	0,33±0,04	0,02±0,004	0,08±0,018	31,61±6,96	1,73±0,11

Таблица 7

Влияние 15-кратных инъекций триметафосфата на содержание иттрия-91 в органах крыс на 16-й день после внутривенного введения в зависимости от диеты, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Тушка	Бедренная кость
Контрольная	1,66±0,27	0,87±0,11	0,19±0,030	0,13±0,018	73,90±5,20	3,05±0,35
Белковая	0,68±0,06	0,56±0,11	0,15±0,029	0,07±0,015	52,70±0,72	2,68±0,04
Углеводная	0,57±0,02	1,19±0,03	0,14±0,031	0,07±0,015	54,00±6,37	3,65±0,18
Рахитогенная	1,20±0,20	1,05±0,22	0,13±0,007	0,11±0,029	50,32±9,25	2,86±0,19
Кальциевая	0,78±0,15	0,59±0,03	0,08±0,009	0,10±0,047	57,23±3,18	3,78±0,35
Жировая	1,20±0,14	0,78±0,03	0,14±0,049	0,16±0,039	58,10±4,62	3,66±0,11
Контрольная+ +фосфат	1,31±0,14	1,03±0,19	0,16±0,289	0,12±0,188	54,73±2,46	2,62±0,12
Рахитогенная+ +фосфат	1,16±0,82	0,99±0,03	0,08±0,011	0,20±0,068	49,17±7,80	3,12±0,11

Таблица 8

Влияние 15-кратных инъекций фолликулина на содержание иттрия-91 в тканях крыс на 16-й день после внутривенного введения в зависимости от диеты, % введенного

Диета	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Тушка	Бедренная кость
Контрольная	1,20±0,20	0,92±0,13	0,15±0,036	0,08±0,006	44,70±3,04	2,52±0,22
Белковая	0,93±0,06	0,91±0,10	0,16±0,045	0,10±0,019	56,40±7,51	2,63±0,11
Углеводная	1,12±0,11	1,19±0,26	0,14±0,023	0,10±0,013	59,80±4,48	2,70±0,34
Рахитогенная	0,97±0,17	1,53±0,26	0,16±0,017	0,17±0,032	50,22±5,49	3,03±0,27
Кальциевая	0,94±0,10	0,89±0,11	0,09±0,020	0,08±0,020	59,27±2,89	2,92±0,29
Жировая	1,20±0,19	1,00±0,14	0,09±0,033	0,08±0,010	55,62±6,07	3,11±0,10
Контроль+фосфат	1,40±0,20	0,85±0,09	0,06±0,011	0,14±0,018	66,46±13,90	3,16±0,29
Рахитогенная+ +фосфат	1,09±0,14	0,94±0,20	0,07±0,009	0,16±0,024	58,20±2,05	3,29±0,14

углеводной, рахитогенной, жировой для печени и бедренной кости, а при кальциевой — только для печени; менее выраженный эффект для печени и бедренной кости наблюдается при белковой диете, рахитогенной и контрольной с добавлением фосфора и для бедренной кости при кальциевой диете. Как видно из табл. 9, статистически достоверное повышение эффективности ЭДТА получено в случае одновременного содержания крыс на рахитогенной и углеводной диетах. Применение ТМФ и фолликулина не оказало положительного эффекта на выведение иттрия, отложившегося в органах крысы.

Таблица 9

Сравнение, по Стьюденту, эффективности ЭДТА на фоне различных диет в отношении снижения содержания иттрия в печени и скелете

Сравниваемые диеты	$t_{(6)}$	P
Контроль—рахитогенная(печень)	3,25	0,02
Контроль—рахитогенная (бедро)	2,55	0,05—0,02
Контроль—кальциевая (печень)	2,38	0,05
Контроль—жировая (печень) .	2,37	0,05
Контроль—жировая (бедро) . .	2,16	0,07
Контроль—углеводная (печень)	4,21	0,005

Влияние различных диет и введения ЭДТА, ТМФ и фолликулина на изменение веса и общее состояние подопытных животных

Результаты взвешивания крыс перед началом опыта и после двухнедельного кормления по соответствующим диетам (рис. 2) показывают, что крысы, находившиеся на жировой, белковой и кальциевой диетах, приба-

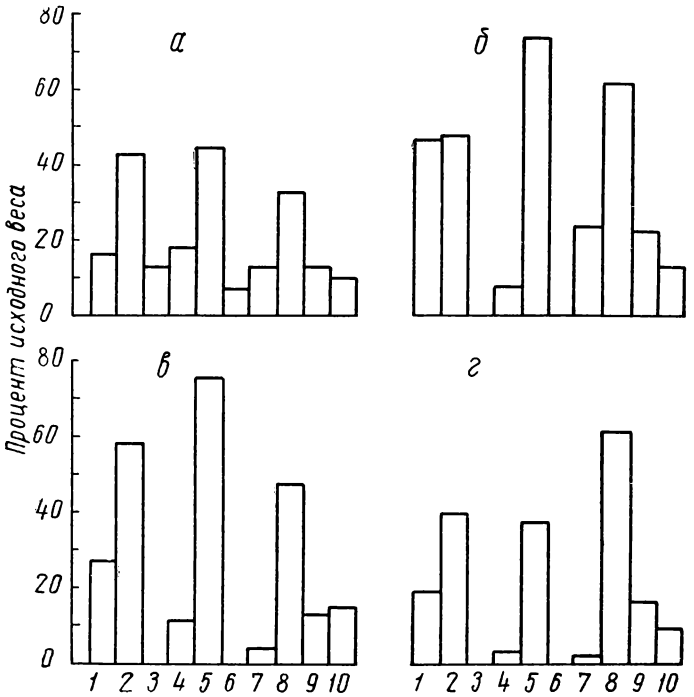

Рис. 2. Изменение веса крыс в течение опыта (2 недели).

Группы, получавшие: *а* — только соответствующую диету; *б* — диеты и ЭДТА; *в* — диеты и ТМФ; *г* — диеты и фолликулин. Диеты: *1* — контрольная; *2* — белковая; *3* — безбелковая; *4* — рахитогенная; *5* — кальциевая; *6* — морковная; *7* — углеводная, *8* — жировая; *9* — контрольная+фосфор; *10* — рахитогенная + фосфор.

вили в весе примерно в 2 раза больше, чем находившиеся на контрольной и других диетах. Общее состояние крыс, содержавшихся на белковой, кальциевой и жировой диетах, не отличалось от контрольных. Однако при углеводной диете наблюдалось облысение крыс, что, очевидно, связано с недостатком витамина F. При рахитогенной диете в течение всего опыта погибли две крысы. На аутопсии обнаружено сильное вздутие кишечника, пустой желудок. Из крыс, находившихся на морковной диете, от сильного поноса погибла одна. На этом же рисунке представлено изменение веса в течение всего опыта у крыс, содержавшихся на соответствующей диете и получавших дополнительно ЭДТА, ТМФ и фолликулин. Животные, получавшие ТМФ и, в особенности, ЭДТА, прибавили в весе в общем по всем диетам больше, чем контрольные или получавшие фолликулин.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные показывают, что из 8 испробованных диет заметное изменение распределения иттрия по органам дали только рахитогенная и кальциевая: повышение содержания (с 2,87 до 3,72%) иттрия в бедренной кости при рахитогенной и понижение содержания его (с 2,87 до 2,18%) при кальциевой диете. Имеющиеся литературные данные [2] указывают, что избыток или недостаток кальция в диете не влияет на поведение таких элементов, как иттрий, церий и плутоний. Однако эти данные нельзя считать полными, а выводы вполне обоснованными, так как авторы не приводят данных контроля.

Наши исследования показывают, что, хотя отложение иттрия в скелете зависит в меньшей степени от содержания кальция в пище, чем это наблюдается в случае стронция (по данным С. А. Рогачевой), все же такая зависимость имеется, и в том же направлении, как и при стронции. Это обстоятельство заставляет считать полученные различия не случайными, а статистическую недостоверность разницы — обусловленной ограниченным подопытным материалом. На основании этого можно принять, что нарушение кальциевого обмена в организме, хотя и в меньшей степени, все же отражается на поведении «чуждых» организму элементов, не связанных столь тесно, как стронций, с кальциевым обменом.

Следует отметить повышение отложения иттрия в печени у крыс, содержавшихся на жировой диете, а также некоторое понижение отложения в случае морковной и безбелковой. Статистическая недостоверность, а также отсутствие готового объяснения этих различий удерживает нас от каких бы то ни было предположений. Не наблюдается также различий во влиянии предварительного или последующего содержания животных на соответствующих диетах. Все указанные отклонения от контроля при обоих постановках опыта лежат в том же направлении. Данные опыта по пероральному введению иттрия крысам, предварительно содержавшимся на различных диетах, указывают на снижение резорбции его при жировой, углеводной и безбелковой диетах и на увеличение — при белковой. Для выяснения причин этих различий в резорбции иттрия необходимы специальные опыты. Многократное введение ЭДТА привело к заметному снижению содержания иттрия в органах крыс, находившихся на различных диетах. Наибольший эффект ЭДТА оказал в случае рахитогенной, углеводной и жировой диет, менее выраженный—в белковой, рахитогенной с добавлением фосфора и контрольной с добавлением фосфора.

Чем можно объяснить эти различия в эффективности ЭДТА в зависимости от диет? Д. И. Семенов и И. П. Трегубенко изучали влияние 15-кратно внутрибрюшинно введенного Na_4·ЭДТА и Ca·ЭДТА на выделение иттрия-91 и церия из организма крысы [1]. В результате было

установлено, что введение Na_4·ЭДТА повысило выделение иттрия из скелета на 35,8%. Са·ЭДТА дал менее выраженный эффект: из скелета было выведено 20,5% иттрия, а церия 14,3% под влиянием Na_4·ЭДТА; Са·ЭДТА не дал эффекта. Следовательно, избыточная эффективность Na_4·ЭДТА, выразившаяся в опытах с иттрием в 35,8—20,5 = 15,3%, объясняется, очевидно, деминерализацией костной ткани, вызываемой натриевой формой комплексона. Очевидно, удаление церия из костной ткани идет также лишь за счет деминерализации скелета.

С точки зрения сказанного выше вполне понятно в нашем опыте более выраженное понижение содержания иттрия под влиянием 15-кратного введения Na_4·ЭДТА в случае рахитогенной, углеводной и жировой диеты: введение с пищей незначительного количества кальция способствует декальцинации скелета и повышенному удалению отложившейся в нем активности. Понятно также и замедленное выделение иттрия под влиянием Na_4·ЭДТА в том случае, если в организм поступает кальций в избытке (диета с повышенным содержанием кальция). Меньшая эффективность Na_4·ЭДТА в случае рахитогенной диеты с добавлением фосфата, по-видимому, объясняется тем, что повышенная концентрация фосфора в организме задерживает, как известно, развитие рахита, в связи с чем происходит меньшая деминерализация костной ткани. Но все-таки и в этом случае Na_4·ЭДТА дал более выраженный эффект, чем при нормальной диете.

ВЫВОДЫ

1. Содержание животных на соответствующих диетах до и после введения иттрия влияет на поведение его в организме крысы в одинаковой степени и в одном и том же направлении.

2. Диеты, влияющие на органический обмен (безбелковая, углеводная и жировая), вызывают незначительные изменения в поведении иттрия преимущественно в мягких органах, в то время как диеты, влияющие на минеральный обмен (рахитогенная, кальциевая и морковная), в различной степени изменяют содержание иттрия в мягких органах и бедре. В печени при всех трех диетах наблюдается понижение содержания иттрия, тогда как в скелете — повышение при рахитогенной, понижение — при кальциевой и отсутствие изменений при морковной диете. Добавление фосфора к рахитогенной диете несколько повышает содержание иттрия не только в скелете (в 1,3 раза по сравнению с контролем и в 1,1 раза по сравнению с рахитогенной диетой без добавления фосфора), но и в печени (в 2 раза по сравнению с рахитогенной диетой без добавления фосфора).

3. Жировая, углеводная и безбелковая диеты снижают, а белковая повышает резорбцию иттрия из желудочно-кишечного тракта.

4. Наибольший эффект в удалении иттрия из организма достигается введением Na_4 . ЭДТА в случае рахитогенной диеты, однако и при других диетах Na_4 . ЭДТА дал несколько больший эффект, чем при обычной диете.

5. Введение ТМФ и фолликулина почти не оказало никакого влияния на поведение иттрия при всех диетах.

6. На поведение неразделенного раствора осколков урана применяемые диеты не оказали никакого влияния, за исключением жировой и контрольной с добавлением фосфора, при которых в печени сильно повышается содержание активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат. — Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, 20.

2. D. H. Copp, D. J. Axelrod, J. G. Hamilton. The deposition of radioactive metals in bone as a potential health hazard. — Amer. J. Roentgenol. Radium Therap., 1947, vol. 58, № 1, 10—16.
3. B. Kidman, M. S. Tutt, J. M. Vaughan. The retention and excretion of radioactive strontium and yttriumin the healthy rabbit. — J. Pathol. a. Bact., 1950, vol. 62, 209—227.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

В. Г. КУЛИКОВА

ВЛИЯНИЕ ПОЛА, ВОЗРАСТА, КАСТРАЦИИ, ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И АДРЕНАЛЭКТОМИИ НА ПОВЕДЕНИЕ ЦЕЗИЯ-137 И ЦЕРИЯ-144 В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

На судьбу инкорпорированных радиоактивных веществ в организме нередко оказывают влияние такие биологические факторы, как вид, пол, возраст, тип питания, беременность и лактация. В последние годы появилось несколько сообщений, в которых частично рассматриваются некоторые из этих факторов [1—9, 11—14]. Следует отметить, что эти факторы только количественно сказываются на обмене радиоизотопов в организме, не изменяя их основного типа распределения [10]. Опубликованные исследования дают ясное представление о поведении большинства элементов щелочно-земельной группы у молодых и старых животных. С возрастом задержка кальция, стронция и бария в организме крыс уменьшается, а выделение ускоряется. В настоящем сообщении приведены материалы о влиянии пола, возраста, кастрации и гормонов на распределение цезия-137 и церия-144.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыт поставлен на 208 белых крысах (табл. 1, 2) двух возрастов — молодые (2 и 3 месяца) и взрослые (6 месяцев). Кастрация крыс производилась за месяц до начала опытов. В другом опыте надпочечники удаляли за день

Таблица 1

Подопытный материал

№ опыта	Радиоизотоп	Фактор	Количество животных		День забоя
			♂	♀	
1	Cs^{137}	Пол, кастрация и половые гормоны (трехмесячные крысы)	24	18	2, 16-й
2	Cl^{144}	Пол, кастрация (шестимесячные крысы)	12	12	2, 16-й
3	Cl^{144}	Пол, кастрация и половые гормоны (двухмесячные крысы)	56	62	16-й
4	Cl^{144}	Адреналэктомия (двухмесячные крысы)	10	14	1, 8, 16-й

до начала опыта. При этом у контрольных крыс была сделана «ложная» операция. Всех адреналэктомированных крыс наравне с контрольными поили однопроцентным раствором поваренной соли в течение всего опыта (16 дней). В опытах с половыми гормонами изучалась зависимость распределения цезия-137 и церия-144 от дозы и времени введения фолликулина и прогрестерона. Половые гормоны вводили подкожно, многократно в

объеме 0,1 *мл*. Фолликулин в 1 *мл* содержал 1000 ед., а прогестерон разводили в 96-процентном этиловом спирте из расчета 2,5 *мг* в 1 *мл*.

Цезий-137 и церий-144 вводили в виде хлоридов внутрибрюшинно по 2 *мккюри* на крысу в объеме 0,5 *мл*. Общую вводившуюся животным радиоактивность определяли измерением кратной части вводимого препарата.

Таблица 2

Варианты опытов

Радиоизотоп	Вариант	Ежедневная доза гормонов на крысу	Количество дней введения гормонов
	Контроль	—	—
Cs^{137}	Фолликулин следом за цезием и после	100 ед.	13
	Прогестерон следом за цезием и после	0,25 *мг*	13
	Контроль	—	—
	Фолликулин за 7 дней до инкорпорации церия и после (фолликулин I)	100 ед.	20
	Фолликулин следом за церием и после (фолликулин II)	100 ед.	14
	Начало введения фолликулина через 24 *ч* после инкорпорации церия (фолликулин III)	100 ед.	13
Ce^{144}	Фолликулин за 7 дней до инкорпорации церия и после (фолликулин IV)	300 ед.	17
	Начало введения фолликулина через 24 *ч* после инкорпорации церия (фолликулин V)	300 ед.	10
	Прогестерон за 7 дней до инкорпорации церия и после (прогестерон I)	0,25 *мг*	20
	Прогестерон следом за церием и после (прогестерон II)	0,25 *мг*	14
	Начало введения прогестерона через 24 *ч* после инкорпорации церия (прогестерон III)	0,25 *мг*	13

Примечание. Фолликулин I, фолликулин II и т. д. — условные обозначения.

Через определенные промежутки времени после введения препарата животных забивали и измеряли содержание радиоактивности в органах. Пробы органов (весом 30—150 *мг*) для измерения под счетной трубкой на содержание цезия и церия готовили из органов, предварительно высушенных при температуре 160°. Пробы скелета и кожи готовили после озоления тканей при температуре 600°. Содержание радиоактивного цезия и церия в органах после внесения поправок на самопоглощение в пробе, перечисленного на 1 *г* сухого веса органа или на весь орган, дается в процентах введенной радиоактивности. При вычислениях содержания радиоизотопа в мышцах и коже вес этих органов был принят равным, соответственно, 45 и 13,5% веса тела, а при вычислении содержания в скелете вес последнего принимался равным 20-кратному весу бедренной кости.

Полученный материал обрабатывался с помощью дисперсионного анализа, который позволил установить статистическую достоверность ряда взаимодействий (I и II порядка), а кроме того, отдельные группы сравнивались по методу Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние пола и возраста. Как показали исследования (табл. 3—7, рис. 1), пол заметно влияет на распределение цезия. В мышцах, печени и скелете самок (на 2-й день после введения) обнаруживается больше цезия (P равно 0,05; 0,01 и 0,05, соответственно), чем у самцов. К 16-му дню опыта эта

Таблица 3

Содержание цезия-137 в тканях крыс на 2-й и 16-й день после введения, % введенного
(в каждом варианте по 3 крысы)

Вариант	Средний вес крыс, г	Печень	Селезенка	Почки	Легкие	Скелет	Мышцы	Кожа
Контроль на 2-й день								
♂ кастрированные	191±17,1	1,59±0,12	0,18±0,02	0,42±0,06	0,20±0,02	1,04±0,14	25,0±1,26	3,01±0,27
♂ некастрированные	198±0,1	1,25±0,26	0,15±0,02	0,40±0,07	0,16±0,02	0,83±0,08	21,9±4,44	2,47±0,65
♀ кастрированные	172±11,0	1,92±0,16	0,19±0,02	0,52±0,01	0,22±0,01	0,95±0,02	28,5±1,87	2,85±0,02
♀ некастрированные	147±6,5	1,99±0,12	0,17±0,01	0,51±0,04	0,20±0,02	1,25±0,18	27,8±2,75	2,50±0,39
Контроль на 16-й день								
♂ кастрированные	173±19,5	0,43±0,07	0,04±0,01	0,15±0,04	0,04±0,01	0,38±0,02	12,9±0,97	0,60±0,12
♂ некастрированные	225±7,2	0,34±0,03	0,03±0,008	0,10±0,01	0,05±0,01	0,29±0,10	14,7±2,12	1,93±0,64
♀ кастрированные	210±7,7	0,79±0,31	0,05±0,006	0,11±0,006	0,07±0,002	0,21±0,06	16,1±3,96	1,94±0,33
♀ некастрированные	182±4,9	0,36±0,05	0,02±0,006	0,11±0,01	0,05±0,002	0,41±0,08	16,9±1,20	1,01±0,14
Фолликулин на 16-й день								
♂ кастрированные	236±19,5	0,28±0,01	0,03±0,006	0,08±0,01	0,05±0,004	0,40±0,08	19,5±1,34	1,57±0,21
♂ некастрированные	217±15,6	0,33±0,01	0,05±0,01	0,11±0,01	0,05±0,01	0,52±0,09	16,8±2,20	0,18±0,01
♀ кастрированные	168±6,0	0,40±0,04	0,07±0,009	0,14±0,01	0,07±0,006	0,44±0,15	17,7±0,61	0,37±0,24
♀ некастрированные	159±9,5	0,34±0,02	0,04±0,006	0,10±0,06	0,05±0,008	0,25±0,01	15,1±2,17	0,28±0,14
Прогестерон на 16-й день								
♂ кастрированные	200±10,2	0,45±0,07	0,11±0,05	0,17±0,04	0,10±0,01	0,57±0,06	23,3±3,42	0,66±0,51
♂ некастрированные	219±12,7	0,37±0,04	0,04±0,004	0,16±0,01	0,05±0,006	0,31±0,08	18,7±1,30	0,26±0,09

разница реально сохраняется только для скелета (P=0,01), причем динамика выбывания радиоактивности из скелета во времени статистически достоверно различается у обоих полов (P=0,05÷0,01; взаимосвязь: время — пол).

На распределение церия в скелете и печени пол и возраст оказывают существенное влияние (см. табл. 5—7, рис. 2). Церий больше откладывается в скелете молодых животных, чем взрослых P=0,01). По-видимому, это является результатом интенсивности обмена веществ в молодом организме. В печени, наоборот, отложение происходит интенсивнее у взрослых, чем у молодых. У молодых самок и самцов радиоцерий в скелете откладывается в одинаковой степени, а в печени у самок больше, чем у самцов. У взрослых крыс церий в скелете преимущественно задерживается у самцов, в печени — у самок.

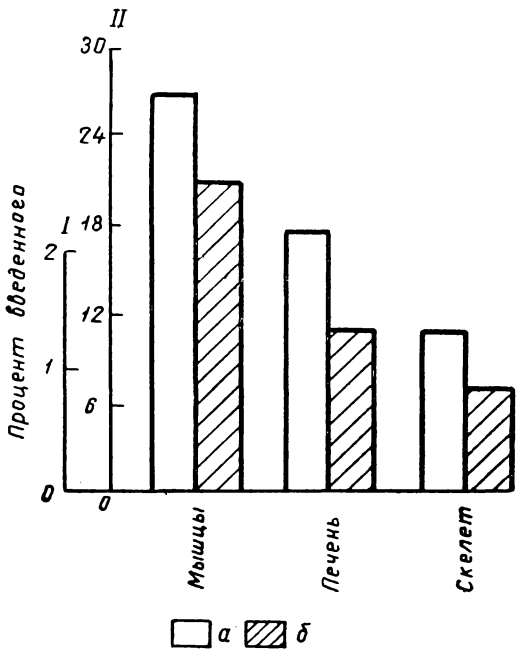

Рис. 1. Влияние пола на распределение цезия-137 через двое суток после введения.
I — ордината для печени и скелета; II — ордината для мышц; *а* — самки; *б* — самцы.

Влияние кастрации. Кастрация не сказалась на отложении цезия в большинстве органов и тканей крыс. Только в скелете наблюдается зависимость отложения цезия от кастрации и пола (рис. 3). Кастрация оказывает разное влияние на содержание цезия в скелете самцов и самок. (P= 0001; взаимосвязь: кастрация — пол); у самцов она повышает содержание изотопа, а у самок, наоборот, снижает. Таким образом, кастрация как бы выравнивает половые различия в содержании цезия в скелете. Кроме того, наблюдается и более сходная взаимосвязь во времени. У самцов кастрация несколько ускоряет, а у самок замедляет выделение цезия из скелета (P = 0,001; взаимосвязь: кастрация — пол — время); вследствие этого к 16-му дню половые различия становятся еще меньше.

На рис. 4 видно, что кастрация в зависимости от возраста по-разному влияет на отложение церия в скелете. Если кастрация не оказывает значительного влияния на распределение церия у молодых самцов и самок, то у взрослых она приводит к снижению содержания церия в скелете крыс обоего пола (P = 0,001; взаимосвязь: возраст — кастрация).

Влияние половых гормонов. В опытах по влиянию половых гормонов на поведение цезия-137 и церия-144 (табл. 3, 4, 6, 7) влияние фолликулина на распределение цезия проявилось нечетко, хотя наблюдалась некоторая зависимость от пола и кастрации. Фолликулин повышает содержание цезия в мышцах кастрированных самцов (P < 0,05) и не изменяет содержание цезия в мышцах кастрированных и некастрированных самок. Почти вдвое фолликулин повысил содержание цезия в скелете у кастрированных самок и некастрированных самцов (P = 0,01; взаимосвязь II порядка; пол —

Таблица 4

Концентрации цезия 137 в 1 *г* сухого веса тканей крысы на 2-й и 16-й день после введения, % введенного
(в каждом варианте по 3 крысы)

Вариант	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Бедренная кость	Мышцы	Кожа
Контроль на 2-й день							
♂ кастрированные	0,19	0,30	0,17	0,19	0,11	0,29	0,12
♂ некастрированные	0,14	0,25	0,12	0,15	0,09	0,24	0,09
♀ кастрированные	0,25	0,42	0,21	0,22	0,11	0,36	0,13
♀ некастрированные	0,32	0,46	0,23	0,19	0,15	0,42	0,13
Контроль на 16-й день							
♂ кастрированные	0,05	0,09	0,04	0,04	0,04	0,17	0,02
♂ некастрированные	0,04	0,06	0,03	0,04	0,02	0,14	0,06
♀ кастрированные	0,08	0,07	0,04	0,05	0,04	0,18	0,07
♀ некастрированные	0,04	0,09	0,03	0,05	0,04	0,20	0,04
Фолликулин на 16-й день							
♂ кастрированные	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,18	0,04
♂ некастрированные	0,04	0,07	0,06	0,04	0,05	0,19	0,06
♀ кастрированные	0,05	0,10	0,05	0,08	0,05	0,23	0,05
♀ некастрированные	0,05	0,08	0,05	0,05	0,03	0,22	0,06
Прогестерон на 16-й день							
♂ кастрированные	0,06	0,11	0,09	0,07	0,06	0,25	0,05
♂ некастрированные	0,06	0,10	0,05	0,05	0,03	0,19	0,05

кастрация — фолликулин). Ежедневное введение прогестерона задерживает выделение цезия из мышц ($P = 0{,}03$) и скелета ($P = 0{,}04$) кастрированных самцов по сравнению с некастрированными. Фолликулин понизил содержание и концентрацию церия в скелете крыс во всех опытах и в особенности в варианте, где фолликулин вводился в большей дозе (ежедневно

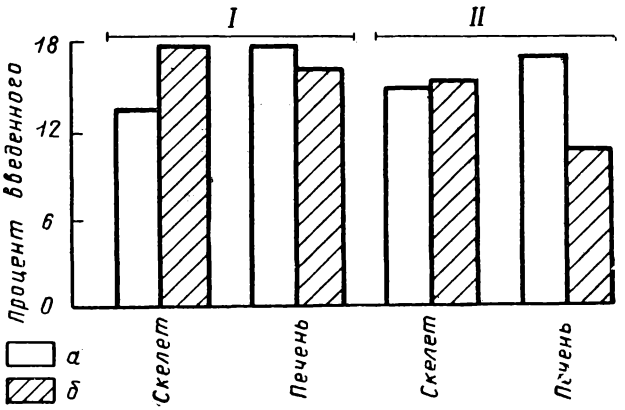

Рис. 2. Распределение церия-144 в зависимости от пола и возраста крыс в скелете и печени через 16 суток после введения.

I — шестимесячные; II — двухмесячные; *а* — самки; *б* — самцы.

300 ед. на крысу) за 7 дней до инкорпорации радиоизотопа и затем в течение 10 дней (рис. 5). В этом случае среднее содержание церия в скелете крыс обоего пола (кастрированных и некастрированных) составило 8,6, против 15,8% в контроле ($P = 0{,}0005$).

Другой испытанный половой гормон — прогестерон не повлиял на судьбу церия. Статистический анализ результатов опыта показал, что некоторые различия в содержании церия нереальны ($P > 0{,}2$).

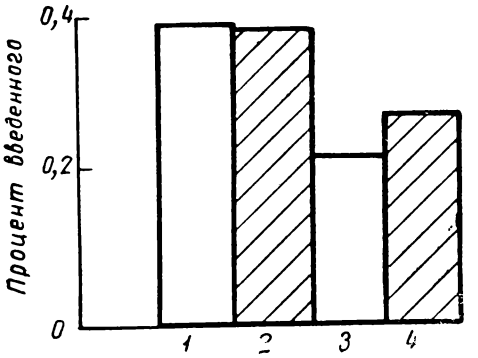

Рис. 3. Влияние кастрации на распределение цезия-137 в скелете крыс через 16 суток после введения.

1, *4* — некастрированные самки и самцы; *2*, *3* — кастрированные самцы и самки.

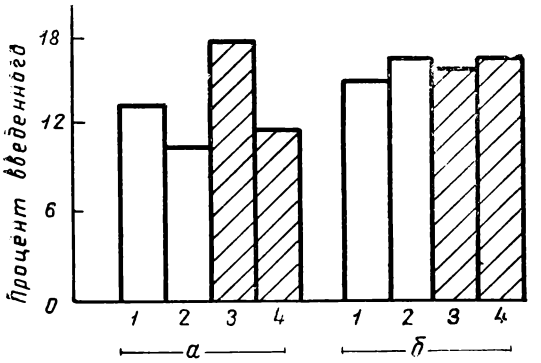

Рис. 4. Влияние кастрации и возраста на распределение церия-144 в скелете крыс через 16 суток после введения:

1, *2* — некастрированные и кастрированные самки; *3*, *4* — некастрированные и кастрированные самцы. *а* — взрослые; б—молодые

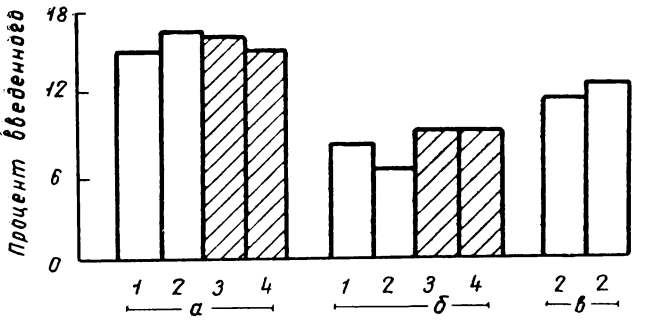

Рис. 5. Влияние ежедневного введения фолликулина на распределение церия-144 в скелете крыс через 16 суток после введения:

1, 2 — некастрированные и кастрированные самки; *3*, *4* — некастрированные и кастрированные самцы. *а* — контроль; *б* — фолликулин IV по 300 ед.; *в* — фолликулин I и III по 100 ед.

Таблица 5

Содержание церия-144 в тканях крыс возраста 6 месяцев на 2-й и 16-й день после введения, % введенного (в скобках концентрация в 1 *г* сухой ткани)

(в каждом варианте по 3 крысы)

Вариант	Средний вес крыс, *г*	Печень	Селезенка	Почки	Легкие	Бедренная кость	Скелет	Надпочечники	Щитовидная железа
На 2-й день									
♂ кастрированные	257±16,2	—	0,45±0,15 (0,31)	—	0,25±0,04 (0,15)	(1,33)	14,6±1,02	(0,17)	(0,35)
♂ некастрированные . . .	298±40,3	—	0,83±0,46 (0,71)	—	0,22±0,01 (0,14)	(1,09)	15,3±3,56	(0,17)	(0,28)
♀ кастрированные	250±4,8	—	0,25±0,13 (0,27)	—	0,19±0,04 (0,11)	(0,86)	8,6±1,71	(0,22)	(0,26)
♀ некастрированные . . .	216±33,6	—	0,30±0,14 (0,34)	—	0,17±0,05 (0,15)	(0,99)	10,3±1,71	(0,15)	(0,27)
На 16-й день									
♂ кастрированные . . .	263±13,8	16,2±0,53 (1,81)	0,23±0,07 (0,21)	1,66±0,63 (1,02)	0,08±0,007 (0,05)	(0,96)	11,6±0,29	(0,07)	(0,03)
♂ некастрированные . . .	259±35,8	16,7±2,92 (1,99)		1,41±0,66 (0,85)	1,89±1,14 (1,15)	(1,32)	18,3±0,79	(0,14)	(0,14)
♀ кастрированные . . .	220±9,36	19,1±1,79 (2,37)	0,58±0,17 (0,70)	1,21±0,23 (0,83)	0,37±0,27 (0,06)	(1,02)	10,7±0,64	(0,09)	(0,15)
♀ некастрированные . . .	211±12,0	18,4±2,65 (2,93)	0,60±0,34 (1,97)	0,93±0,10 (0,66)	0,07±0,01 (0,05)	(1,32)	13,9±0,33	(0,07)	(0,09)

Таблица 6

Содержание церия - 144 в тканях крыс возраста 2 месяца на 16-й день после введения, % введенного

Вариант	Количество крыс	Средний вес крыс, г	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Скелет	Мышцы
Контроль								
♂ кастрированные	4	252±5,2	15,5±2,95	1,69±0,29	0,40±0,06	0,08±0,01	15,2±2,01	1,78±0,36
♂ некастрированные	3	245±35,2	10,8±1,10	0,85±0,29	0,44±0,19	0,06±0,003	16,2±2,14	2,53±0,48
♀ кастрированные	4	229±11,4	16,8±1,75	1,05±0,13	0,64±0,13	0,07±0,007	16,9±1,15	0,57±0,41
♀ некастрированные	3	186±18,7	16,9±2,32	0,93±0,23	0,46±0,09	0,06±0,01	15,2±1,10	0,90±0,14
Фолликулин I								
♂ кастрированные	3	233±7,5	14,4±1,71	1,28±0,08	0,39±0,03	0,06±0,003	15,6±1,79	1,08±0,23
♂ некастрированные	4	236±8,4	9,3±1,60	1,26±0,38	0,37±0,12	0,06±0,01	13,5±2,25	1,32±0,09
♀ кастрированные	3	202±7,9	18,5±4,07	0,50±0,01	0,47±0,04	0,05±0,004	11,9±0,20	0,78±0,24
♀ некастрированные	3	194±11,8	16,2±0,18	0,78±0,63	0,36±0,04	0,06±0,01	12,7±1,87	1,44±0,78
Фолликулин II								
♂ кастрированные	4	223±17,3	10,5±0,89	1,11±0,15	0,50±0,14	0,07±0,01	12,7±0,33	0,61±0,03
♂ некастрированные	3	243±6,9	12,4±0,40	1,29±0,05	0,60±0,10	0,07±0,006	15,8±0,59	0,87±0,44
♀ кастрированные	4	199±4,0	14,3±1,33	1,03±0,24	0,78±0,09	0,09±0,03	13,0±2,54	1,25±0,46
♀ некастрированные	4	190±5,7	16,0±2,63	0,54±0,10	0,32±0,10	0,04±0,008	10,2±1,52	1,16±0,22
Фолликулин III								
♂ кастрированные		242±11,5	11,4±1,95	1,01±0,08	0,41±0,06	0,39±0,22	13,1±1,63	1,25±0,24
♂ некастрированные		226±0,2	11,5±1,31	1,26±0,37	0,38±0,03	0,06±0,01	14,8±0,88	0,45±0,01
♀ кастрированные	4	203±4,0	14,4±1,59	0,71±0,03	0,75±0,10	0,06±0,006	13,0±0,70	1,47±0,13
♀ некастрированные	3	168±9,7	18,5±2,61	0,81±0,11	0,66±0,09	0,07±0,005	14,6±0,77	0,61±0,06

Таблица 6 (окончание)

Вариант	Количество крыс	Средний вес крыс, г	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Скелет	Мышцы
Фолликулин IV								
♂ кастрированные	4	237±10,8	14,0±0,60	0,80±0,09	0,42±0,15	0,04±0,005	9,8±1,04	1,41±0,48
♂ некастрированные	4	236±17,5	12,9±1,21	1,00±0,22	0,49±0,12	0,05±0,003	9,4±1,69	2,51±0,36
♀ кастрированные	4	207±17,6	17,9±1,73	0,54±0,15	0,84±0,16	0,06±0,03	7,0±0,83	1,02±0,41
♀ некастрированные	2	226±12,0	20,4±4,49	0,79±0,40	0,49±0,13	0,06±0,02	8,4±0,004	1,44±0,25
Фолликулин V								
♂ кастрированные	4	244±4,9	9,9±1,07	1,05±0,15	0,41±0,17	0,06±0,01	11,9±1,53	0,69±0,30
♂ некастрированные	2	209±19,8	11,3±0,32	1,11±0,26	0,44±0,009	0,06±0,009	13,7±0,78	2,64±1,71
♀ кастрированные	4	199±9,7	14,8±1,49	0,79±0,23	0,53±0,14	0,05±0,01	10,5±2,20	0,61±0,19
♀ некастрированные	4	186±17,6	16,8±2,30	0,74±0,12	0,49±0,06	0,05±0,01	12,4±1,80	0,67±0,11
Прогестерон I								
♂ кастрированные	4	262±11,1	18,4±1,41	1,42±0.36	0,56±0,06	0,09±0,01	14,3±2,02	0,94±0,31
♂ некастрированные	4	280±13,4	15,3±3,02	1,28±0,34	0,80±0,08	0,06±0,009	14,5±2,34	0,62±0,37
♀ кастрированные	3	164±22,8	18,3±0,73	1,47±0,37	0,44±0,17	0,07±0,002	15,7±2,30	3,38±0,44
♀ некастрированные	4	177±14,4	19,9±3,24	0,75±0,12	0,88±0,22	0,07±0,009	14,4±1,64	2,09±0,41
Прогестерон II								
♂ кастрированные	4	231±26,2	15,9±3,01	1,78±0,14	0,82±0,26	0,09±0,009	16,8±1,39	1,38±0,11
♂ некастрированные	3	258±16,3	12,1±3,58	1,81±0,18	0,58±0,02	0,12±0,01	23,3±2,40	0,86±0,40
♀ кастрированные	3	178±11,8	15,0±1,40	0,86±0,10	0,71±0,03	0,07±0,009	16,4±0,87	1,26±0,59
♀ некастрированные	3	169±5,70	17,7±0,49	0,78±0,09	1,01±0,42	0,07±0,006	16,2±1,08	1,09±0,003
Прогестерон III								
♀ кастрированные	3	206±0,28	14,6±2,76	0,69±0,13	0,91±0,30	0,05±0,01	14,7±1,10	1,32±0,28
♀ некастрированные	4	174±3,18	14,3±1,74	0,82±0,13	0,81±0,05	0,08±0,01	19,4±2,16	1,96±0,36

Таблица 7

Концентрация церия-144 в 1 *г* сухого веса тканей крыс возраста 2 месяца на 16-й день после введения, % введенного

Вариант	Печень	Почки	Селезенка	Легкие	Бедренная кость	Мышцы
Контроль						
♂ кастрированные	1,79	1,13	0,37	0,06	1,40	0,02
♂ некастрированные	1,06	0,69	0,43	0,05	1,44	0,03
♀ кастрированные	1,88	0,73	0,47	0,06	1,66	0,01
♀ некастрированные	2,58	0,75	0,38	0,06	1,63	0,008
Фолликулин I						
♂ кастрированные	1,51	0,66	0,39	0,05	1,30	0,01
♂ некастрированные	1,42	0,83	0,37	0,05	1,14	0,01
♀ кастрированные	1,76	0,29	0,52	0,04	1,06	0,008
♀ некастрированные	2,19	0,53	0,42	0,06	1,21	0,02
Фолликулин II						
♂ кастрированные	1,44	0,70	0,51	0,06	1,22	0,006
♂ некастрированные	1,43	0,68	0,56	0,05	1,31	0,008
♀ кастрированные	2,09	0,69	0,82	0,08	1,39	0,01
♀ некастрированные	2,16	0,39	0,37	0,05	1,00	0,01
Фолликулин III						
♂ кастрированные	1,32	0,58	0,44	0,25	1,09	0,01
♂ некастрированные	0,96	0,80	0,29	0,05	1,27	0,004
♀ кастрированные	1,92	0,47	0,81	0,05	1,24	0,01
♀ некастрированные	2,79	0,62	0,87	0,06	1,64	0,006
Фолликулин IV						
♂ кастрированные	1,62	0,52	0,38	0,03	0,88	0,01
♂ некастрированные	1,44	0,59	0,42	0,04	0,88	0,02
♀ кастрированные	2,16	0,36	0,80	0,05	0,71	0,01
♀ некастрированные	2,67	0,43	0,59	0,04	0,73	0,01
Фолликулин V						
♂ кастрированные	1,16	0,66	0,40	0,04	1,06	0,007
♂ некастрированные	1,57	0,71	0,48	0,06	1,31	0,03
♀ кастрированные	1,63	0,50	0,45	0,04	1,02	0,009
♀ некастрированные	2,01	0,63	0,40	0,05	1,24	0,007
Прогестерон I						
♂ кастрированные	1,89	0,78	0,38	0,07	1,24	0,009
♂ некастрированные	1,54	0,59	0,50	0,05	1,12	0,009
♀ кастрированные	2,23	1,00	0,39	0,06	1,79	0,03
♀ некастрированные	2,32	0,64	0,95	0,07	1,74	0,02
Прогестерон II						
♂ кастрированные	1,92	1,05	0,55	0,07	1,39	0,01
♂ некастрированные	1,28	0,96	0,47	0,08	2,10	0,02
♀ кастрированные	1,98	0,68	0,74	0,06	1,87	0,01
♀ некастрированные	2,73	0,68	1,15	0,07	2,02	0,01
Прогестерон III						
♀ кастрированные	1,85	0,54	0,83	0,05	1,61	0,01
♀ некастрированные	2,05	0,67	1,02	0,08	2,29	0,02

Примечание. Количество крыс в варианте — см. табл. 6.

Таблица 8

Содержание церия-144 в тканях адреналэктомированных крыс на 1-й, 8-й и 16-й день после введения, % введенного (в скобках — концентрация в 1 *г* сухой ткани)

(в каждом варианте по 4 крысы)

Вариант	Средний вес крыс, *г*	Печень	Селезенка	Почки	Легкие	Скелет	Бедренная кость	Мышцы	Щитовидная железа	Надпочечники
1-й день										
контроль	133±9,5	26,6±2,56 (3,88)	0,57±0,04 (0,61)	1,84±0,09 (1,44)		21,8±1,52	(2,81)	0,61±0,06 (0,009)	(0,35)	(0,39)
адреналэктомия . .	139±18,5	25,2±2,45 (3,75)	0,37±0,06 (0,53)	2,11±0,47 (1,65)	0,14±0,008 (0,15)	22,9±2,82	(2,91)	1,55±0,18 (0,025)	(0,20)	
8-й день										
контроль	127±12,7	18,8±2,27 (3,33)	0,35±0,09 (0,42)	1,03±0,12 (0,77)	0,06±0,01 (0,06)	19,7±2,47	(2,64)	0,81±0,06 (0,02)	(0,17)	(0,45)
адреналэктомия . .	148±19,2	27,3±2,67 (4,19)	0,33±0,04 (0,36)	1,46±0,03 (1,05)	0,13±0,01 (0,12)	31,4±4,20	(3,69)		(0,25)	
16-й день										
контроль	141±9,8	18,6±2,09 (2,41)	0,33±0,04 (0,35)	1,02±0,18 (0,55)	0,05±0,008 (0,06)	22,7±2,52	(3,47)	0,85±0,09 (0,02)	(0,18)	(0,36)
адреналэктомия .	157±10,2	18,9±3,46 (2,84)	0,36±0,06 (0,37)	0,98±0,11 (0,76)	0,10±0,008 (0,08)	27,9±0,45	(3,34)	0,94±0,08 (0,01)		

Влияние адреналэктомии. Известно, что удаление надпочечников влияет на солевой обмен в организме. Происходит усиленное выделение натрия с мочой и повышается содержание калия в крови. Из табл. 8 и рис. 6 видно,

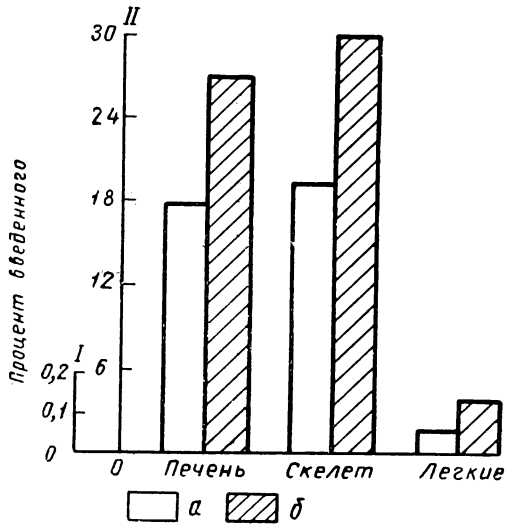

Рис. 6. Влияние адреналэктомии на распределение церия-144 у крыс-самок через 8 суток после введения:

I — ордината для легких; II — ордината для печени и скелета; *а* — контроль; *б* — адреналэктомия.

что у адреналэктомированных крыс церий больше задерживается в мышцах (см. 1-й день), в скелете, печени (8-й день) и легких (8-й и 16-й дни), чем у контрольных в эти же сроки. Статистический анализ показал, что эти различия достоверны ($P = 0{,}01 \div 0{,}05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следовательно, пол, возраст, кастрация, адреналэктомия, половые гормоны оказывают влияние на судьбу цезия, близкого по своим химическим свойствам к так называемому физиологическому элементу калию, и церия — элемента, который не рассматривается как физиологический. Это указывает на то, что поведение даже «нефизиологических» элементов в организме подчиняется физиологическим закономерностям и в значительной мере определяется ими. Полученный материал еще раз указывает на сложные взаимоотношения и взаимодействия, существующие в организме между различными гормональными системами и органами. В практическом отношении представляется важным установленный факт резкого снижения содержания церия в скелете крыс под влиянием многократного введения больших доз фолликулина.

ВЫВОДЫ

1. В начальные сроки после введения в мышцах, печени и скелете самок отложение цезия выше, чем у самцов. Церий больше откладывается в скелете молодых животных. У молодых самок и самцов церий в скелете откладывается в одинаковой степени, а у взрослых — больше у самцов.

2. Кастрация стирает половые различия в распределении цезия, понижая содержание его в скелете самок до уровня содержания у некастриро-

ванных самок. Кастрация понизила содержание церия у взрослых самок и самцов в скелете, у молодых влияние кастрации не проявилось.

3. Влияние фолликулина на распределение цезия зависит от пола и кастрации. Многократное введение фолликулина (особенно в больших дозах) значительно снижает содержание и концентрацию церия в скелете крыс, независимо от кастрации и пола.

4. Многократное введение прогестерона задерживает выделение цезия из мышц и скелета кастрированных самцов по сравнению с некастрированными. Прогестерон не повлиял на судьбу церия.

5. Адреналэктомия повышает содержание церия в мышцах, легких, скелете и печени самок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Д. Борисова. Влияние различных диет на поведение иттрия-91 и неразделенного раствора осколков урана. Ст. в настоящем сборнике.
2. Л. А. Булдаков, Р. А. Ерохин. К обмену стронция-90 в организме крыс, содержавшихся на избыточном кальциевом рационе, при хроническом внутрижелудочном введении. — Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1964, 8.
3. Л. Н. Бурыкина. Кинетика накопления и скорость выведения стронция-90 у собак при хроническом поступлении. — Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1964, 6.
4. А. О. Войнар. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., Изд-во «Сов. наука», 1953.
5. В. Г. Куликова. Проникновение радиоизотопов через плацентарный и молочный барьеры из организма матери в потомство у млекопитающих. — Автореф. канд. дисс. Свердловск, 1964.
6. Ю. И. Москалев. Распределение бария-140 в организме животного. — Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961.
7. Ю. И. Москалев. О влиянии возраста и перерезки седалищного нерва на распределение цезия-147 и стронция-89, -90. — Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961.
8. Ю. И. Москалев, В. Г. Куликова. Распределение церия-144 в организме животных. — Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961.
9. Д. И. Семенов. Поведение в животном организме неразделенного раствора продуктов расщепления урана. Ст. в настоящем сборнике.
10. И. П. Трегубенко. О некоторых закономерностях в поведении радиоактивных элементов в животном организме. —Бюлл. Уральского отд. МОИП, 1958, вып. 1, 3.
11. И. П. Трегубенко. Судьба плутония в беременном организме и его влияние на жизнеспособность плода. Ст. в настоящем сборнике.
12. H. E. Harrison a. H. C. Harrison. Studies with radiccalcium: the intestinal absorption of calcium.— J. Biol. Chem., 1951, vol. 188, № 1, 83.
13. L. Hood. a. C. L. Comar. Metabolism of cesium-137 in rats and farm animals.— Arch. Bicchem. a. Biophys., 1953, vol. 45, № 2, 423.
14. Torizuka Kanji. Studies on the metabolism of radioactive strontium ($Sr^{89,90}$). 1. Studies on the effects of age, diet and various chemical agents upon the distribution of $Sr^{89,90}$ in animals.— Acta Scholae Med. Univ. Kyoto, 1960, vol. 37, № 1, 107—125.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

И. П. ТРЕГУБЕНКО

СУДЬБА ПЛУТОНИЯ В БЕРЕМЕННОМ ОРГАНИЗМЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПЛОДА

Физиологические факторы, такие как возраст, пол, диета, уровень гормональной активности, оказывают резкое влияние на судьбу некоторых химических элементов в организме. Изменение функции щитовидной железы, например, резко меняет обмен йода, паращитовидные железы оказывают значительное влияние на обмен кальция, радия и свинца, гормоны коры надпочечников определяют судьбу многих элементов в организме. Половые гормоны влияют на интенсивность всех обменных процессов; особенно резко это выступает в женском организме, где изменение интенсивности и направленности обменных процессов происходит циклично, благодаря смене разных гормональных влияний.

Правда, на судьбе чуждых организму элементов, в частности на судьбе плутония, физиологическое состояние не может сказываться столь резко, как на судьбе кальция, натрия или калия, но все же нами отмечались количественные различия в распределении плутония у самцов и самок крыс по органам, хотя общее выделение из организма с мочой и калом было одинаковым. У самок отложение плутония в печени примерно в 2 раза выше, чем у самцов, а отложение в скелете у самок соответственно ниже. В наших опытах на кастрированных самках (кастрация производилась за два месяца до инкорпорации плутония) оказалось, что захват плутония печенью повышается и соответственно снижается отложение его в скелете, по сравнению с некастрированными животными. Нагрузка кастрированных самок фолликулином (дозами, вызывающими течку) повышает захват плутония скелетом. Распределение плутония по органам кастрированных самок, получавших прогестерон в течение трех дней до инкорпорации плутония, оказалось таким же, как и у самок, подвергавшихся кастрации, но не получавших гормональных препаратов. Исходя из отсутствия влияния прогестерона на поведение плутония у кастрированных животных, можно было ожидать, что и беременность будет сказываться на отложении плутония в организме таким же образом, как и кастрация, то есть будет снижать захват его костной тканью и увеличивать отложение в мягких тканях.

Изучение влияния беременности на поведение плутония в организме, степени перехода этого радиоэлемента из материнского организма в плод, а также влияния инкорпорированного матери плутония на жизнеспособность потомства представляет значительную важность с токсикологической точки зрения. Настоящее исследование и посвящено этим вопросам.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на самках белых лабораторных крыс. Плутоний в виде цитратного комплекса, раствор которого содержал 1,75% цитрата натрия и 0,27% хлористого натрия и имел pH = 6, вводили животным

внутрибрюшинно в количестве 1 *мккюри* (16 *мкг* плутония). Животных забивали в разные сроки после инкорпорации плутония в зависимости от задачи опыта. На исследование брали лишь основные органы, величина отложения плутония в которых значительна (печень, почки, селезенка, бедренная кость). Кроме того, у беременных животных брали матку, оболочки и плод. Все остальные органы и ткани исследовали на содержание плутония вместе под общим названием «тушка». У животных, помещенных в обменные клетки, определялось содержание радиоактивности также в моче и кале. Взятые на исследование органы и моча сжигались в концентрированной азотной кислоте с добавлением перекиси водорода; тушка и кал озолялись в муфельной печи при температуре 600°. После сжигания растворы упаривали до сухого остатка, который растворяли в определенном объеме 3*N* соляной кислоты. Кратные количества таким образом полученных растворов наносили на свинцовые тарелочки со сферической поверхностью и подсушивали под инфракрасной лампой. Измерения образцов органов и выделений производились в ионизационной камере с линейным усилителем.

Содержание плутония в скелете, приводимое в таблицах, представляет собой 20-кратное содержание его в бедренной кости; этот пересчет принят нами на основании данных Дональдсона[1], согласно которым бедренная кость у крыс весом 130—240 *г* составляет 1/20 веса скелета. Этот пересчет, конечно, не точен, так как не учитывает возможной неравномерности отложения плутония в различных частях скелета, но для наших сравнительных исследований вполне допустим.

Методические подробности каждого отдельного опыта будут даны при их описании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние беременности на судьбу плутония в организме. Изучалась судьба плутония, введенного в беременный организм, а также влияние беременности, наступившей спустя длительный срок после инкорпорации плутония.

В опыте по введению плутония во время беременности использовано 8 самок весом 240—260 *г*, из которых 4 были беременны. Срок беременности определялся по величине живота, вследствие чего материал весьма гетерогенен. После внутрибрюшинного введения цитрата плутония животных содержали в обменных клетках в течение 4 суток, после чего они были забиты.

Таблица 1

Содержание плутония в тканях и выделениях беременных и небеременных крыс, % баланса

Ткани и выделения	Контроль	Беременность	*t*	*P*
Печень	17,35±1,32	26,60±3,67	2,38	0,05
Почки	2,25±0,22	2,13±0,17	—	—
Селезенка	0,96±0,06	0,67±0,03	4,10	0,004
Бедренная кость	2,98±0,12	1,99±0,57	2,70	0,03
Скелет	59,60±2,37	39,80±11,40	2,70	0,03
Тушка	60,48±1,50	46,13±5,93	4,00	0,005
Плоды	—	12,30±1,26	—	—
Моча (за 4 дня)	4,29±0,45	4,02±0,42	—	—
Кал (за 4 дня)	11,69±2,34	6,16±2,33	1,72	0,14

[1] A. A. Donaldson. The rat. Philadelphia, 1924.

Как видно из табл. 1, у беременных животных наблюдается значительно меньшее отложение плутония в скелете (около 40%, против 60 у небеременных) и большее накопление его в печени (в 1,5 раза), а также в остальных мягких тканях (тушка + бедренная кость, за вычетом содержания плутония в скелете, дают в контроле 3,86, а у беременных 8,32% радиоактивности). Различий в выделении плутония из организма не отмечается (разница в содержании радиоактивности в кале обеих групп животных статистически недостоверна, $P = 0,14$). Значительные количества плутония поступают в плоды (при малой беременности — около 1,6%, при большой — до 25%); в таблице дано усредненное содержание в плодах, так как в данном опыте мы могли судить о сроке беременности лишь весьма приближенно, на основании размеров плода.

Так как по срокам беременности материал этого опыта был очень гетерогенным, пришлось специально проследить за поведением плутония в организме в зависимости от срока беременности. Во втором опыте использовано 8 самок весом 170—190 *г*, из которых 6 были посажены на случку, а 2 крысы остались в качестве контроля. Всем животным введен внутрибрюшинно цитрат плутония: двум самкам на 10-й день после начала случки (посадки самца), двум — на 15-й, двум — на 20-й. Контрольным крысам цитрат плутония вводился одновременно с последней парой слученных крыс. Через 2 дня после инкорпорации плутония крысы были забиты и содержание радиоактивности определяли в органах, бедренной кости, тушке, а также в плодах и отдельно в матке с оболочками. При малой беременности плод брали вместе с оболочками из-за невозможности их разделения. Так как идентификация срока беременности была лишь приближенной (критерием служила величина плода при вскрытии), в табл. 2 мы приводим содержание плутония в органах по каждому животному.

Таблица 2

Содержание плутония в тканях крыс (1—8) и в плодах в разные сроки беременности через 2 дня после внутрибрюшинного введения, % введенного

Ткань	Контроль		Беременность					
			малая		средняя		большая	
	1	2	3	4	5	6	7	8
Печень	12,96	11,24	20,94	20,60	22,00	29,74	12,46	13,86
Почки	0,90	1,07	1,10	0,81	1,11	1,04	0,52	0,46
Селезенка	0,84	0,88	0,58	1,12	0,41	0,72	0,34	0,58
Бедренная кость	2,76	2,95	2,54	2,11	1,73	1,67	1,28	0,85
Скелет	55,20	59,00	50,80	42,20	34,60	33,40	25,60	17,00
Плоды (все)	—	—	0,013*	0,174*	1,94	2,16	37,8	41,9
Матка с оболочками	0,254	0,297	0,40**	0,68**	8,10	8,83	11,75	11,18
1 *г* тканей плода	—	—	0,123	0,129	0,245	0,234	0,727	0,795
1 *г* матки с оболочками	0,345	0,367	0,354**	0,374**	1,19	1,21	1,08	1,02
Размер плода, *мм*	—	—	2×3	3×5	8×15	8×15	12×35	14×33
Количество плодов	—	—	10	9	9	10	10	10

* Плоды с оболочками.
** Матка без оболочек.

Данные опыта (табл. 2) показывают:

1) захват плутония печенью беременных животных сначала возрастает, затем, со второй половины беременности, снижается;

2) отложение плутония в костях животных падает с увеличением срока беременности;

3) захват плутония плодом возрастает с его увеличением, доходя в нашем опыте до 42% введенного матери количества;

4) резкое возрастание содержания радиоактивности в плодах, особенно при большой беременности, связано, очевидно, с интенсивным формированием и развитием скелета у зародыша, причем это обусловлено не только увеличением массы костной системы, но и повышением ее способности фиксировать плутоний (возрастает не только абсолютное содержание, но и концентрация плутония в 1 *г* тканей плода);

5) содержание плутония в матке (без оболочек) при малой беременности выше, чем в контроле, что идет лишь за счет увеличения массы матки, так как концентрация плутония в ней не изменяется; в двух последующих стадиях беременности, где матка исследовалась совместно с оболочками и околоплодной жидкостью, содержание плутония в матке значительно выше (8,10—8,83%) и растет с увеличением беременности (до 11,18—11,75%) в то время как концентрация его, в общем более высокая, чем на предыдущей стадии, остается постоянной;

6) концентрация плутония в плодах (на 1 *г* веса) ниже, чем во вместе взятых оболочках, околоплодной жидкости и матке

Повышенная концентрация плутония в матке, взятой вместе с оболочками и околоплодной жидкостью (от 1,02 до 1,21%), обусловлена высокой концентрацией радиоактивности в последних, а не в самой матке. Это доказывает следующий опыт. Было использовано 6 самок белых крыс весом 242—310 *г*, три из которых имели большую беременность. Всем животным введен внутрибрюшинно цитрат плутония. К концу вторых суток все три беременные крысы окотились и, к сожалению, успели частично или полностью съесть своих крысят, что лишило нас возможности определить содержание в них радиоактивности. Все 6 крыс тут же были забиты для исследования содержания плутония в органах (вторичным поступлением плутония из съеденных крысят в организм матери можно пренебречь, ввиду незначительной резорбции его из желудочно-кишечного тракта и краткости срока до момента умерщвления.) Из данных этого опыта (табл. 3) видно,

Таблица 3

Содержание плутония в тканях крыс (1—6) сразу после окота (через 2 дня после инкорпорации плутония), % введенного

Ткань	Контроль				Родившие			
	1	2	3	среднее	4	5	6	среднее
Печень	14,7	15,3	16,9	15,6±0,07	2,62	3,96	5,86	4,15±0,94
Почки	1,11	1,54	1,55	1,40±0,14	0,74	0,56	0,55	0,61±0,06
Селезенка	0,48	0,48	0,32	0,43±0,05	0,41	0,32	0,21	0,31±0,06
Бедренная кость	2,71	2,75	2,84	2,77±0,04	1,15	1,05	1,17	1,14±0,04
Скелет	54,2	55,0	56,8	55,4±0,78	23,0	21,0	23,4	22,7±0,74
Матка	0,17	0,09	0,06	0,11±0,03	0,62	0,45	0,56	0,54±0,05
1 *г* матки	0,34	0,25	0,17	0,25±0,05	0,24	0,15	0,26	0,22±0,04
Количество плодов	—	—	—	—	7	8	11	—

что концентрация плутония в матке небеременных и только что родивших крыс (не содержащей оболочек и околоплодной жидкости) одинакова, что подтверждает указанное выше преимущественное накопление плутония в околоплодной жидкости и в оболочках. Печень крыс в конце беременности захватывает очень мало плутония, значительно меньше, чем в контроле или при меньших сроках беременности и, в особенности, чем в начальные сроки ее (см. табл. 2). Таким образом, захват плутония печенью беременных крыс сначала повышен, а с увеличением срока снижается ниже контроля.

Подытоживая результаты трех описанных выше опытов по инкорпорации плутония во время беременности, можно сказать:

1) величина и пути выделения плутония из организма не меняются;

2) беременность изменяет характер распределения плутония по тканям: уменьшает отложение в костной ткани материнского организма и, в зависимости от срока беременности, увеличивает или уменьшает отложение в печени;

3) значительные количества плутония поступают в оболочки плода, околоплодную жидкость и в плод;

4) способность плода фиксировать плутоний увеличивается со сроком беременности.

Во всех описанных опытах плутоний вводился на фоне беременности. В то же время существенный интерес представляет изучение влияния беременности, наступившей спустя длительное время после инкорпорации, т. е. тогда, когда введенный плутоний уже фиксирован в тканях. С целью выяснения данного вопроса был поставлен опыт на 12 самках белых крыс весом 160—180 *г*, которым был введен внутрибрюшинно цитрат плутония, а спустя две недели 6 самок были посажены на случку. Окот у этих крыс произошел в течение трех дней (в среднем через 24 дня после подсадки самцов), после чего (т. е. через 37 дней после инкорпорации плутония) все 12 крыс, а также помет были забиты. Исследование содержания радиоактивности в органах показало (табл. 4), что беременность, наступающая уже после фиксирования плутония тканями, не меняет его поведения в организме. В плоды (весь помет) в этом случае передается ничтожное количество плутония, в среднем 0,43%.

Таблица 4

Содержание плутония, введенного за 14 дней до случки (за 37 дней до окота), в тканях родивших крыс и в помете, % введенного

Ткань	Контроль	Родившие
Печень	4,12±0,33	4,48±0,26
Почки	0,58±0,10	0,46±0,04
Селезенка	0,98±0,26	1,03±0,20
Бедренная кость	3,526±0,134	3,516±0,173
Скелет	75,52±2,68	75,32±3,46
Помет (весь)	—	0,43±0,04
1 детеныш	—	0,048±0,004

Влияние инкорпорированного самкам плутония на жизнеспособность потомства. Из приведенных выше данных видно, что при инкорпорации плутония беременным самкам значительные количества излучателя поступают в плоды (при большой беременности — до 40% введенного количества). Приближенный подсчет показывает, что в таком случае концентрация плутония в плодах оказывается примерно в 3 раза выше, чем в материнском организме. Учитывая к тому же более высокую радиочувствительность молодого организма по сравнению со зрелым, можно заранее предсказать малую жизнеспособность потомства отравленных плутонием животных.

В случае же наступления беременности в то время, когда плутоний уже фиксирован в тканях, он практически весь остается в организме матери, лишь в незначительной степени выделяясь с мочой и калом; поступление же его в помет не превышает 0,4%. Для выяснения вопроса, насколько жизнеспособно полученное в подобных условиях потомство, был поставлен

опыт на 60 самках белых крыс весом 210—250 *г*, проверенных на фертильность за 3—3,5 месяца до опыта. Тридцати крысам внутрибрюшинно введено по 0,008 *мккюри* цитрата плутония на 1 *г* веса животного, что составляет ЛД 50/90.

Спустя 1 месяц после инкорпорации плутония, все крысы были посажены на случку. Учитывалось количество детенышей в помете, их вес, количество мертворожденных, падеж детенышей в течение 1-й недели после окота и в последующий месяц. Полученные результаты приведены ниже:

	Контроль	Опыт
Общее количестве детенышей . . .	255	186
Среднее количество детенышей на 1 помет	8,5	6,2
Средний вес детенышей, *г*	7,02	7,45
Мертворожденные, %	нет	5,9
Падеж в первые 7 дней, % . . .	4,3	8,6
Падеж в последующий месяц, % . . .	нет	16,1

Все самки как контрольные, так и получившие плутоний дали потомство, но у последних детенышей значительно меньше. Хотя средний вес одного детеныша в обеих группах одинаков, падеж в первую неделю жизни у детенышей опытной группы в 2 раза выше, чем в контроле, а в последующий месяц, когда в контрольной группе вообще не отмечалось гибели крысят, в опытной группе он составлял 16%; кроме того, в опытной группе имелось 6% мертворожденных. Все это свидетельствует о пониженной жизнеспособности потомства матерей, в организм которых до наступления беременности поступил плутоний. По-видимому, это обусловлено не только и даже не столько тем, что в плод переходит какая-то доля радиоактивности, но, в первую очередь, состоянием материнского организма во время беременности и лактации.

ВЫВОДЫ

1. Поведение плутония, инкорпорированного во время беременности, резко отличается от его поведения в небеременном организме и зависит от срока беременности: отложение плутония в скелете беременных животных резко понижено, а отложение его в печени при малой беременности возрастает, при большой — падает по сравнению с небеременными.

2. Передача плоду плутония, поступившего в материнский организм во время беременности, возрастает со сроком беременности, достигая при поздних сроках 42% от введенного матери количества. Оболочки и околоплодная жидкость содержат значительные количества плутония, концентрация же его в теле матки одинакова как у беременных, так и у небеременных животных.

3. Беременность, наступающая в то время, когда плутоний уже фиксирован в тканях, не меняет его судьбу в организме. Величина передачи плутония в плод в этом случае составляет лишь 0,43% от поступившего в материнский организм количества.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

И. П. ТРЕГУБЕНКО, А. З. КАЧ, Г. Э. ПАНИ

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛЕНДИАМИНТЕТРААЦЕТАТА НА ПОВЕДЕНИЕ СТРОНЦИЯ И РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Многочисленные опыты по токсикологии металлов указывают на зависимость характера токсического действия и симптоматики от химических и физико-химических свойств вводимого соединения. В ряде случаев удалось при помощи метода меченых атомов показать, что изменению в характере токсического действия соответствует изменение в характере распределения данного соединения. Особенно интересно в этой связи действие комплексных соединений металлов. Как правило, комплексным соединениям, не дающим химических реакций, характерных для соответствующих свободных ионов, свойственна меньшая токсичность. При этом степень токсичности зависит в первую очередь от устойчивости данного комплекса в биологической среде. Это заставило нас заняться изучением действия комплексообразующих веществ на поведение излучателей в организме. Используемые для этих целей вещества должны были давать с металлами водорастворимые и устойчивые при pH организма комплексные ионы, которые, со своей стороны, не обладали бы сродством с какой-либо тканью и обладали бы свойством быстро и полностью выделяться из организма.

За последнее время довольно широкое применение в аналитической и технологической химии в качестве комплексообразующих веществ нашла группа азотсодержащих поликарбоксильных кислот [2; 9; 10; 14, 16 и др.]. Эти соединения, в особенности $C_{10}H_{16}O_8N_2$ этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), образуют с целым рядом катионов, включая даже щелочноземельные, водорастворимые и чрезвычайно прочные в широкой области pH комплексы клещеобразного типа (*chelate compounds*). По биологическому действию и применению ЭДТА и сходных веществ имелись в литературе лишь немногие работы ориентировочного характера. Исходя из факта образования комплексов кальция, ЭДТА был испытан и предложен в качестве антикоагулянта ин витро [5, 12], в качестве «растворителя» почечных камней [7, 13] и для деминерализации кальцифицированных тканей в гистологической технике [15]. В ориентировочных опытах были установлены примерно токсические дозы ЭДТА и его действие на концентрацию кальция в крови [11, 12]. По предварительному сообщению [4], длительное скармливание крысам кобальта с добавлением ЭДТА не вызывает полицитемию, типичную для биологического действия кобальта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Использованы в опытах радиоизотопы: 1) смесь редких замель, содержащая около 85% церия-144, 2) смесь стронция-89 и стронция-90 в соотношении примерно 9 : 1. Детали методики изготовления и измерения об-

разцов тканей даны нами ранее [1]. Подопытными животными служили белые лабораторные крысы-самцы. Радиоизотопы, а также четырехнатриевая соль ЭДТА вводились внутрибрюшинно или внутривенно в отпрепарированную хвостовую вену. При обменных опытах крысы находились в специальных цельностеклянных клетках. Содержание кальция в крови и в золе костной ткани определялось по методу Крамера — Тисдаля [8], а фосфора — по методу Фиске — Себбероу [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Токсическое действие ЭДТА. В литературе имелись скудные указания о величинах токсических доз ЭДТА для кролика [4]. Нами получены соответствующие данные для крысы (табл. 1).

Как показали исследования, значение имеет не только доза, но и скорость введения ЭДТА. Таблица указывает на значение скорости введения. Так, дозы до 5 *мг* на 100 *г* веса крысы при медленном введении можно рассматривать как нелетальные. Гибель животных (1, 6, 7, 12, 13, 14) наступала в течение первых секунд после или даже во время введения от внезапной остановки сердца.

Таблица 1

Смертность крыс при внутривенном введении ЭДТА ($2,1 \cdot 10^{-2}$ молярного раствора)

Номер крысы	Вес, *г*	ЭДТА, *мг* на 100 *г* веса	Скорость введения, *сек*	Гибель
1	238	2,5	5	+
2	229	2,5	15	—
3	224	2,5	18	—
4	245	2,5	20	—
5	215	2,5	25	—
6	241	5	45	+
7	235	5	70	+
8	239	5	98	—
9	221	5	121	—
10	224	5	130	—
11	217	5	160	—
12	234	7,5	60	+
13	220	7,5	140	+
14	219	7,5	142	+

Таблица 2

Содержание кальция в крови крыс после внутривенного (в. в.) и внутрибрюшинного (в. б.) введения ЭДТА

Номер крысы	ЭДТА, *мг* на 100 *г*	Способ введения	Время после введения, *мин*	Ca, *мг*%
15—18	—	—	—	6,21
19	2,5	в. в.	3	4,55
20	5,0	в. в.	5	3,80
21	7,5	в. в.	5	3,86
22	40,0	в. б.	15	4,98
23	40,0	в. б.	30	4,88
24	40,0	в. б.	45	5,16

Внутрибрюшинное введение ЭДТА 18 крысам в дозах 10—40 *мг* на 100 *г* веса крысы в виде $5,3 \cdot 10^{-2}$ молярного раствора не вызывало гибели животных. Однако при этом наблюдается характерная картина: инспираторная задержка дыхания длительностью до 1 *мин*, клонические судороги брюшного пресса и задних конечностей длительностью до 5 *мин*. Состояние крысы после этого начального шока характеризуется вялостью реакций на внешние раздражения в течение первого получаса. У 10 крыс было определено содержание кальция в крови в различные сроки после введения ЭДТА (табл. 2). Из таблицы видно, что ЭДТА вызывает сравнительно длительную гипокальцемию. Внутримышечное и подкожное введение ЭДТА не давало острой реакции, типичной для внутрибрюшинного введения, зато сравнительно часто возникали местные некрозы, особенно от более концентрированных растворов (выше 10^{-2} молярных). При повторных внутрибрюшинных и пероральных введениях по 40 *мг* ЭДТА нередко наблюдаются умеренные поносы, а в ряде случаев и летальный исход. Вскрытие погибших крыс

не обнаружило макропатологических изменений органов, за исключением резкого вздутия кишечника. По весу подопытные животные при повторных инъекциях Na_4·ЭДТА уже на ранних стадиях опыта начинают отставать от контроля (рис. 1).

У этих же 10 крыс, забитых на 21-й день опыта, определяли свежий вес бедренной кости, вес ее золы после сжигания при 700°, содержание фосфора и кальция в ней (табл. 3). Как видно из этой таблицы, минеральный

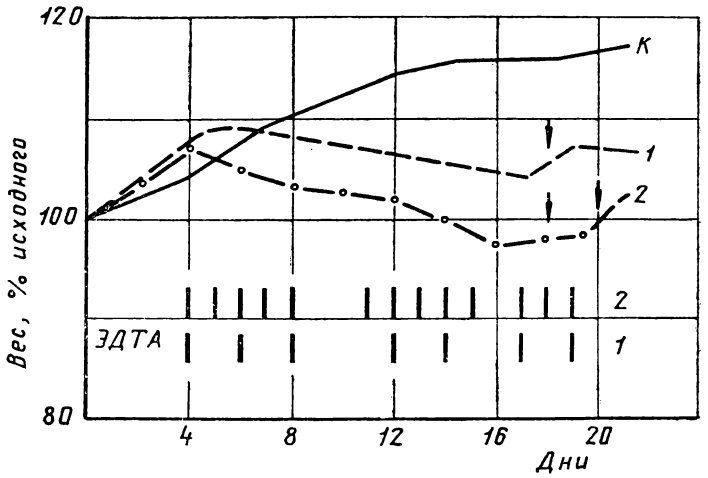

Рис. 1. Изменение веса крыс под влиянием инъекций ЭДТА по 40 *мг* внутрибрюшинно.

Столбики — сроки инъекций ЭДТА. *Стрелками* обозначены летальные исходы. *К* — контроль; *1* — первая группа, *2* — вторая группа.

состав кости не изменялся у подопытных животных, однако большие дозы ЭДТА вызвали уменьшение веса бедренной кости, в особенности веса золы, и общего веса животных.

Таблица 3

Вес бедренной кости, содержание в ней кальция и фосфора у контрольных крыс и получавших 7 (I группа) или 13 (II группа) инъекций Na_4·ЭДТА по 40 *мг* внутрибрюшинно

Показатель	Контроль	I группа	II группа	Сравнение: контроль—II, вероятность *P*
Начальный вес крыс, *г*	184	193	183	—
Вес к 21-му дню, *г*	213	206	187	—
Свежий вес бедренной кости*	488±9 / 0,23	495±13 / 0,24	453±15 / 0,24	0,06 / —
Вес золы бедренной кости, *мг*	166±3,6	170±4,1	147±6,0	0,014
Кальций, %	39,4±0,78	38,5±0,29	39,1±0,20	—
Фосфор, %	20,0±0,25	20,3±0,23	20,8±0,20	—
Ca/P	1,97±0,03	1,91±0,02	1,88±0,05	0,12

* В числителе — *мг*, в знаменателе — % конечного веса крысы.

Опыты со стронцием. Прежде всего была изучена скорость всасывания стронция из брюшной полости. Для этого 14 крысам (средний вес 187 *г*) стронций инъецировали внутрибрюшинно. Затем животных забивали через разные промежутки времени и определяли содержание стронция в крови

Таблица 4

Содержание внутрибрюшинно инъецированного стронция-89 в скелете крыс к 4-му дню, % введенного

Группа	Колич. крыс	Средний вес, *г*	Содержание стронция, %	Сравнение опытной группы с контролем, вероятность, *P*
Стронций-89 без носителя				
Контроль	10	182	57,5±1,0	—
ЭДТА				
10 *мг* внутрибрюшинно, одновременно	5	180	64,4±1,3	0,004
20 *мг* внутрибрюшинно через 20 *мин*	5	174	66,9±1,8	0,0008
8 *мг* внутривенно, через 20 *мин*	5	188	62,6±1,8	0,016
Стронций-89+1 мг стабильного стронция (в форме хлорида)				
Контроль	5	180	58,2±1,6	—
ЭДТА				
8 *мг* внутрибрюшинно, через 20 *мин*	5	186	53,6±2,4	0,13
40 *мг* внутрибрюшинно, через 20 *мин*	5	190	54,2±7,2	0,6
ЭДТА				
8 *мг*+1 *мг* стабильного стронция врутрибрюшинно, через 20 *мин*	5	189	60,8±1,8	0,45
Стронций-89+5 мг стабильного стронция (в форме хлорида)				
Контроль	5	198	46,9±2,0	—
ЭДТА				
8 *мг* внутривенно, через 5 *мин*	5	199	44,0±7,2	0,71

Таблица 5

Содержание внутрибрюшинно инъецированного стронция-89 в скелете крыс при позднем многократном введении по 40 *мг* ЭДТА внутрибрюшинно, % введенного

Группа	Колич. крыс	Средний вес, *г*	Содержание стронция, %	Сравнение опытной группы с контролем, вероятность *P*
Стронций-89 без носителя. Крысы забиты на 12-й день				
Контроль	5	191	59,8±3,2	—
ЭДТА через 3, 4, 5, 6 дней	3	188	50,0±0,7	0,07
Крысы забиты на 21-й день				
Контроль	10	184	53,2±1,6	—
ЭДТА через 4, 6, 8, 12, 14, 17 и 19 дней	10	193	53,0±1,8	—
ЭДТА через 4—8, 11—15, 17—19 дней (всего 13 инъекций)	10	183	51,6±3,6	0,70
Стронций-89+10 мг стабильного стронция (в форме хлорида). Крысы забиты на 12-й день				
Контроль	5	187	54,7±2,4	—
ЭДТА через 4, 6, 8, 9 дней	4	199	49,8±1,4	0,08

(объем которой принят равным 6,1% веса крысы) и в скелете (20-кратный вес бедренной кости) (рис. 2). Как показывает рисунок, резорбция стронция из брюшной полости протекает быстро, и максимальное содержание его в крови (около 3%) достигается уже к 20-й минуте; быстро также накапливается стронций в скелете, где уже через полчаса откладывается бо-

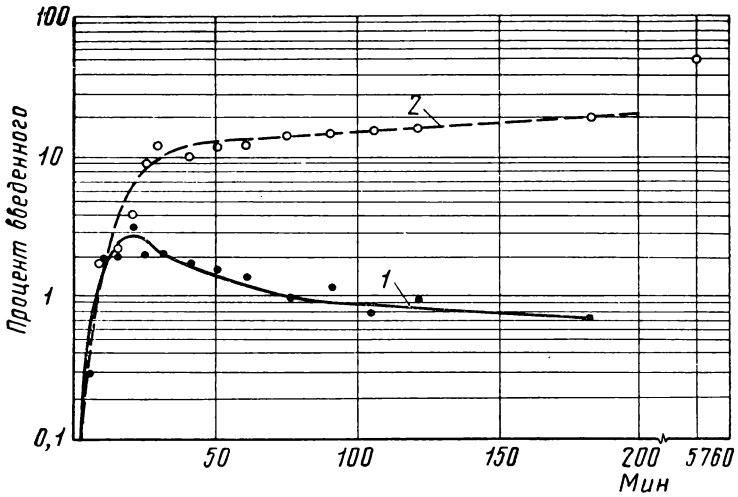

Рис. 2. Содержание стронция в крови и в скелете в разные сроки после внутрибрюшинного введения. Каждая точка соответствует одной крысе:
1 — кровь; *2* — скелет.

лее 10% инъецированного излучателя. Раздельное определение радиоактивности в гепарнизированной плазме и в цельной крови показало, что около 75% стронция крови находится в плазме. Таким образом, внутри-

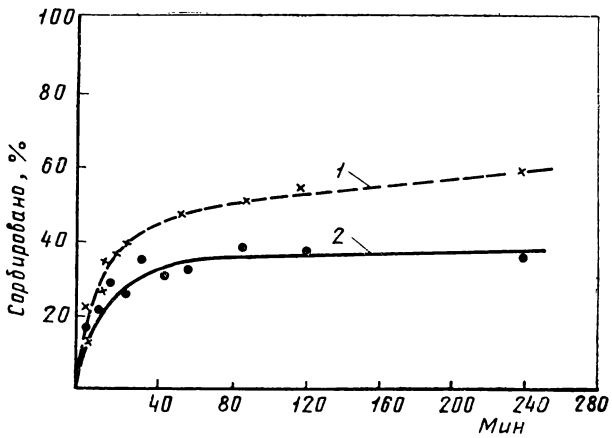

Рис. 3. Сорбция стронция костным порошком в присутствии (*1*) и отсутствии (*2*) эквимолярного количества ЭДТА.

брюшинное введение стронция вполне приемлемо для изучения эффективности ЭДТА в его выведении из организма.

Было поставлено несколько вариантов опытов, результаты которых сведены в табл. 4. Как видно из этих данных, ЭДТА статистически досто-

Таблица 6

Содержание редких земель в тканях крыс через сутки после внутривенного введения в смеси с 0,2 *мг* ЭДТА, % введенного
(в каждой группе по 5 крыс)

Ткань	Контроль	ЭДТА	*P*
Печень	50,7	21,5	0,002
Почки . . .	4,47	1,95	0,0004
Надпочечники	0,017	0,002	0,003
Скелет	25,0	18,8	0,07
Средний вес животных, *г* . . .	199	203	—

верно повышает отложение микроколичеств стронция в скелете, но не оказывает никакого воздействия на величину отложения весомых количеств этого элемента. Обращает на себя внимание также заметно меньшее содержание больших весовых количеств стронция (5 *мг* на крысу) по сравнению с микроколичествами.

Позднее многократное применение ЭДТА не вызвало статистически достоверного изменения содержания стронция (как весомого, так и без носителя) в скелете (табл. 5).

В связи с явным повышением отложения невесомых количеств стронция под влиянием ЭДТА в костной ткани были проведены модельные опыты по адсорбции стронция костным порошком. Порошок готовился следующим образом. Из трубчатых костей молодых кроликов извлекалась белковая компонента при помощи 48-часовой экстракции кипящей 3-процентной КОН в этиленгликоле. После тщательного промывания спиртом, эфиром и водой кости измельчали до порошка с величиной частиц 0,074—0,246 *мм*. По 25 *мг* порошка размешивали в течение различных сроков (5—240 *мин*) с 50 *мл* раствора, содержащего хлорид стронция, (0,001 молярный), меченный стронцием-89, и вероналовый буфер с pH=7,18 (0,01 молярный раствор), в присутствии или отсутствии 0,001 молярного раствора ЭДТА. В результате получены кривые сорбции при температуре 23° (рис. 3), которые показывают, что, аналогично опытам ин виво, ЭДТА увеличивает сорбцию стронция минеральной фазой костной ткани.

Таблица 7

Содержание редких земель в тканях крыс через 2 дня после внутривенного введения в зависимости от дозы комплексона и способа его инъекции через 3 *мин* после излучателей, % введенного

ЭДТА, *мг* на 100 *г* веса крысы	Колич. крыс	Средний вес крыс, *г*	Печень	Почки	Скелет
Контроль	4	159	48,1±1,26	2,81±0,23	25,0±2,24
Внутривенно					
0,5	3	163	29,4±1,81	1,16±0,20	27,8±3,00
2,4	3	170	16,5±0,79	0,85±0,10	26,8±4,89
4,6	3	176	14,7±1,54	1,09±0,28	28,0±1,12
Внутрибрюшинно					
4,4	3	184	19,9±0,54	1,01±0,27	24,2±1,39
11,1	3	179	13,3±1,05	1,11±0,10	26,4±0,98
23,6	3	171	14,9±1,42	1,20±0,44	24,5±4,10

Таким образом, раннее применение ЭДТА в течение первых 20 *мин* после внутрибрюшинного введения излучателя, т. е. в период, когда происходит наиболее интенсивное поступление его в кровь (см. рис. 2), не только не предотвращает отложение стронция в скелете, но ведет к статистически достоверному и подтвержденному в опытах ин витро повышенному депонированию. В то же время на весомые количества стронция в организме ЭДТА не оказывает никакого воздействия. Можно было ожидать, что многократное применение натриевой формы ЭДТА, вызывая декальцинацию костной ткани, повлечет за собой и повышенное выделение стронция, однако, как видно из результатов опытов, это ожидание не оправдалось.

Опыты с церием. Первый ориентировочный опыт, целью которого было решить в принципе вопрос, влияет ли вообще ЭДТА на поведение редких земель в организме, состоял в одновременном внутривенном введении церия-144 и 0,2 *мг* ЭДТА, т. е. были созданы оптимальные условия для проявления эффективности комплексона. Опыт дал весьма положительный результат (табл. 6): отложение церия в печени и почках снизилось в 2,5 раза, в скелете также наблюдалось пониженное содержание, правда, статистически недостоверное.

Таблица 8

Содержание редких земель в органах крыс (самки) через 2 дня после внутривенного введения в зависимости от срока инъекции 20 *мг* ЭДТА внутрибрюшинно, % введенного

Группа	Колич. крыс	Средний вес, *г*	Печень	Почки	Селезенка	Скелет
Контроль	3	143	53,1±0,87	2,58±0,29	0,28±0,09	24,6±1,64
ЭДТА						
через 3 *мин*	3	151	16,2±0,54	0,71±0,08	0,08±0,01	25,4±1,60
» 10 *мин* . . .	2	154	19,9±0,64	1,00±0,24	0,11±0,02	25,6±1,31
» 30 *мин* . .	3	143	37,5±1,58	1,31±0,19	0,11±0,01	25,0±2,84
» 60 *мин* . .	3	142	47,6±0,30	1,47±0,25	0,31±0,14	21,1±3,83

В связи с этим были проведены исследования по установлению зависимости эффективности комплексона от ряда факторов. В табл. 7 представлены результаты по влиянию дозы комплексона и способа его введения. Таблица показывает, что ЭДТА, инъецированный очень скоро после инкорпорирования редких земель, не предотвращает отложения их в скелете, в отношении же мягких тканей наблюдается некоторая зависимость эффекта от дозы комплексона. Так, наименьшая доза ЭДТА (0,5 *мг* внутривенно) статистически достоверно ($P = 0{,}0002$) меньше снижает отложение излучателя в печени, нежели более высокие дозы комплексона. Статистически достоверна ($P = 0{,}002$) также меньшая эффективность наиболее низкой дозы ЭДТА (4,4 *мг*) при внутрибрюшинном введении. Сравнение эффективностей при разных способах инъекций комплексона примерно в одинаковых дозировках (4,4 и 4,6 *мг*) показывает меньший эффект при внутрибрюшинной инъекции ($P = 0{,}012$). Как видно из табл. 8, чем позже после инкорпорирования металла вводим ЭДТА, тем влияние его выражено слабее, что особенно заметно на печени. Предварительное введение комплексона (табл. 9)

Таблица 9

Содержание редких земель в органах крыс через 2 дня после внутривенного введения с предварительной или последующей инъекцией 20 *мг* ЭДТА внутрибрюшинно, % введенного

Группа	Колич. крыс	Средний вес, *г*	Печень	Почки	Селезенка	Скелет
Контроль	5	181	50,7±3,40	2,92±0,31	0,30±0,04	30,1±2,90
ЭДТА						
через 10 *мин* . . .	5	150	16,6±4,05	0,66±0,11	0,15±0,05	34,8±2,59
за 10 *мин*	6	184	4,4±0,67	0,68±0,09	0,21±0,04	35,1±1,60
за 10 *мин* до введения $Ce^{144}+CaCl_2$	5	171	15,6±1,43	0,69±0,04	0,27±0,08	35,3±2,50

дает наиболее выраженный эффект. Интересно, что добавление к инъекцируемому раствору редких земель 0,05 *мл* 10-процентного раствора хлористого кальция заметно снижает эффективность предварительно введенного ЭДТА.

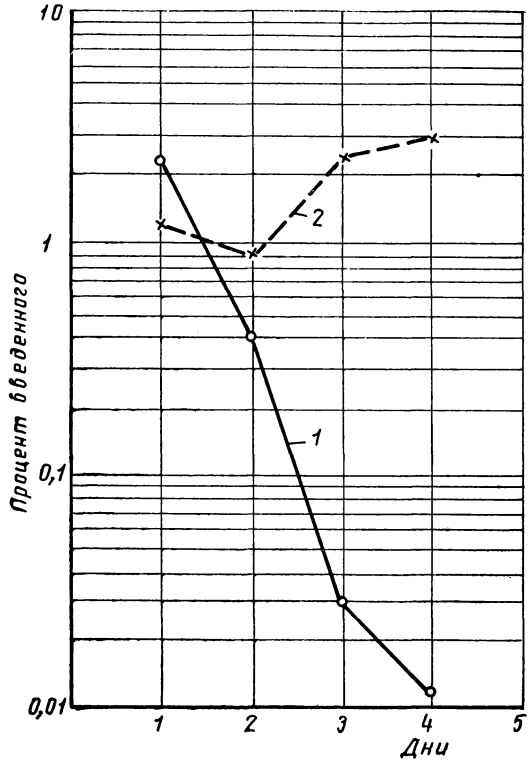

Рис. 4. Выделение внутривенно введенных редких земель с мочой и калом контрольной крысы:

1 — моча; *2* — кал.

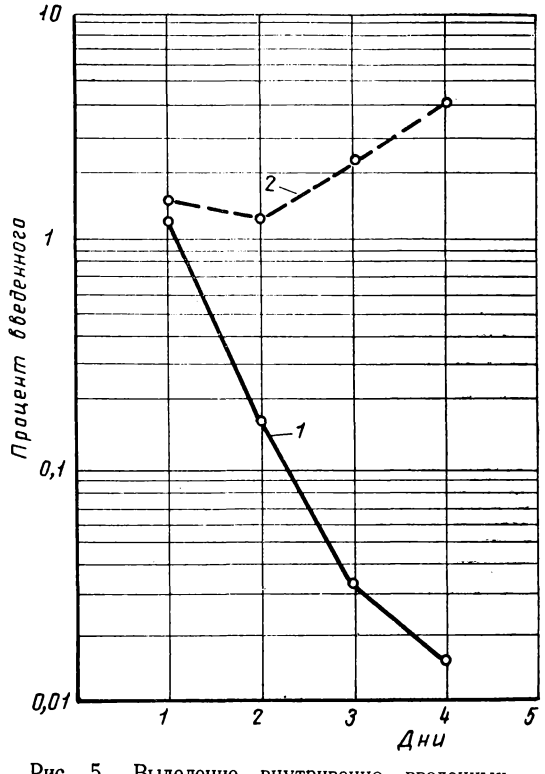

Рис. 5. Выделение внутривенно введенных редких земель с мочой и калом контрольной крысы:

1 — моча; *2* — кал.

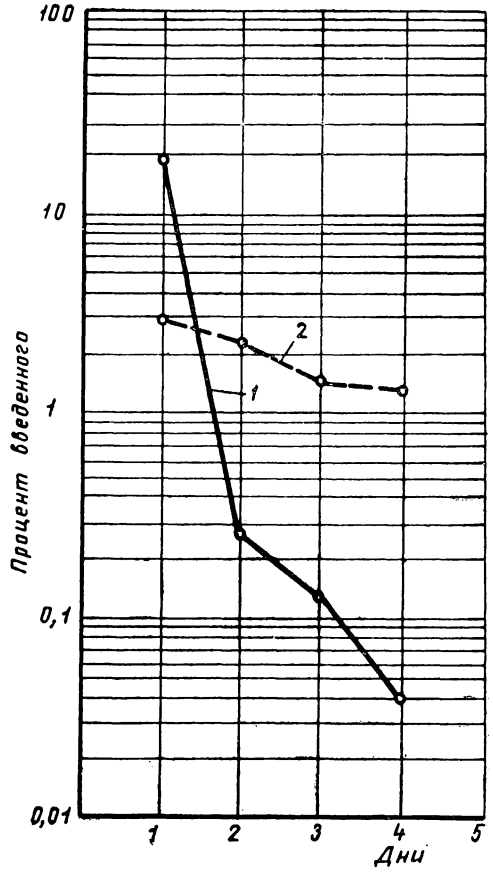

Рис. 6. Выделение редких земель с мочой и калом крысы, получившей через 10 *мин* 8 *мг* ЭДТА внутривенно:

1 — моча; *2* — кал.

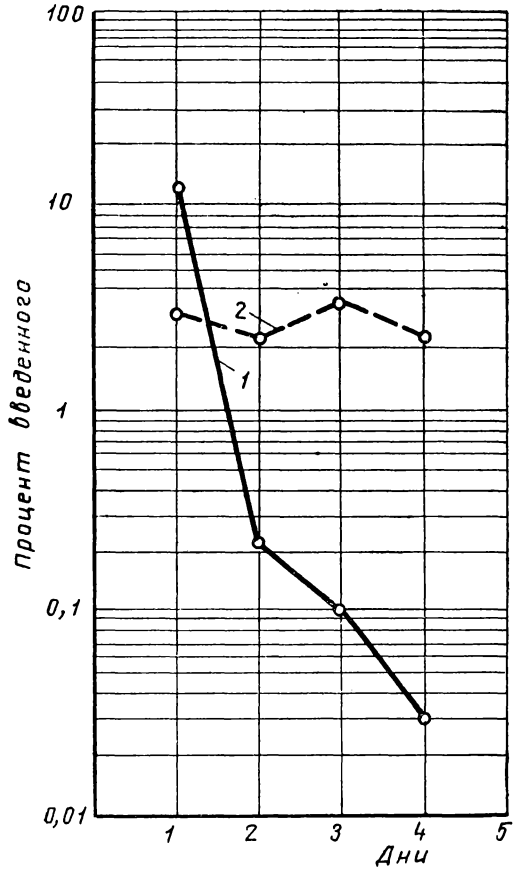

Рис. 7. Выделение редких земель с мочой и калом крысы, получившей через 10 *мин* 8 *мг* ЭДТА внутривенно:

1 — моча; *2* — кал.

ЭДТА несколько повышает величину всасывания редких земель из кишечника. Содержание их в тканях крыс через 2 дня после перорального введения совместно с 2 *мг* ЭДТА в среднем составляло: в печени 0,20±0,07;

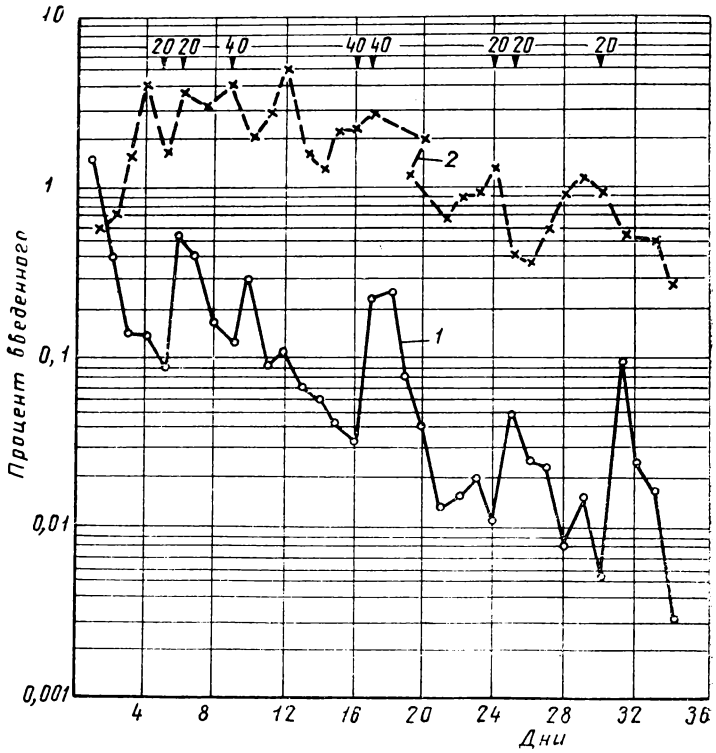

Рис. 8. Выделение редких земель с мочой и калом крысы, получившей повторные внутрибрюшинные инъекции ЭДТА по 20 и 40 *мг* в указанные на рисунке сроки:
1 — моча; *2* — кал.

в скелете 0,47±0,12%. Если учесть, что, по литературным данным, резорбция редких земель из кишечника не превышает 0,01%, то это является заметным увеличением всасывания редких земель.

Понижая степень отложения церия в тканях, ЭДТА значительно увеличивает выделение его с мочой. Так, если контрольные крысы (рис. 4 и 5) выделяют с мочой в течение первого дня 1,2—2,2% инкорпорированного внутривенно излучателя, то крысы, получившие через 10 *мин* после инъекции редких земель 8 *мг* ЭДТА внутривенно (рис. 6 и 7), выделяют уже от 12 до 20% радиоактивности. В дальнейшем интенсивность выделения нормализуется. Более позднее применение ЭДТА ведет к не столь значительным, но все же явным подскокам выделения редких земель.

Таблица 10

Содержание редких земель в тканях крыс на 16-й день после внутривенной инъекции под воздействием 10-дневного перорального введения по 40 *мг* ЭДТА, начиная со 2-го дня опыта, % введенного
(в каждой группе по 5 крыс)

Ткань	Контроль	ЭДТА
Печень	9,40±0,49	10,30±1,29
Почки	1,14±0,12	1,40±0,05
Селезенка	0,16±0,03	0,24±0,07
Скелет	29,50±1,76	31,50±1,68
Средний вес животных, *г*	294	282

с мочой (рис. 8). В то же время даже 10-дневное применение ЭДТА по 40 *мг* перорально, начиная со второго дня после внутривенной инъекции редких земель, не вызвало снижения содержания радиоактивности в тканях (табл. 10). Таким образом, раннее применение ЭДТА значительно снижает отложение редких земель в паренхиматозных органах и повышает выделение их с мочой; в то же время ЭДТА не влияет на величину депонирования этих элементов в скелете, а также на выделение их с калом. Повышение выделения редких земель кратковременное и ограничивается первыми сутками после инъекции комплексона. Степень избыточного выделения зависит от срока применения ЭДТА, а также от дозы. Повторные инъекции ЭДТА на более поздних стадиях опыта вызывают подскоки выделения редких земель с мочой. Комплексон, вводимый перорально, практически неэффективен в отношении депонированного в тканях церия, однако он заметно повышает всасывание излучателя из кишечника.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось действие комплексона этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) на поведение стронция и редких земель в организме крыс.

2. Установлены ориентировочные токсические дозировки ЭДТА. Его фармакологическое действие сводится в основном к понижению концентрации кальция в крови, что при токсических дозировках вызывает кальцепривную тетанию, шок и остановку сердца.

3. ЭДТА заметно повышает выделение редких земель с мочой, понижая их концентрацию в мягких тканях (в печени — в 4—10 раз).

4. ЭДТА не оказывает влияния на выделение стронция из организма: наблюдается даже некоторое повышение отложения невесомых количеств стронция в костной ткани.

5. На выделение редких земель ЭДТА влияет как при однократном, так и при многократном применении.

6. Установлена зависимость эффективности ЭДТА от дозы и срока его применения, а также от способа введения в организм (внутривенно, внутрибрюшинно, перорально).

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, 20.
2. H. Brintzinger, G, Hesse. Copper, nickel and uranyl compounds of ethylenediaminetetraacetic acid. — Z. Anorg. Allgem. Chem., 1942, vol. 249, 113—118.
3. H. Brintzinger, G. Hesse. Salts and complex compounds of nitrilotriacetic acid. — Z. Anorg. Allgem. Chem., 1942, vol. 249, 299.
4. G. P. Child. The inhibition of hematopoietic action of cobalt by ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA). — Sci., 1951, vol. 114, 466—467.
5. H. Dyckerhoff, R. Marx, B. Ludwig. Uber den Wirkungsmechanismus und die Verwendbarkeit einiger blutgerinnungshemmender organischer Substanzen. — Z. Desam. Exp. Med., 1942, Bd. 110, 412.
6. C. H. Fiske, J. Praggada Subba Row. — J. Biol. Chem. 1925, vol. 66, 375.
7. B. Kissin, S. Natelson. Chelating agents and urinary calculi. Sci., 1950, vol. 112, 367.
8. Kramer, F. F. Tisdall. — J. Biol. Chem., 1921, vol. 47, 475.
9. J. Mandl, C. Newberg. An unknown effect of amino acids. II Interaction of nitrogenous polycarboxylic acids (N — substituted amino acids) and insoluble metal sulfides and mercaptides. — Arch. Biochem., 1949, vol. 23, 271.
10. J. K. Marsh. Separation of Yttrium and Erbium with the aid of ethylenediaminetetra — acetic acid (Enta acid). — J. Chem. Soc., 1951. 1461.
11. A. Popovici, C. F. Geschickter, A. Reinovsky, M. Rubin. Experimental control of serum calcium levels in vivo. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, vol. 74, 415.

12. F. Proescher. Anticoagulant properties of ethylenediaminetetraacetic acid. — Proc. Soc. Exr. Biol. a. Med., 1951, vol. 76, 619.
13. S. Raymond, R. F. Gehres. Fthylenedinitrilotetracetic acid as solvent for urinary calculi. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, vol. 74, 715.
14. G. Schwarzenbach, H. Ackermann. Komplexone XII. Die Homologen der Äthylendiamin-tetraessigsäure und ihre Erdalcalikomplexe.— Helv. Chim. Acta, 1948, Bd. 31, 1029.
15. L. M. Schreenby, G. Nikiforuk. Demineralization of hard tissues by organic chelating agents. — Sci., 1951, vol. 113, 560.
16. R. C. Vickery. Lanthanon complexes with ethylenediaminetetraacetic acid. — J. Chem. Soc., 1951, 1817.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

И. П. ТРЕГУБЕНКО

ОПЫТЫ ПО ВЛИЯНИЮ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОВЕДЕНИЕ ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

В поисках препаратов, способных изменить поведение плутония в организме и, в частности, величину его отложения в тканях, нами были испытаны вещества, принадлежащие к разным химическим группам, отличающиеся по механизму воздействия на судьбу инкорпорированного излучателя.

Широкую известность получили работы Дж. Шуберта по влиянию коллоидных растворов циркония на поведение ряда радиоизотопов в организме. Согласно этим работам, коллоиды введенные в кровь, сорбируют находящиеся в ней ионы или другие коллоидные частицы и, если сами способны выделяться из организма, увлекают их за собой [1]. Было установлено, что только отрицательно заряженные в крови коллоиды меняют поведение плутония [2]. В отношении механизма действия молекулярно растворенного циркония (цитрата циркония), оказавшегося высокоэффективным при раннем применении, считают, что и его влияние обусловлено образованием коллоидных частиц в крови [2]. Доказательством правильности этого предположения могло бы служить количественное сравнение эффективности молекулярнодисперсной и готовой коллоидной форм циркония. В наши исследования, кроме того, мы включили еще ряд других коллоидных веществ различной дисперсности (овомукоид, лизоцим, перистон). Были испытаны также некоторые комплексообразующие препараты (нитрилотриацетат, купферон, риванол, уротропин, арсанат, алюминон), дающие с плутонием комплексные соединения.

МЕТОДИКА

Белым лабораторным крысам внутрибрюшинно инъецировали 1 *мккюри* лимоннокислого плутония, а через 10 *мин* — внутривенно одно из испытуемых веществ (препараты циркония инъецировали не через 10, а через 20 *мин.*) Часть крыс служила контролем. Животных забивали к 4-му дню и определяли содержание плутония в тканях радиометрическим путем. Результаты выражены в процентах от введенной радиоактивности.

Анионный мелкодисперсный коллоидный раствор циркония и иттрия готовили, по Гофману [3], титрованием до pH = 7 раствора хлорокиси циркония или иттрия в присутствии цитрата натрия в отношении 1 : 1 (Тиндаль +). Молекулярнодисперсный раствор циркония получали смешением растворов хлорокиси циркония и цитрата натрия в отношении 1 : 3, pH = = 6,5. Растворы содержали по 1,8 *мг/мл* металлического циркония или иттрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целях простоты сравнения мы свели результаты отдельных опытов с аналогичными препаратами в общие таблицы, однако, ввиду того что контрольные животные каждый раз давали несколько отличающиеся величины содержания плутония в органах, мы не нашли другого выхода, как представить материал в виде отношения подопытной группы животных к ее контролю. Таким образом, в числителе приведены величины содержания излучателя в органах крыс, получивших соответствующий испытуемый препарат, а в знаменателе — такие же данные контрольных крыс. В случае статистически достоверных различий в скобках даны вероятности *P*. Препараты расположены по их способности снижать отложение плутония в скелете. Одинаковые цифры в знаменателях (т. е. контроле) отдельных строк таблицы означают принадлежность их к одному опыту. В табл. 1 представлены результаты опытов с коллоидами.

Обменные опыты показали, что препараты циркония и иттрия влияют на выделение плутония из организма. Так, за 4 дня с мочой и калом крыс было выделено, % введенного:

	Контроль	Иттрий коллоидный	Цирконий молекулярно-дисперсный	Цирконий коллоидный
Моча	2,06±0,27	6,51±1,35	4,51±1,09	4,17±1,48
Кал	6,51±0,51	6,6±0,50	6,04±0,41	5,55±0,51

Это показывает, что хотя оба препарата циркония снижают отложение плутония в скелете в одинаковой степени, судьба неотложившейся доли весьма различна (табл. 1). В случае коллоидного циркония это снижение идет в значительной степени за счет повышения выделения с мочой (с 2 до 14%) и в меньшей степени за счет отложения в печени. В случае же молекулярнодисперсного циркония повышение выделения плутония с мочой выражено слабо, хотя статистически и вполне достоверно ($P = 0{,}03$), зато резко возрастает отложение излучателя в печени. Эти данные заставляют думать, что молекулярнодисперсный цирконий действительно переходит в крови тоже в коллоидное состояние, близкое к готовому препарату, чем и можно объяснить одинаковую степень предотвращения ими отложения плутония в костной ткани. Однако, судя по значительному отложению в печени и слабому повышению выделения плутония с мочой, такой цирконий образует в крови более грубодисперсные частицы. Еще более разителен эффект коллоидного иттрия, который дал небольшое повышение выделения излучателя с мочой ($P < 0{,}0001$), но зато буквально «перекачал» плутоний из скелета в печень и селезенку — органы, в которых сам коллоидный иттрий накапливается в высокой степени.

Так как на судьбу излучателя влияют лишь те коллоидные металлы, частицы которых несут отрицательный заряд, т. е. действие это обусловлено не самим металлом, а зарядом поверхности образуемых им коллоидных частиц, естественно было предположить, что и другие, неметаллические коллоиды, будут оказывать подобное же действие. Это подтверждают данные, полученные с белковыми веществами,— овомукоидом и лизоцимом. Овомукоид является мукопротеидом с молекулярным весом 27000 и при pH крови представляет собой отрицательно заряженный коллоид (изоэлектрическая точка при pH = 3,5÷4,0). Лизоцим — белок с молекулярным весом 17200 и при pH крови представляет собой положительно заряженный коллоид (изоэлектрическая точка при pH = 10,5÷11,0). Оба белка хорошо фильтруются почками [4]. Как видно из табл. 1, овомукоид статистически достоверно снижает отложение плутония в скелете и несколько увеличивает в селезенке и печени. В то же время лизоцим практически не влияет

Таблица 1

Влияние коллоидов на содержание плутония в тканях крыс на 4-й день после внутрибрюшинного введения, % введенного
(в числителе — подопытные, в знаменателе — контрольные крысы. В скобках — вероятность P)

Препарат	Доза, *мг*	Колич. крыс	Вес крыс, *г*	Печень		Селезенка		Почки		Скелет	
				содержание	отношение	содержание	отношение	содержание	отношение	содержание	отношение
Коллоидный иттрий	1,8	2/8	180/182	42,7/11,1 (0,001)	3,8	10,9/0,87 (<0,001)	12,5	1,16/1,07	1,1	14,2/64,8 (<0,001)	0,2
Коллоидный цирконий	1,8	4/8	182/182	15,9/11,1 (0,03)	1,4	0,96/0,87	1,1	1,88/1,07 (0,03)	1,8	26,8/64,8 (<0,0002)	0,4
Молекулярнодисперсный цирконий	1,8	6/8	182/182	29,2/11,1 (<0,001)	2,6	2,26/0,87 (0,001)	2,6	1,62/1,07 (0,02)	1,5	27,4/64,8 (<0,0002)	0,4
Овомукоид	18	5/6	175/177	19,2/16,0	1,2	1,38/0,87 (0,05)	1,6	1,97/2,82	0,7	36,7/53,6 (0,0045)	0,7
Лизоцим	60	5/5	170/176	15,7/19,3	0,8	0,59/0,77	0,8	0,95/1,48	0,6	52,0/60,2	0,9
Перистон	1 *мл*	5/5	176/176	14,1/19,3	0,7	0,82/0,77	1,1	1,15/1,48	0,8	77,2/60,2 (0,05)	1,3

Таблица 2

Влияние комплексообразующих веществ на содержание плутония в тканях крыс на 4-й день после внутрибрюшинного введения, % введенного

Препарат	Доза, *мг*	Колич. крыс	Вес крыс, *г*	Печень		Селезенка		Почки		Скелет	
				содержание	отношение	содержание	отношение	содержание	отношение	содержание	отношение
Купферон	10	4/4	147/154	9,4/7,25	1,3	2,0/0,66 (0,026)	3,0	1,04/0,88	1,2	51,3/65,3 (0,019)	0,8
Арсанат натрия	30	4/3	298/287	19,5/9,6 (0,04)	2,0	0,55/0,81	0,7	2,54/2,51	1,0	45,0/49,2	0,9
Нитрилотриацетат	5	5/6	173/177	15,1/16,0	0,9	0,87/0,81	1,1	1,94/2,82	0,7	49,4/53,6	0,9
Уротропин	160	4/4	206/211	19,7/15,5	1,3	0,90/0,87	1,0	1,02/1,27	0,8	51,2/49,6	1,0
Алюминон	20	6/6	148/142	13,8/16,1	0,9	0,96/0,65	1,5	0,76/0,76	1,0	59,2/54,5	1,1
Риванол	1	6/6	153/142	13,7/16,1	0,9	1,06/0,65	1,6	0,85/0,76	1,1	60,2/54,5	1,1

на поведение излучателя (разница в скелете не достоверна, $P = 0{,}18$). Таким образом, и для белковых коллоидов сохраняется та же закономерность: на поведение плутония в организме влияют лишь отрицательно заряженные белки.

Перистон (поливинилпироллидон) очень гетерогенен в отношении размеров коллоидных частиц. Назначение его — заменитель плазмы крови — ставит одним из обязательных условий длительное пребывание в кровяном русле, а потому не следовало ожидать повышения выделения плутония из организма под его влиянием. Как видно из табл. 1, перистон — единственный из испытанных препаратов — вызвал статистически достоверное усиление отложения плутония в скелете при некотором, незначительном, снижении содержания его в печени.

Результаты опытов с комплексообразующими веществами сведены в табл. 2. Из всех препаратов достоверное снижение отложения излучателя в скелете вызвал лишь купферон, давший вместе с этим заметное повышение содержания плутония в селезенке. Арсаниловокислый натр вдвое увеличил отложение излучателя в печени. Все остальные препараты не оказали никакого воздействия. В этом, по-видимому, повинны два обстоятельства: относительно низкие константы устойчивости образуемых комплексов с плутонием и быстрый переход его в крови в коллоидное состояние, труднодоступное для комплексования.

В общем, из всех приведенных данных наибольший интерес представляет выраженное влияние различных отрицательно заряженных коллоидов на поведение плутония в организме. Если это влияние нельзя использовать в практических целях для ускорения выделения плутония из организма, то оно представляет несомненный теоретический интерес для изучения роли естественно присутствующих в крови коллоидных частиц в определении характера поведения плутония в организме. Отсутствие влияния испытанных комплексообразующих веществ указывает на решающее значение констант устойчивости образуемых комплексов в определении эффективности данного комплексующего вещества, в особенности, в сложной внутренней среде организма.

ВЫВОДЫ

1. Изучено влияние разного типа коллоидов, а также ряда комплексующих веществ на поведение плутония в организме животных.

2. Установлено резко выраженное влияние отрицательно заряженных коллоидов циркония и иттрия на отложение излучателя в скелете и мягких тканях.

3. Мелкодисперсный коллоидный цирконий вызывает значительное повышение выделения плутония с мочой; более крупнодисперсный цитрат циркония и, в особенности, иттрия резко повышает отложение излучателя в печени, а также в селезенке.

4. Комплексообразующие вещества, обладающие не слишком высокими константами устойчивости образуемых комплексов, практически не оказывают влияния на поведение плутония даже при раннем их применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Y. Schubert, M. R. White. The effect of different dose levels of zirconium on excretion and distribution of plutonium and yttrium. — J. Biol Chem., 1950, vol. 184, 191.
2. M. R. White, J. Schubert. The action of salts of zirconium and other metals on plutonium and yttrium distribution and excretion. — J. Pharm. Exper. Therap., 1952, vol. 104, 317.
3. J. Gofman. Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium, columbium, and lanthanum. — J. Lab. Clin. Med., 1949, vol. 34, 297.
4. M. E. Marschall., H. F. Deutsch. Clearances of some proteins by the dog kidney. — Amer. J. Physiol., 1950, vol. 163, 461.

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ И ДИУРЕТИКОВ НА ПОВЕДЕНИЕ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ В ОРГАНИЗМЕ

Установленные в лаборатории некоторые количественные и качественные различия в действии комплексообразующих веществ, принадлежащих к разным химическим группам (этилендиаминтетраацетат и гексаметафосфат), заставили нас испытать их совместное влияние на поведение в организме радиоактивных изотопов. Вместе с тем, поскольку комплексообразующие вещества выводят токсические металлы через почки, естественным было поставить вопрос об их комбинации с диуретиками. В одном случае мы включили, помимо того, адреналин — как вещество с выраженным воздействием на прекапиллярные сфинктеры. Вообще следует заметить, что механизм выделения через почки большинства поливалентных металлов практически остается неизученным, а потому априори невозможно предсказать, повлияет ли данный диуретик или иное физиологически активное вещество на степень выделения определенного радиоизотопа из организма. В настоящей работе приводятся данные по влиянию различных комбинаций веществ на поведение в организме иттрия, церия и плутония.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на 68 белых лабораторных крысах весом от 145 до 182 *г*. Иттрий-91 инъецировали 32 крысам внутривенно по 3 *мккюри* и через 2—3 *мин* внутрибрюшинно инъецировали 10 *мг* ЭДТА (этилендиаминтетраацетата натрия), 10 *мг* ГМФ (гексаметафосфата натрия), 5 *мг* диуретина и 1 *мкг* адреналина, по отдельности или в комбинациях. Крыс забивали через 1 сутки. Церий-144 инъецировали внутривенно 20 крысам по 3 *мккюри* и через 10 *мин* внутрибрюшинно инъецировали 20 *мг* ЭДТА и 17 *мг* метилкофеина, по отдельности или совместно. Крыс забивали через 2 суток. Плутоний-239 вводили внутрибрюшинно 16 крысам по 15 *мккюри* и через 10 *мин* — внутривенно по 10 *мг* ГМФ, а через 12 *мин* — внутримышечно по 0,034 *мл* 10-процентного раствора меркузала, по отдельности или совместно. Крыс забивали на 4-е сутки. Результаты выражены в процентах введенной радиоактивности.

Проведенный факторный опыт по влиянию ЭДТА, ГМФ, диуретина и адреналина на отложение иттрия в тканях позволяет применить дисперсионного анализа. В табл. 1, в тех случаях, когда вещество само по себе или в комбинации оказало воздействие на содержание иттрия в органах, в скобках приведена вычисленная дисперсионным анализом вероятность *P*. Полученные данные прежде всего указывают на различия в действии ЭДТА и ГМФ: первый статистически достоверно снижает, а второй повы-

Таблица 1

Влияние ЭДТА, ГМФ, диуретина и адреналина на содержание иттрия в тканях крыс через сутки после внутривенного введения, % введенного (в скобках — вероятность P)

Группа	Печень	Почки	Бедренная кость
Контроль	4,78	3,43	3,20
ЭДТА	1,31 (0,0002)	0,55 (0,0002)	0,50 (0,0001)
ГМФ	7,35 (0,0002)	4,12	1,06 (0,0002)
Диуретин	4,68	2,29	3,18
Адреналин	5,07 (0,009)	2,87	3,04
ЭДТА+ГМФ	3,95 (0,009)	3,16	1,01 (0,0001)
ЭДТА+диуретин	1,24	0,48	0,63
ЭДТА+адреналин	1,25 (0,0045)	0,52	0,75
ГМФ+диуретин	6,81	3,27	1,25
ГМФ+адреналин	15,75 (0,04)	4,00	1,19
Диуретин+адреналин	6,50	3,08	3,00
ЭДТА+ГМФ+диуретин	2,80	2,57	0,93
ЭДТА+ГМФ+адреналин	2,58 (0,01)	1,95	0,74
ЭДТА+диуретин+адреналин	1,61	0,73	0,64
ГМФ+диуретин+адреналин	13,42	7,70	1,19
ЭДТА+ГМФ+диуретин+адреналин	3,03	1,60	0,71

шает отложение иттрия в печени, однако оба вещества достоверно уменьшают отложение излучателя в костной ткани. Диуретин сам по себе совершенно не эффективен, а адреналин несколько увеличивает содержание иттрия в печени. Взаимосвязь первого порядка, ЭДТА + ГМФ, статистически достоверна; при комбинированном введении обоих веществ наблюдается усреднение их эффективности, т. е. ухудшение действия по сравнению с одним ЭДТА. Все остальные взаимосвязи либо статистически недостоверны, либо, как в случае комбинации ЭДТА + адреналин, их эффект незначителен.

Таблица 2

Влияние ЭДТА и метилкофеина на содержание церия в тканях крыс через 2 суток после внутривенного введения, % введенного

Группа	Печень	Почки	Селезенка	Скелет
Контроль	50,7±3,40	2,92±0,31	0,30±0,04	30,1±2,90
ЭДТА	16,6±4,05	0,66±0,11	0,15±0,05	34,8±2,59
Метилкофеин	41,6±4,81	1,90±0,33	0,20±0,02	30,6±1,16
ЭДТА+метилкофеин	16,9±1,44	0,95±0,13	0,14±0,03	28,7±0,67

Приведенные результаты показывают, что комбинирование обоих комплексообразующих веществ не улучшает их эффективности. Отсутствие влияния диуретина, действие которого сводится, как известно, к торможению реабсорбции в канальцах, говорит о том, что иттрий, а также его комплексы с ЭДТА и ГМФ не подвергаются реабсорбции в почках. Хотя и кратковременное, но резко выраженное изменение вегетативного тонуса и реактивности капилляров под воздействием адреналина существенно не влияет ни на поведение иттрия в организме, ни на эффективность комплексообразующих веществ.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что метилкофеин, являющийся диуретиком, не оказал существенного влияния на поведение церия;

это относится как к изолированному применению метилкофеина, так и к комбинации его с ЭДТА. В последнем случае привлекает внимание то обстоятельство, что метилкофеин, по-видимому, тормозит повышение отложения церия в скелете, наблюдаемое в настоящем опыте под воздействием ЭДТА.

Таблица 3

Влияние ГМФ и меркузала на содержание плутония в тканях и выделениях крыс к 4-му дню после внутрибрюшинного введения, % введенного
(в скобках — вероятность *P*)

Группа	Печень	Почки	Селезенка	Бедренная кость	Моча	Кал
Контроль	11,07	0,76	0,90	3,12	2,98	4,04
ГМФ	10,13	1,17	1,03 (0,025)	1,62 (<0,0002)	25,73	8,42
Меркузал	10,30	2,39	0,76	3,06	4,42	2,07
ГМФ+меркузал	13,39 (0,003)	1,88	1,45	1,52	10,52	8,62

Дисперсионный анализ результатов факторного опыта с плутонием (табл. 3) показал, что меркузал сам по себе не влияет на содержание излучателя в органах и на его выделение из организма; статистическая недостоверность большего содержания плутония в почках, по сравнению с контролем, обусловлена значительным разбросом данных в этом случае. Комбинация ГМФ с меркузалом не дает никаких преимуществ и даже статистически достоверно увеличивает содержание излучателя в печени. Поэтому можно заключить, во-первых, что применение меркузала при отравлении плутонием не рационально и, во-вторых, что плутоний, вероятно, выделяется через почки в основном только фильтрацией в клубочках.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние одного или двух комплексообразующих веществ (ЭДТА, ГМФ) в комбинации с диуретиками (диуретин, метилкофеин, меркузал), а также с адреналином, на поведение в организме иттрия, церия и плутония.

2. Установлены статистически достоверные различия в действии ЭДТА и ГМФ. Совместное их применение оказывает меньший эффект по сравнению с одним ЭДТА.

3. Диуретики не влияют на поведение в организме и на выделение иттрия, церия и плутония. В комбинации с ЭДТА метилкофеин тормозит повышение отложения церия в скелете, характерное для действия одного ЭДТА. Меркузал в комбинации с ГМФ несколько увеличивает отложение плутония в печени.

4. Адреналин сам по себе и в комбинациях с ЭДТА и ГМФ слегка повышает отложение иттрия в печени.

5. Отсутствие влияния диуретиков на выделение иттрия, церия и плутония говорит о том, что эти элементы не подвергаются реабсорбции в канальцах почек.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 46 ТРУДЫ ИНСТИТУТА БИОЛОГИИ 1966

Д. И. СЕМЕНОВ

СНИЖЕНИЕ РЕЗОРБЦИИ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ИЗ ОРГАНИЗМА РЕЗОРБИРОВАННОЙ ДОЛИ ИХ

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто радиоактивные изотопы попадают в организм через желудочно-кишечный тракт и легкие. При этом значительная часть ингалируемой человеком или животным радиоактивности механически выводится из легких (как с мокротой при отхаркивании, так и при помощи ворсинок мерцательного эпителия слизистой бронхов и трахеи) в ротовую полость, откуда и попадает в желудочно-кишечный тракт. С этого момента судьба радиоактивного изотопа определяется в основном степенью резорбции его из желудочно-кишечного тракта. Плохо резорбируемые элементы, такие как церий, иттрий, цирконий, ниобий, рутений, торий, плутоний, в течение первых 2—3 суток выделяются почти полностью (90% и выше) с калом. Сравнительно хорошо резорбируемые, такие как стронций, барий, свинец, радий выделяются с калом лишь частично (от 20 до 80%). Хорошо резорбируемые, такие как цезий, калий, натрий и теллур, выделяются преимущественно с мочой, тогда как в кале обнаруживаются незначительные количества их (от 1 до 10%).

Из сказанного ясно, что и терапевтические мероприятия, в случае заглатывания радиоактивных изотопов различных групп элементов, будут различны. При заглатывании плохо резорбируемых элементов достаточно обеспечить быструю эвакуацию их из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, слабительные), в то время как при заглатывании хорошо резорбируемых элементов необходимо принимать специальные меры для снижения резорбции их из желудочно-кишечного тракта.

Имеются сообщения о положительных результатах, полученных в опытах со стронцием и барием. Пероральным введением сульфата натрия А. З. Качу в 1951 г. удалось снизить в 2—3 раза резорбцию из желудочно-кишечного тракта весомого стронция, а введением сульфата бария — и невесомого. Ю. И. Москалев в 1951 г. получил снижение резорбции радиоактивного бария при пероральном введении сульфата бария крысам. Позднее исследования Мак Дональда [1] с сотрудниками по снижению резорбции стронция из желудочно-кишечного тракта, проведенные с большим количеством различных препаратов, также показали, что наиболее эффективны в этом отношении сульфаты натрия и магния, амидополифосфат аммония, карбоксильные катионообменные смолы и др. Уже в течение нескольких лет публикуются сообщения о возможностях применения ионообменных смол для снижения резорбции из желудочно-кишечного тракта натрия

и калия при отеках и декомпенсированных пороках сердца, а также при заболеваниях почек.

Исходя из приведенных данных, мы испробовали эффективность сульфата бария, ионообменной смолы (эспатит), а также других нерастворимых солей (CaF_2, Na_2SiO_3, $PbSO_4$) при скармливании крысам токсических количеств выдержанного неразделенного раствора излучателей. Можно было ожидать, что сульфат бария, снижая резорбцию стронция, и ионообменная смола, снижая резорбцию как стронция, так и цезия, содержащихся в этом растворе, повысят выживаемость животных и будут способствовать меньшему поражению организма. Кроме того, ввиду высокой эффективности этилендиаминтетрауксусного натрия и кальция в повышении выделения отложившихся в органах излучателей и внедрения этих комплексонов в клиническую практику, были поставлены опыты для выяснения возможности применения их в случае попадания излучателей в желудочно-кишечный тракт. Исследования выполнены свыше 10 лет тому назад, однако, поскольку некоторые авторы ссылаются на нашу рукопись и приводят некоторые факты, описанные в ней, мы считаем целесообразным опубликовать эти исследования.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭДТА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОПАДАНИИ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ

Опыты проводили на 32 белых лабораторных крысах самцах. Препараты Ce-144 (по 15 *мккюри*), Y-91 (по 5 *мккюри*) и выдержанного неразделенного раствора излучателей (по 10 *мккюри*) вводили крысам перорально в объеме 1 *мл*. По истечении 1 *ч* части крыс вводили по 20 *мг* Na_4·ЭДТА или Ca·ЭДТА внутрибрюшинно. Крыс держали в обменных клетках в течение трех дней, после чего умерщвляли. Определяли содержание указанных препаратов в органах и выделениях животных (в процентах введенной радиоактивности).

Таблица 1

Содержание излучателей в тканях и выделениях крыс к 3-му дню после перорального введения с дополнительным внутрибрюшинным введением 20 *мг* комплексона через 1 *ч*, % введенного

Группа	Печень	Желудочно-кишечный тракт	Скелет	Моча	Кал
Иттрий					
Контроль	0,025	9,02	0,25	0,48	95,0
Na·ЭДТА	0,028	11,36	0,24	1,82	87,0
Ca·ЭДТА	0,015	12,60	0,33	1,25	86,5
Церий					
Контроль	0,015	14,45	0,014	0,32	90,0
Na·ЭДТА	0,041	30,80	0,055	0,93	72,0
Ca·ЭДТА	0,048	19,20	0,087	0,42	80,30
Неразделенный раствор					
Контроль	0,08	4,37	2,90	1,70	90,0
Na·ЭДТА	0,18	4,17	3,06	1,91	89,5
Ca·ЭДТА	0,07	17,0	2,53	1,58	76,7

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, полученных на молодых самцах весом 93—116 *г* парэнтеральное введение Na_4·ЭДТА или Ca·ЭДТА заметно повышает резорбцию церия, иттрия и неразделенного раствора излучателей из желудочно-кишечного тракта. Повышается содержание указанных излучателей, в особенности церия, в печени и в скелете, снижается выделение их с калом и несколько усиливается выделение с мочой. Интересно, что в желудочно-кишечном тракте наблюдается значительно большее содержание радиоактивности, что, возможно, объясняется не

только временной задержкой излучателей в кишечнике, но и большим «загрязнением» самой стенки его вследствие повышенной резорбции.

В таком же направлении влияет и пероральное введение смеси церия-144 с Na_4·ЭДТА и Са·ЭДТА. Наблюдается значительное увеличение содержания церия-144 во всех органах на 3-й день после перорального введения в смеси с 0,5 *мл* 0,05 М раствора комплексона, % введенного:

Группа	Печень	Почки	Скелет
Се	0,034	0,009	0,038
Се+Na·ЭДТА	1,10	0,032	0,470
Се+Са·ЭДТА	0,62	0,024	0,440

Все же неполная резорбция комплекса Се·ЭДТА указывает или на относительную непроницаемость желудочно-кишечной стенки для ЭДТА, или на переход последнего в нерастворимую этилендиаминтетрауксусную кислоту с распадом комплекса под влиянием кислой среды желудка, что согласуется с низкой резорбцией ЭДТА [2].

ОПЫТЫ ПО СНИЖЕНИЮ РЕЗОРБЦИИ СТРОНЦИЯ И ЦЕЗИЯ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Опыты проводили на 30 белых лабораторных крысах самцах. Крысам скармливалась овсяная каша с примесью ионообменной смолы (эспатит-1) или озоленного торфа (торфит). Затем перорально при помощи зонда вводили индикаторные количества стронция-89 или цезия-137. Крыс содержали в обменных клетках в течение 2 дней и затем умерщвляли для определения содержания радиоактивности в органах. Сульфат бария, уже исследованный другими авторами, применялся для сравнения эффективности остальных препаратов. Полученные данные показывают, что эспатит-1 в водородной форме оказывает примерно одинаковый с сульфатом бария эффект на резорбцию стронция из кишечника, снижая содержание его в скелете в 1,6—1,7 раза (табл. 2) и повышая, соответственно, выделение его с калом. Общая низкая резорбция стронция в этом опыте объясняется возрастом крыс (3-месячные).

Таблица 2

Содержание стронция-89 в тканях и выделениях крысы к 3-му дню после перорального введения, % введенного

Группа	Скелет	Вся крыса	Моча	Кал
Предварительное скармливание сульфата бария или эспатита-1 в водородной форме (3-месячные крысы)				
Контроль	13,7	17,10	10,60	71,00
300 *мг* сульфата бария	8,08	8,70	1,86	88,06
500 *мг* эспатита-1	8,50	10,60	2,57	85,02
Предварительное скармливание эспатита-1 или торфита (1.5-месячные крысы)				
Контроль	36,50	—	5,85	55,10
500 *мг* эспатита-1	17,10	—	4,47	76,00
500 *мг* торфита	30,20	—	4,27	62,20

На молодых крысах (1,5 месяца) снижение резорбции стронция из желудочно-кишечного тракта при введении эспатита еще более выражено (в 2,1 раза). Торфит оказался значительно менее эффективным (табл. 2).

Для снижения резорбции цезия-137 были испытаны эспатит-1 (водородная и натриевая формы) и торфит с примесью бикарбоната натрия для ней-

трализации кислой реакции желудка, а также смесь эспатита с Na_4·ЭДТА для предотвращения сорбции двухвалентных катионов. Результаты этих опытов (табл. 3, 4) указывают на довольно хорошую эффективность водородной формы эспатита-1. Добавление Na_4·ЭДТА не способствует усилению эффекта. В обоих случаях наблюдается в 2,5 раза большее выделение цезия с калом и, соответственно с этим, снижение радиоактивности мочи. Содержание цезия в органах также несколько снижается. Натриевая форма эспатита, а также торфит с примесью $NaHCO_3$ не оказали эффекта.

Таблица 3

Содержание цезия-137 в тканях и выделениях крыс к 3-му дню после перорального введения с предварительным скармливанием эспатита или эспатита+Na_4·ЭДТА, % введенного

Ткань, выделения	Контроль	500 *мг* Н-эспатита	500 *мг* Н-эспатита+100 *мг* Na_4·ЭДТА
Кровь . . .	1,05	0,91	1,06
Печень . .	4,26	2,81	2,77
Почки . . .	1,37	1,20	1,31
Мышцы . .	65,20	60,33	64,70
Скелет . .	4,03	1,11	3,13
Моча . . .	13,30	7,00	5,00
Кал	9,50	24,70	24,00

Таблица 4

Содержание цезия-137 в тканях и выделениях крыс к 3-му дню после перорального введения с предварительным скармливанием Na-эспатита или торфита+$NaHCO_3$, % введенного

Ткань выделения	Контроль	500 *мг* эспатита	500 *мг* торфита+150 *мг* $NaHCO_3$
Печень	3,83	3,38	3,53
Желудочно-кишечный тракт . .	8,85	10,05	6,68
Мышцы	60,10	58,20	55,40
Скелет	1,34	1,50	1,07
Моча	14,55	14,50	20,12
Кал	11,40	15,20	10,55

ОПЫТЫ ПО СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СКАРМЛИВАНИИ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ВЫДЕРЖАННОГО НЕРАЗДЕЛЕННОГО РАСТВОРА ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ

В других исследованиях нами было показано, что при пероральном введении выдержанного (2—2,5-годичного) неразделенного раствора излучателей из его состава резорбируются заметно лишь стронций и цезий, причем в такой же степени, как и изолированно введенные.

Исходя из эффективности сульфата бария и ионообменных смол, значительно снижающих, как видно из изложенного выше, резорбцию стронция и цезия из желудочно-кишечного тракта, можно было ожидать, что в случае хронического поступления токсических доз неразделенного раствора излучателей пероральным путем эти препараты, скармливаемые ежедневно, снизят смертность животных.

Помимо сульфата бария и эспатита-1 мы испытали другие нерастворимые соли (сульфат свинца, фторид кальция), а также свежеосажденный гель кремниевой кислоты для сорбции стронция в желудочно-кишечном тракте. В первом опыте 59 белым лабораторным крысам-самцам двухмесячного возраста весом в 140—170 *г* скармливали в течение 19 дней выдержанный неразделенный раствор излучателей по 50 *мккюри* в день. С 13-го по 19-й день опыта 10 крыс в каждой из четырех групп получали ежедневно перед скармливанием раствора овсяную кашу с примесью: 1-я группа — по 50 *мг* CaF_2; II группа — по 100 *мг* Na_2SiO_3; III группа — по 230 *мг* $BaSO_4$; IV группа — по 300 *мг* $PbSO_4$ на крысу. Остальные 19 крыс служили контролем. Кроме каши крысы получали хлеб, зерно и воду.

Во втором опыте 37 крыс были разделены на 4 группы: 1 группа получала ежедневно, начиная с первого дня опыта, по 230 *мг* $BaSO_4$; II группа — по 300 *мг* $PbSO_4$; III группа — по 500 *мг* эспатита; IV группа— контроль. Все крысы, кроме того, получали ежедневно по 100 *мккюри* в день выдержанного неразделенного раствора.

Таблица 5

Смертность крыс после скармливания в течение 19 дней выдержанного неразделенного раствора излучателей по 50 *мккюри* в день
(с 13-го по 19-й день опыта скармливались соответствующие соли)

Группа	Колич. крыс	Средний вес крыс, *г*	Сроки гибели животных с начала опыта, дни	Средняя продолжительность жизни, дни
Контроль	19	151	47, 48, 49, 53, 56, 57, 61, 62, 64, 64, 67, 70, 70, 71, 74, 74, 87, 93, 95	66,4
По 50 *мг* CaF_2 . .	10	151	30, 41, 60, 65, 75, 80, 87, 89, 92, 93	71,2
По 100 *мг* Na_2SiO_3	10	147	41, 44, 50, 50, 51, 52, 53, 53, 53, 56	50,3
По 230 *мг* $BaSO_4$	10	138	37, 45, 53, 54, 55, 59, 92, 93, 95, 95	67,8
По 300 *мг* $PbSO_4$	10	150	92, 92, 92, 96, 104, 115, 119, 119, 120, 125	107,4

Из приведенных в табл. 5 данных первого опыта видно, что единственно эффективным, в смысле значительного увеличения продолжительности жизни крыс, затравленных выдержанным неразделенным раствором излучателей, оказался сульфат свинца. Ввиду этого неожиданного результата опыт был повторен, но уже с удвоенной ежедневной дозой неразделенного раствора и со скармливанием испытуемых препаратов ($BaSO_4$, $PbSO_4$ и эспатит-1) с первого дня опыта.

Таблица 6

Смертность крыс после скармливания в течение 20 дней выдержанного неразделенного раствора излучателей по 100 *мккюри* в день и ежедневного скармливания соответствующих препаратов

Группа	Количество крыс	Средний вес крыс, *г*	Сроки гибели животных с начала опыта, дни	Средняя продолжительность жизни, дни
Контроль	10	134	22, 24, 27, 30, 31, 33, 43, 44, 58, 70	38,2
По 230 *мг* $BaSO_4$ . .	10	141	24, 24, 27, 34, 37, 41, 48, 49, 61, 69	41,4
По 300 *мг* $PbSO_4$ . .	8	139	42, 49, 49, 50, 54, 55, 64, 69	54,0
По 500 *мг* эспатит-1 .	9	140	29, 31, 34, 38, 39, 48, 56, 64, 66	45,0

Результаты, представленные в табл. 6, подтвердили данные первого опыта. Крысы, получавшие $PbSO_4$, начинали гибнуть значительно позже, и средняя продолжительность жизни этой группы превышала таковую остальных групп. Эспатит и, особенно, $BaSO_4$ дали менее выраженный эффект. Измерения извне при помощи торцевого счетчика содержания радиоактивности в кончике хвоста крыс первого опыта не выявили существенных различий между отдельными группами (табл. 7), возможно, ввиду того, что скармливание солей было начато слишком поздно. Все же, по-видимому, сульфаты бария и свинца несколько снижают резорбцию, в основном, стронция, из желудочно-кишечного тракта, за счет чего и отмечается меньшее накопление его в позвонках хвоста крыс. Для подтверждения этого факта у части погибших во втором опыте крыс брали органы (печень, желудочно-кишечный тракт и бедренную кость), сжигали в азотной кислоте и измеряли содержание радиоактивности в них.

Таблица 7

Содержание радиоактивности в кончике хвоста (последние 2 *см*) крыс отдельных групп первого опыта, % введенной (без поправки на поглощение в тканях хвоста)

Группа	До скармливания солей (13-й день)	В конце опыта	Прибавка за время скармливания солей, %
Контроль	0,198±0,0070	0,261±0,0107	32
CaF_2 . .	0,201±0,0097	0,262±0,0123	30
$NaSiO_3$	0,218±0,0076	0,294±0,0130	35
$BaSO_4$.	0,224±0,0120	0,280±0,0126	25
$PbSO_4$.	0,212±0,0088	0,265±0,0121	25

Таблица 8

Содержание радиоактивности в тканях крыс, погибших после скармливания токсических количеств (по 100 *мккюри* в течение 20 дней) выдержанного неразделенного раствора излучателей и испытуемых препаратов, тыс. *имп/мин*

Группа	Срок гибели животных после начала опыта, дни	Печень	Желудочно-кишечный тракт	Бедренная кость
Контроль . .	44	16	90	1500
$BaSO_4$ . . .	48	14,5	50	1100
$PbSO_4$ . . .	49	19,5	70	1600
Эспатит . .	48	11,5	55	1000

Измерения показали, что сульфат бария и эспатит снижают резорбцию излучателей из желудочно-кишечного тракта, вследствие чего и наблюдается меньшее содержание активности в органах, в основном, в скелете (табл. 8). У крысы, получавшей $PbSO_4$, содержание радиоактивности в органах не отличалось от контрольной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышение резорбции церия и иттрия из желудочно-кишечного тракта, а также более длительная задержка их в нем как при пероральном, так

и при парэнтеральном введении Na_4·ЭДТА и Са·ЭДТА, особенно важны с практической точки зрения. Оба эти комплексона уже находят применение в клинике для ускорения выведения радиоактивных изотопов из организма. Однако полученные в данных опытах результаты указывают на опасность применения их при наличии некоторых излучателей в желудочно-кишечном тракте. К инъекциям ЭДТА надо приступать после очистки желудочно-кишечного тракта от радиоизотопов.

Таким образом, наиболее рациональный метод при попадании излучателей в желудочно-кишечный тракт — раннее введение в желудок препаратов, сорбирующих их при pH желудочного сока (катионообменные смолы), промывание желудка и затем пероральное введение сульфатов или, еще лучше, катионообменных смол, способных сорбировать в кишечнике даже цезий. Желательно при этом последующее промывание кишечника сифонной клизмой или прием слабительных ($MgSO_4$ или Na_4SO_4). По окончании указанных процедур (желательна при этом проверка последних порций испражнений на содержание радиоактивности) следует приступать к применению соответствующих комплексонов.

Хотя на сегодняшний день в нашем распоряжении имеется ряд препаратов для снижения резорбции излучателей из желудочно-кишечного тракта, все же дальнейшие исследования в этом направлении крайне необходимы. Приведенные здесь результаты токсикологических опытов показывают, что при ежедневном скармливании животным массивных доз неразделенного раствора излучателей сульфат бария и эспатит-1 оказались слабоэффективными, незначительно повышающими продолжительность жизни подопытных животных. В то же время, токсичный сам по себе сульфат свинца дал значительно лучший эффект. Это обстоятельство тем более интересно, что сульфат свинца если и снижает резорбцию излучателей, то не в такой мере, чтобы этим можно было объяснить значительное отдаление срока гибели животных. Здесь возможно как резорбтивное действие свинца на организм, так и защита им кишечника, экранировка от излучения. Слабая эффективность сульфата бария, а также эспатита в случае ежедневного скармливания токсических количеств выдержанного неразделенного раствора излучателей может быть объяснена наличием в этом растворе значительных балластных примесей, насыщающих ограниченную емкость указанных препаратов, вследствие чего они и не сорбируют стронций и цезий.

Таким образом, при пероральном поступлении стронция применение сульфатов бария и магния, а также ионообменных смол при поступлении стронция и цезия вполне рационально.

ВЫВОДЫ

1. Парэнтеральное введение комплексонов повышает резорбцию излучателей из желудочно-кишечного тракта.

2. Сульфат бария и эспатит-1 в одинаковой степени снижают резорбцию стронция из желудочно-кишечного тракта (в 2—2,5 раза). Торфит оказался менее эффективным.

3. Водородная форма эспатита-1 снижает резорбцию цезия из желудочно-кишечного тракта. Торфит — неэффективен.

4. Скармливание сульфата свинца значительно отдаляет сроки гибели и повышает среднюю продолжительность жизни крыс, получавших с водой токсические дозы неразделенного раствора излучателей. При таких же условиях сульфат бария, эспатит и фтористый кальций оказались малоэффективными; силикат натрия дал отрицательный результат.

5. При пероральном попадании радиоизотопов целесообразно до применения комплексонов очистить желудочно-кишечный тракт от излучателей (промывание желудка, смолы, слабительные, клизмы).

ЛИТЕРАТУРА

1. N. S. Mac Donald, R. E. Nusbaum, F. Ezmirlian, G. V. Alexander, P. Spain, D. E. Rouns. Gastrointestinal absorption of ions. I. Agents diminishing absorption of strontium. — J. Pharm. Exper. Ther., vol. 104. 1952, 348.
2. H. Foreman. Th. Trujillo. The Metabolism of C^{14}-labeled Ethylendiaminetetraacetic Acid in Human Beings — J. Lab. Clin. Med., 1954, vol. 43, 566.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. И. Семенов, Г. Н. Балашова, Н. Д. Борисова. Поведение ниобия в животном организме 5
Д. И. Семенов. Поведение в животном организме неразделенного раствора продуктов расщепления урана 13
Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова. Сравнительное распределение выдержанного неразделенного раствора осколков урана у собак, кроликов, морских свинок и крыс 25
В. С. Перов, И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, А. З. Кач, В. Н. Стрельцова. Ингаляционная затравка крыс неразделенным раствором осколков урана 41
Д. И. Семенов, Ю. И. Москалев, Л. А. Булдаков. Поведение в организме цезия, стронция, иттрия, церия, циркония, ниобия и рутения при ингаляционном введении их крысам 49
И. П. Трегубенко. Ингаляция плутония крысам 89
Н. Д. Борисова. Влияние различных диет на поведение иттрия-91 и неразделенного раствора осколков урана 99
В. Г. Куликова. Влияние пола, возраста, кастрации, половых гормонов и адреналэктомии на поведение цезия-137 и церия-144 в организме крыс 111
И. П. Трегубенко. Судьба плутония в беременном организме и его влияние на жизнеспособность плода 125
И. П. Трегубенко, А. З. Кач, Г. Э. Пани. Влияние этилендиаминтетраацетата на поведение стронция и редкоземельных элементов в организме . . 131
И. П. Трегубенко. Опыты по влиянию некоторых веществ на поведение плутония в организме 143
И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Комбинированное воздействие комплексообразующих веществ и диуретиков на поведение излучателей в организме . 147
Д. И. Семенов. Снижение резорбции излучателей из желудочно-кишечного тракта и применение комплексонов для удаления из организма резорбированной доли их 151

Обмен радиоизотопов в животном организме

Редактор изд-ва *И. А. Кучерова* Техн. редактор *Н. В. Семенова*
Корректор *Л. М. Пальмина*

РИСО УФАН СССР № 47/1(14). Сдано в набор 21/X 1965 г. Подписано к печати 18/I 1966 г.
НС 35012 Печ. л. 10
Уч. изд. л. 11,5 Формат 70×108¹/₁₆
Тираж 1050 Цена 80 к. Заказ № 893

Типография изд-ва «Уральский рабочий», г. Свердловск, проспект Ленина, № 49.

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
42	27-я сверху	коробки касссеты	коробки-кассеты
46	1-я сверху	подвержены	подвергнуты
53	23-я снизу	($^1/_{20}$) от скелета	($^1/_{20}$ от скелета)
68	16-я сверху	циркония	церия
113	12-я снизу	$2{,}85 \pm 0{,}02$	$2{,}85 \pm 0{,}22$
118	9-я снизу	$0{,}78 \pm 0{,}63$	$0{,}78 \pm 0{,}18$
123	1-я сверху	самок	самцов