АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ
Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

ПРОБЛЕМЫ РАДИОТОКСИКОЛОГИИ

СВЕРДЛОВСК

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ
Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

ПРОБЛЕМЫ РАДИОТОКСИКОЛОГИИ

СВЕРДЛОВСК

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сборник включает экспериментальные исследования по реакции организма на длительное слабоинтенсивное облучение извне гамма- и рентгеновскими лучами, а также на инкорпорирование токсических доз радиоактивных изотопов. Две работы посвящены вопросам терапии лучевого поражения, вызванного облучением извне или инкорпорацией радиоизотопов.

Приводятся гематологические, а также гистологические данные, свидетельствующие о том, что лимфоидная ткань более чувствительна к интенсивности облучения, нежели к его фракционированию. Такой закономерности в отношении миэлоидной ткани установить не удалось. Интересно, что при длительном слабоинтенсивном облучении извне подопытные собаки не оказались более радиочувствительными, чем кролики, вопреки общепринятому в радиобиологической литературе мнению, сложившемуся в результате экспериментов по массивным кратковременным облучениям. Возникает вопрос о проверке различий в радиочувствительности животных при таком длительном слабоинтенсивном воздействии проникающего излучения; в ряде случаев, по-видимому, мы встретимся с таким же расхождением данных по острому и хроническому действию излучений. Следует отметить, что при хроническом воздействии гамма-лучей морфологические изменения периферической крови, как видно из приводимых данных, мало показательны. Часто восстановление картины крови еще ничего не говорит о возможном благополучном исходе лучевого поражения.

Действие внешнего облучения в эмбриональной стадии сказывается на воспроизводительной способности и на развитии новорожденных.

Токсическое воздействие инкорпорированных радиоизотопов в значительной степени зависит, как известно, от путей их поступления в организм, а также от состава инкорпорируемого раствора. Характер распределения радиоизотопов по тканям обусловливает различия в гематологической картине, а также в типе возникающих опухолей, что показано в работах по токсическому действию ниобия-95 и неразделенного раствора осколков урана.

Терапия лучевого поражения является, пожалуй, одной из наиболее трудных проблем радиобиологии. Несмотря на обширную литературу по данному вопросу, необходимы еще более интенсивные и широкие поиски путей предотвращения и лечения этого заболевания. Потому каждый новый препарат, испытанный на противолучевое действие, представляет определенный интерес.

Вот круг вопросов, которым посвящены статьи настоящего сборника, рассчитанного на радиобиологов, токсикологов и терапевтов.

Печатается по постановлению
Редакционно-издательского совета
Уральского филиала АН СССР

Ответственный редактор **С. С. Шварц**

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов, В. Н. Стрельцова,
Н. В. Горбатюк, С. Р. Царапкин

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО СЛАБОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

I. ЕЖЕДНЕВНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ДОЗАМИ 18, 7 и 4 *р* ГАММА-ЛУЧЕЙ

Проблема лучевой болезни столь многообразна и широка, что, несмотря на обширную литературу, имеется немало вопросов, изученных далеко недостаточно. Цель настоящих исследований, проведенных на кроликах,— проследить за гематологическими реакциями, их последовательностью и протеканием при длительном облучении жесткими гамма-лучами, определить общую дозу гамма-лучей различной мощности, выдерживаемую кроликами вплоть до их гибели, установить патологоанатомические и гистологические изменения, вызываемые этими дозами. Настоящие опыты имели не только большое самостоятельное значение, они являлись основой дальнейших исследований по определению максимальной интегральной дозы облучения, вызывающей еще обратимые изменения, а также по изучению реакций организма на повторные облучения после видимого полного восстановления от первого поражения гамма-лучами.

ПОСТАНОВКА ОПЫТОВ

У 25 кроликов масти шиншилла четыре раза (один раз в месяц) была взята кровь для определения нормальной морфологической картины и границ колебаний соответствующих показателей. Кроликов обоих полов, шестимесячного возраста, весом в среднем по 2,1 *кг* облучали гамма-лучами от радий-бериллиевого источника ежедневно в течение 14 *ч* дозами 18 (5 кроликов), 7 (6 кроликов) и 4 (3 кролика) *р*. Для этого клетки (40×24×26 *см*, стенки из тонкого дикта, решетчатый настил и сток для мочи) с животными размещали по концентрическим кругам разных радиусов в два этажа симметрично относительно горизонтальной прямой, проходящей через середину препарата и середину расстояния между центрами кроликов, равному 26 *см* (рис. 1). Расстояние *а* равнялось 43, 68 и 100 *см* для ежедневных доз в 18, 7 и 4 *р*, соответственно. С целью более равномерного облучения кроликов поочередно меняли местами в этажах и относительно сторон, обращенных к препарату. Активная длина препарата, помещенного в цилиндрическую медную ампулу с толщиной стенок 5 *мм* и внешним диаметром 1,7 *см*, равнялась 3 *см*. Количество препарата по гамма-излучению было эквивалентно примерно 375 *мг* радия.

Вследствие рассеянного излучения соотношения между дозами не подчиняются обычному закону обратной пропорциональности квадрату

расстояния. Дозы были определены расчетным путем, а также измерены малыми ионизационными камерами из аэриона как в воздухе, так и внутри кролика на соответствующих расстояниях. Отклонение в дозе по длине кролика: голова — хвост при 18 *р* в день составляло — 16,5%, при 7 *р* в день — 7,7% и при 4 *р* в день — 3,8%, а отклонение в дозе в верхней и нижней частях кролика равнялось +6,3 и —8,6; +2,6 и —3,85; +1,2 и —1,86%, соответственно.

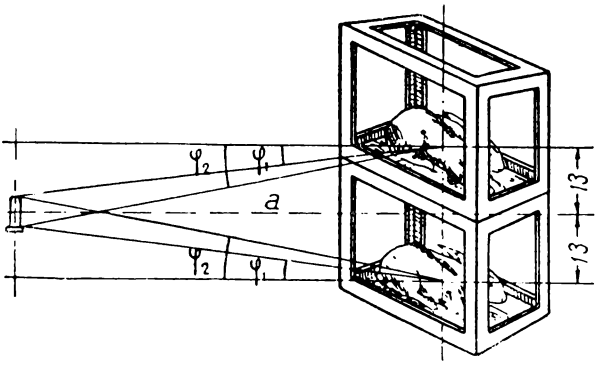


Рис. 1. Расположение клеток с кроликами по отношению к препарату кобальта-60.

Радий-бериллиевый препарат, кроме гамма-лучей, испускает также и нейтроны. По числу ионизаций, образуемых протонами отдачи, были вычислены дозы нейтронного облучения, которые составили для указанных выше групп 0,05, 0,02 и 0,009 *р* в день. Эти дозы, хотя и превышают толерантные для нейтронов, по сравнению с дозами гамма-излучения незначительны (не превышают 0,26%).

Таблица 1

Количество форменных элементов в 1 *мм*³ крови кроликов масти шиншилла (100 обследований)

Тип клеток	Границы колебаний	Среднее	Ошибка к среднему	Квадратическое отклонение
Эритроциты	3 500 000—8 400 000	5 935 000	72 000	750 000
Ретикулоциты	0— 540 000	159 000	9 000	86 700
Лейкоциты	5 000— 20 900	11 110	280	2 940
Базофилы	0— 2 000	409	27,89	282,46
Эозинофилы	0— 400	143	10,6	106,4
Палкоядерные псевдоэозинофилы	0— 400	132	9,9	107,0
Псевдоэозинофилы	600— 5 200	2 170	141,0	1378,8
Лимфоциты	3 000— 15 000	8 020	217,16	2307,0
Моноциты	0— 1 200	236	22,18	221,77

В период облучения кролики получали капусту, турнепс и морковь, а в течение 10-часового перерыва (с 8 до 18 *ч*) — хлеб, овес, молоко, сено, траву, рыбий жир, дрожжи, соль.

Кровь для исследования морфологического состава брали из ушной вены: еженедельно — у кроликов, получавших по 18 *р*, и два раза в месяц у кроликов, получавших по 7 и 4 *р*. В преагональной стадии кровь исследовали каждые два-три дня. Мазки для определения лейкоцитарной формулы окрашивали панхроматическим методом Папенгейма.

Во всех случаях сосчитывали не менее 200 клеток в четырех местах, причем захватывали пространство в 5—6 полей зрения от каждого края мазка. В тех случаях, когда не обнаруживалось клеток, находящихся в норме в незначительном количестве (например, эозинофилы), просматривали весь мазок. Число ретикулоцитов, резистентность эритроцитов, РОЭ, гемоглобина и каталазы в крови определяли нерегулярно. Окраску на токсическую грануляцию по способу Саркисьяна проводили на более поздних стадиях опыта, когда в гранулоцитах уже наблюдалась ненормальная зернистость.

Погибших кроликов подвергали патологоанатомическому и гистологическому исследованию. Ткани фиксировали в жидкости Хелли, заливали в целлоидин-парафин, окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Маллори, Доминичи-Кедровскому. Костный мозг окрашивали по Папенгейму.

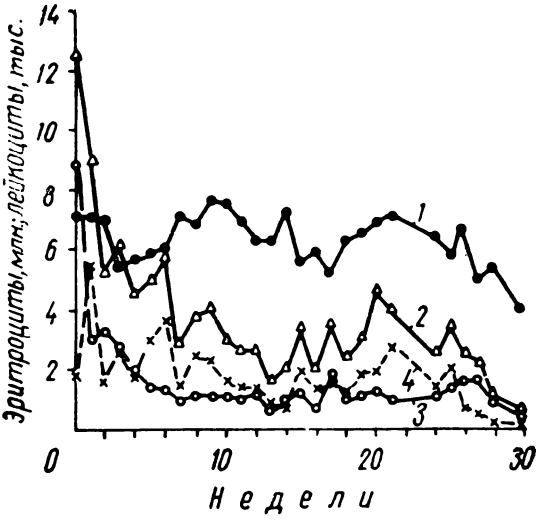


Рис. 2. Изменение числа эритроцитов *1*, лейкоцитов *2*, лимфоцитов *3* и гранулоцитов *4* у кролика № 46. Под «гранулоцитами» объединены: псевдоэозинофилы, палкоядерные гранулоциты и метамиэлоциты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Четырехкратное гематологическое обследование 25 нормальных кроликов масти шиншилла шестимесячного возраста показало, что количество эритроцитов у отдельного кролика довольно постоянно, тогда как у лейкоцитов колебания довольно заметны и от индивидуума к индивидууму становятся значительными (табл. 1).

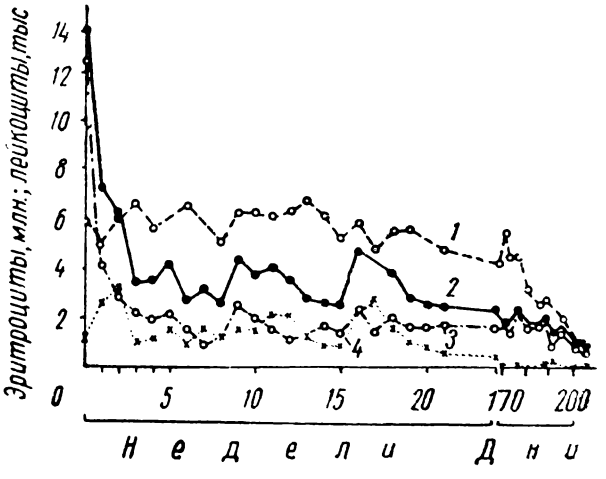


Рис. 3. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 78. В рис. 3—14 обозначения те же, что на рис. 2.

Доза 18 *р* в сутки. Один из кроликов погиб на седьмой день облучения от кокцидиоза.

Кролик № 46 (самец, вес в начале опыта 2000, в конце 1720 *г*) погиб на 202-й день облучения, получив общую дозу 3640 *р*. Как видно из рис. 2, а также из приложения, через неделю после начала облучения общее количество лейкоцитов значительно снижается и продолжает падать в течение опыта, время от времени давая подскоки. В последние дни развивается глубокая лейкопения с относительным лимфоцитозом. Число сегментоядерных псевдоэозинофилов резко подскакивает на первой неделе, а потом, повторяя кривую лейкоцитов, падает почти до нуля. На первой неделе отмечено также сильное снижение количества ретикулоцитов; повторное и уже длительное резкое падение наблюдалось к десятой неделе. Количество эритроцитов упало до 4 млн. лишь в преагональной стадии.

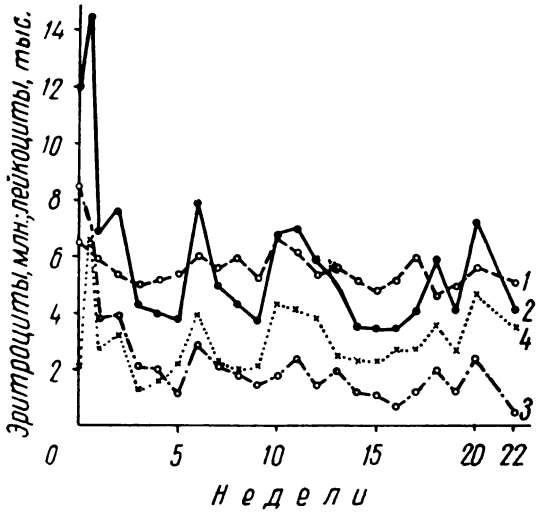


Рис. 4. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 54.

На аутопсии обнаружены множественные кровоизлияния и геморрагический инфаркт средней доли правого легкого, жировое перерождение печени, кровоизлияния в слизистой кишечника, мелкие рубцы в корковом слое почки.

Кролик № 78 (самец, вес в начале опыта 2300, в конце 1470 *г*) погиб на 205-й день облучения, получив общую дозу 3700 *р*. За исключением более резкого падения числа лейкоцитов на первой неделе, их кривая повторяет описанную у предыдущего кролика (рис. 3 и приложение). Количество эритроцитов к концу опыта падает очень низко (до 1 млн.), гемоглобина — с 60% Сали в начале опыта до 21% к 191-му дню, а к 201-му дню до 10%. К 25-й неделе наблюдается сильный пойкилоцитоз и анизоцитоз, появление единичных нормобластов, полихромазия, количество ретикулоцитов резко снижается (картина апластической анемии). РОЭ до конца остается в норме.

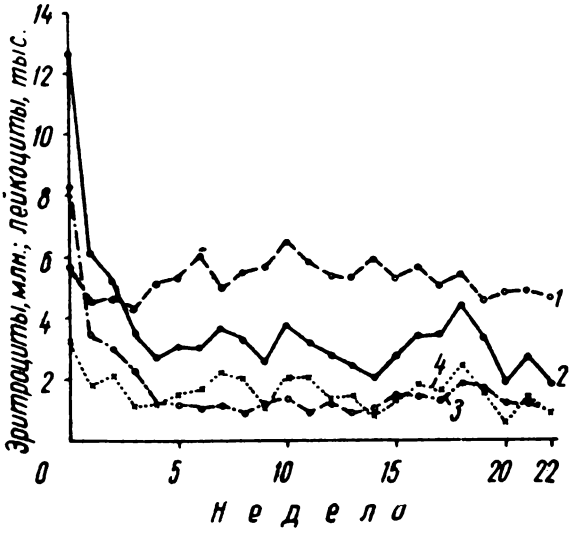


Рис. 5. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 57.

На аутопсии обнару-

жены геморрагические эрозии слизистой дна желудка, кровоизлияния в слизистой тонкого и толстого кишечника, жировое перерождение печени, смазанность рисунка, рубцы и точечные кровоизлияния в корковом веществе почки. Костный мозг плотный, серого цвета, с атрофией миэлоидных клеток, дегенеративным изменением эритробластических клеток и разрастанием жировой ткани и ретикулярных клеток.

Кролик № 54 (самка, вес в начале опыта 1970, в конце 1840 *г*) погиб на 162-й день облучения, получив общую дозу 2920 *р*. Взятие крови на четвертый день опыта показало повышение числа лейкоцитов (рис. 4 и приложение). Далее они падают до 32% исходной величины, но время от времени дают значительные подскоки, сильнее выраженные, чем у других кроликов. К концу опыта число лимфоцитов падает очень низко, гранулоцитов держится на высоком уровне, эритроцитов постепенно снижается до 5 млн.

На аутопсии обнаружены кровоизлияния по серозе толстого кишечника, рубцы и точечные кровоизлияния в корковом веществе почки. Костный мозг — с фиброзными изменениями стромы, с разрастанием ретикулярных клеток и очаговой пролиферацией миэлоидных и эритробластических клеток. В легких — массивные кровоизлияния и мелкоочаговая бронхопневмония со скудным клеточным экссудатом.

Кролик № 57 (самка, вес в начале опыта 2280, в конце 2400 *г*) погиб также на 162-й день облучения, получив общую дозу 2920 *р*. В течение первой недели количество лейкоцитов резко упало и продолжало снижаться с незначительными колебаниями (рис. 5 и приложение). Особенностью этого кролика был практически одинаковый уровень лимфоцитов и гранулоцитов, начиная с 12-й недели опыта и вплоть до его гибели. Выраженной анемии не наблюдалось.

На аутопсии: кровоизлияния в легкие, эпикард, серозную оболочку толстого кишечника и слизистую тонкого кишечника, паренхиматозная дистрофия печени.

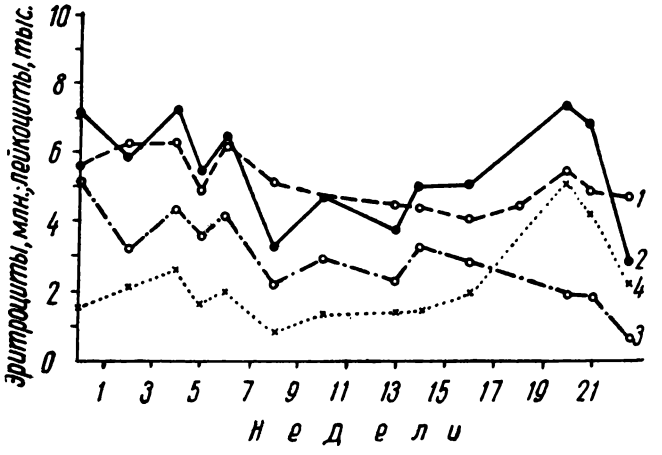


Рис. 6. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 51.

Доза 7 *р* в сутки. Кролик № 51 (самец, вес в начале опыта 2400, в конце 2000 *г*) погиб на 158-й день облучения, получив общую дозу 1110 *р*. Увеличение количества лейкоцитов, в основном за счет гранулоцитов, начавшееся с 17-й недели (рис. 6 и приложение), было обусловлено интеркуррентной инфекцией, вызвавшей, по данным гистологического исследования, поражение печени типа паренхиматозного гепатита.

На аутопсии: истощение, гепатоз, паренхиматозная дегенерация почек, сочетающаяся с интенсивной гиперемией клубочков, атрофия селезенки и яичек. Гистологическое исследование почек обнаружило уменьшение количества эндотелиальных клеток, мутное набухание эпителия извитых канальцев, единичные гиалинизированные клубочки, огрубение коллагенного каркаса стромы. В печени — интенсивное набухание печеночных клеток, очаговая гиперемия капилляров, дискомплексация печеночных клеток, утолщение соединительнотканых прослоек и наличие «пенистых» клеток, преимущественно в центральных частях долек. В легких — гиперемия капилляров, ателектазы и кровоизлияния. В костном мозгу — интенсивная гиперемия синусов, сочетающаяся с отеком

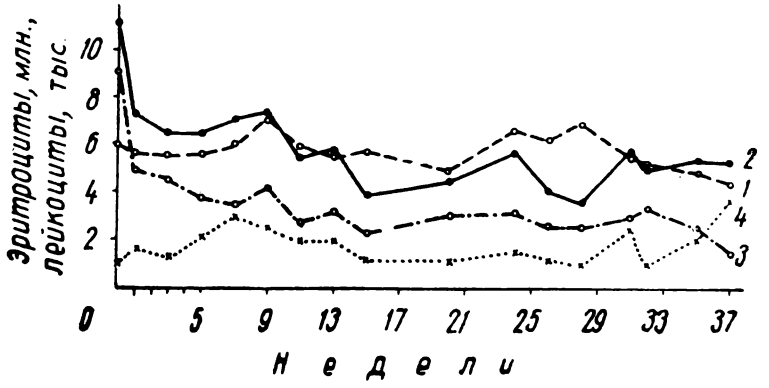


Рис. 7. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 77.

стромы, уменьшение количества гемопоэтических клеток, незначительное количество жировых клеток, отсутствие зрелых клеток миэлоидного ряда, наличие мегалобластов. В желудке — атрофия и раздифференцировка слизистой.

Кролик № 77 (самец, вес в начале опыта 2490, в конце 1870 *г*) погиб на 265-й день облучения, получив 1850 *р*. Подъем количества гранулоцитов на 35—37-й неделе (рис. 7 и приложение) обусловлен, как показало патологоанатомическое исследование, развившейся бронхопневмонией.

На аутопсии: истощение, мелкоочаговая сливная бронхопневмония, атрофия печени и селезенки, паренхиматозная дегенерация почек. Гистологическое исследование почек показало резчайшую гиперемию клубочков, единичные гиалинизированные клубочки (шесть-семь на препарат), мутное набухание эпителия извитых канальцев, утолщение коллагенового каркаса стромы. В печени — расширение и мелкоклеточная инфильтрация соединительных прослоек. Атрофия селезенки сочетается с регенерацией фолликулов. Серозно-геморрагическая десквамативная бронхопневмония. Геморрагические некрозы слизистой желудка, склероз слизистой пилорической части желудка. Атрофия слизистой кишечника.

Кролик № 42 (самец, вес в начале опыта 2580, в конце 1990 *г*) погиб на 270-й день облучения, получив общую дозу 1890 *р*. Резкий подъем числа лейкоцитов после 15-й недели (рис. 8 и приложение) обусловлен, как показало вскрытие, развитием пионефрита, протекавшего вяло, с постепенным распространением по направлению к корковому слою, образованием субкапсулярных гнойников и паранефрита к 250-му дню, с последующим прорывом гнойника в брюшную полость. Гибель животного на 270-й день была вызвана гнойным перитонитом, определившим резкий подскок лейкоцитов в последние дни.

На аутопсии: эмболический гнойничковый нефрит, серозногнойный перитонит, гнойный паранефрит, сращение петель тонкого и толстого кишечника с серозой в области гнойного очага, флегмона толстого кишечника, паренхиматозная дегенерация печени, мышцы сердца. При гисто-

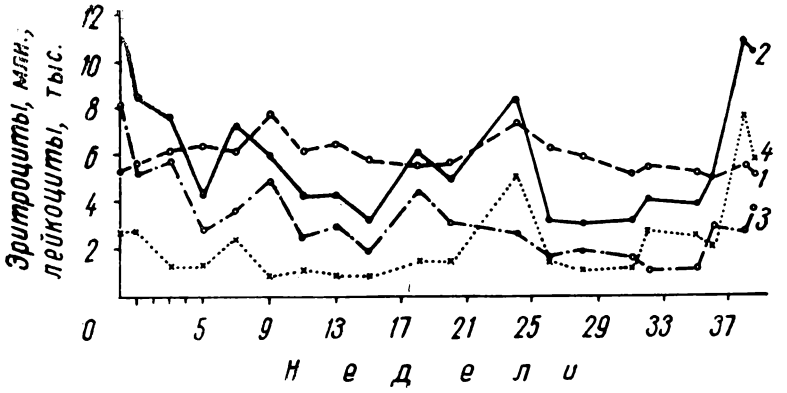


Рис. 8. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 42.

логическом исследовании обнаружены множественные гнойники с массой грамположительных кокков, интенсивная перифокальная гиперемия, микробные эмболы в петлях капилляров клубочков почек. Атрофия печеночных клеток с оксифильностью протоплазмы клеток, лежащих в центральных частях дольки. Гиперплазия селезенки. Интенсивная лейкоцитарная инфильтрация и некроз серозной и мышечной оболочек толстой

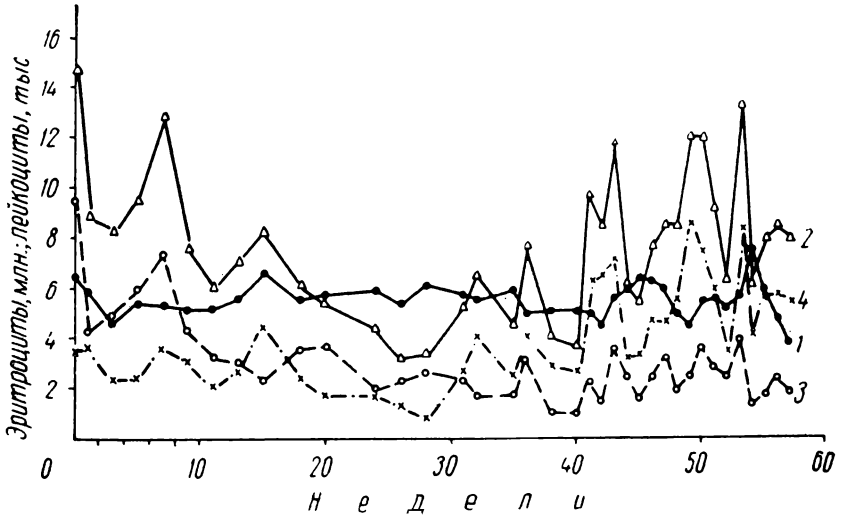


Рис. 9. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 71.

кишки. Гиперплазия миэлоидных клеток костного мозга (зрелый костный мозг, по Шиллингу), сочетающаяся с гиперемией синусов и незначительным увеличением количества плазматических клеток. Токсическая зернистость полиморфноядерных лейкоцитов, единичные мегалобласты.

Кролик № 71 (самец, вес в начале опыта 2610, в конце 1400 *г*) погиб на 402-й день облучения, получив 2810 *р*. На вскрытии обнаружена глубокая флегмона правой передней лапы, распространившаяся на голень. Флегмонозное воспаление протекало вяло, причем время образования флегмоны относится примерно к моменту начала резких подскоков

Рис. 10. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 37.

числа лейкоцитов, в основном, за счет гранулоцитов, около 250-го дня (рис. 9 и приложение). Терминальные колебания лейко-, лимфо- и гранулоцитов и обусловлены наличием воспалительного очага.

На аутопсии: истощение, флегмона стопы правой передней лапы, атрофия печени и селезенки. При гистологическом исследовании обнаружено мутное набухание эпителия извитых канальцев и гиперемия клубочков почек; атрофия печеночных клеток, сочетающаяся с разрастанием соединительнотканых прослоек; огрубение стромы слизистой же-

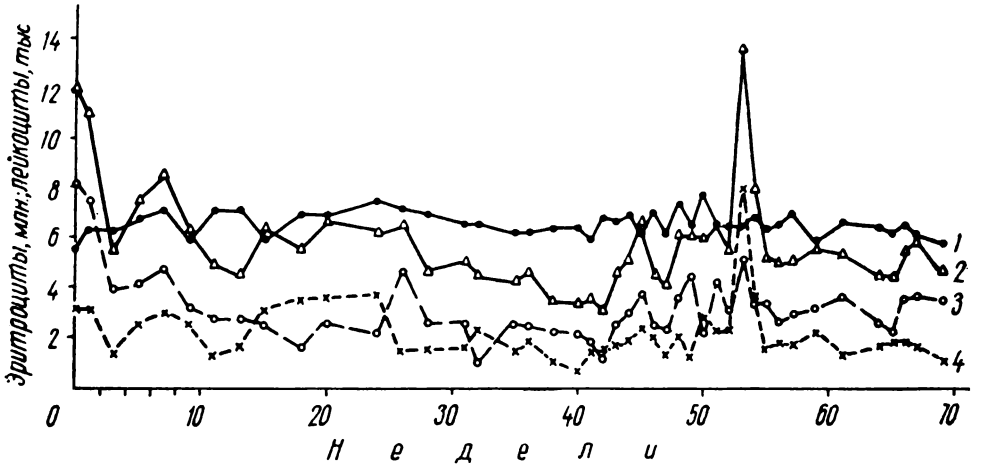


Рис. 11. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 80.

лудка, атрофия и раздифференцировка железистых клеток; атрофия гемопоэтической ткани костного мозга с гиперемией синусов и отеком стромы, отсутствие зрелых клеток миэлобластического ряда.

Кролик № 37 (самка, вес в начале опыта 2460, в конце 2420 *г*) был умерщвлен на 311-й день опыта ввиду того, что после первого резкого подскока количества лейкоцитов на 140-й день (рис. 10 и приложение), обусловленного, вероятно, инфекцией, дальнейший ход гематологиче-

ских кривых казался нам слишком искаженным. Общая доза, полученная кроликом за время опыта, равнялась 2180 *р*.

На аутопсии у этого кролика, в отличие от других, обнаружено интенсивное отложение жира в жировых депо и отсутствие макроскопических изменений органов, за исключением атрофических в печени и селезенке. При гистологическом исследовании установлено наличие очаговых мелкоклеточных инфильтратов по границе мозгового и коркового слоев, по

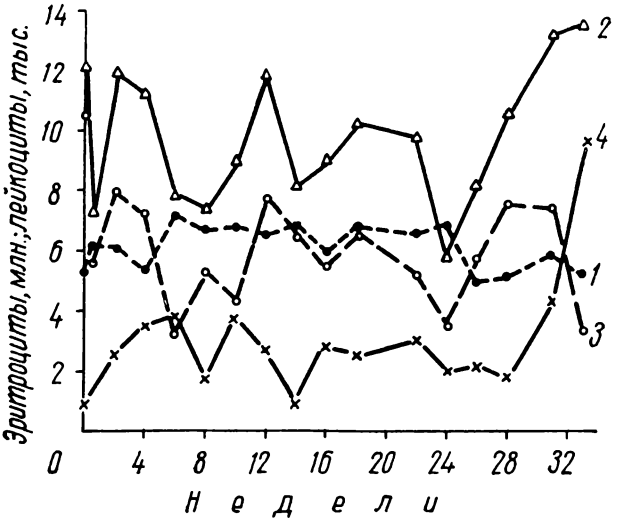


Рис. 12. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 7.

типу очагового продуктивного интерстициального нефрита, что, вероятно, и обусловило резкие подскоки лейкоцитов. Умеренное ожирение печеночных клеток в центральных частях долек, уменьшение числа паренхиматозных клеток и наличие «пенистых» печеночных клеток. Атрофия селезенки.

Кролик № 80 (самец, вес в начале опыта 2200 *г*) к моменту написания данной работы получил 3500 *р* и продолжал облучаться. К 300-му дню наблюдались резкие колебания количества лейкоцитов, продолжавшиеся вплоть до 380-го дня и, вероятно, обусловленные интеркуррентной инфекцией (рис. 11 и приложение). В дальнейшем гематологические кривые выравниваются.

Доза 4 *р* в сутки. Кролик № 7 (самка, вес в начале опыта 2350, в конце 2300 *г*) погиб на 231-й день облучения от пневмонии, получив общую дозу 920 *р*. Общее число лейкоцитов, а также лимфоцитов и гранулоцитов сильно колебалось в течение опыта (рис. 12 и приложение). На аутопсии наблюдалась пестрая картина: различной давности воспалительные очаги, чередующиеся с ателектатическими и эмфизематозными участками. Начало заболевания относится к ранней стадии опыта. Это, по-видимому, и дало искажение гематологических кривых.

Кролик № 40 (самец, вес в начале опыта 2410, в конце 1800 *г*) погиб на 378-й день облучения, получив общую дозу 1510 *р*. К 280-му дню начинаются резкие подскоки числа лейкоцитов как за счет грануло-, так и за счет лимфоцитов (рис. 13 и приложение), обусловленные, по данным патологоанатомического исследования, вяло протекавшим хроническим воспалительным процессом в легких.

На аутопсии: мелкоочаговая сливная бронхопневмония, паренхима-

тозная дистрофия печени, паренхиматозная дегенерация почек, сочетающаяся с гиперемией клубочков, атрофия селезенки. При гистологическом исследовании наблюдается интенсивная гиперемия клубочков почек, мутное набухание эпителия извитых канальцев, единичные мелкие рубчики в мозговом слое. Атрофия печеночных клеток, утолщение и мелкоклеточная инфильтрация перипортальных прослоек, единичные очаговые некрозы печеночной ткани. Мелкоочаговая, сливная, серозно-лейко-

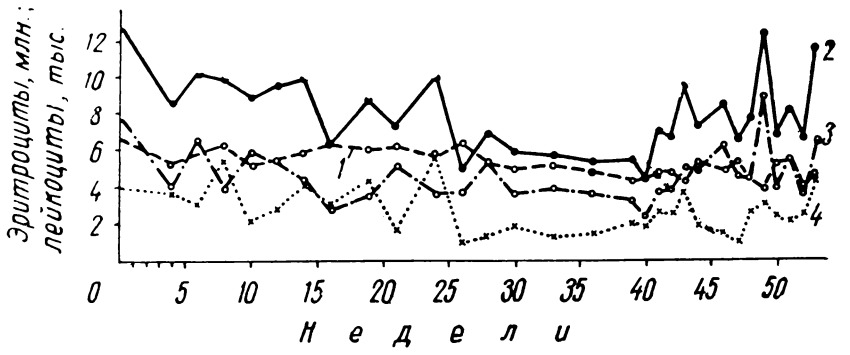


Рис. 13. Изменение числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кролика № 40.

цитарная бронхопневмония. Атрофия селезенки. Соединительнотканое превращение стромы и раздифференцировка эпителия слизистой пилорической части желудка. Атрофия слизистой тонкого кишечника. Гиперемия синусов и отек стромы костного мозга. Атрофия и очаговые некрозы гемопоэтической ткани. Умеренная пролиферация плазматических клеток. Наличие мегалобластов, дегенеративные изменения ядер мегакариоцитов и уменьшение их числа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество подопытных животных (14 кроликов, из которых два погибли на седьмой и десятый дни облучения от кокцидиоза) слишком ограничено для трех испытанных доз хронического облучения, чтобы можно было сделать определенные выводы по ряду частных вопросов. Однако общие заключения, представляющие, как нам кажется, некоторый интерес, все же напрашиваются и из этого ограниченного по материалу исследования.

Кролики, получавшие по 18 *р* в сутки, погибли почти в одно время: обе самки на 162-й, а самцы на 202-й и 205-й дни опыта. Таким образом, выдержанная ими в среднем доза составила 3300 *р*. Ввиду ограниченного материала едва ли следует подчеркивать, что самки выдержали на 750 *р* меньше, чем самцы. При более слабых интенсивностях облучения (7 и 4 *р* в сутки) кролики погибали от интеркуррентных инфекций в столь разные сроки, что не представляется возможным говорить о «лучевой» смерти, а также о средней тотальной дозе, выдержанной этими кроликами. Таким образом, мы были лишены возможности установить зависимость между интенсивностью облучения и выдерживаемой кроликами дозой гамма-лучей.

Более однозначными и убедительными оказались гематологические данные. При ежесуточной дозе в 18 *р* (рис. 14) общее количество лейкоцитов быстро уменьшается и уже через неделю составляет в среднем

около 50%, а через четыре недели — едва 30% от исходного; в дальнейшем наблюдаются небольшие колебания, а в преагональной стадии лейкопения резко усиливается (число лейкоцитов падает ниже 1000 на 1 *мм*³). Начальная лейкопения обусловлена, в основном, падением числа лимфоцитов, тогда как количество псевдоэозинофилов (гранулоцитов) даже несколько увеличивается (начальный лейкоцитоз был отмечен в одном случае уже на четвертый день облучения). В дальнейшем кривая лимфоцитов сглажена, а подскоки общего количества лейкоцитов

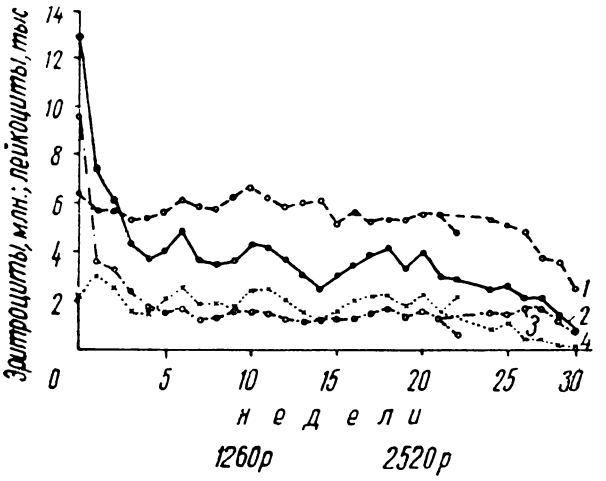


Рис. 14. Усредненные кривые изменения числа эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у кроликов, получавших по 18 *р* в сутки.

(в особенности, у кролика № 54) происходят, в основном, за счет гранулоцитов. Такое падение числа лимфоцитов приводит к тому, что изображающая их кривая пересекает кривую гранулоцитов к пятой неделе облучения (картина крови кролика переходит из лимфоцитарной в гранулоцитарную, см. рис. 14); к 20—22-й неделе вследствие терминального падения числа гранулоцитов эти кривые вновь пересекаются в обратном направлении. К концу опыта количество гранулоцитов у двух кроликов (№ 46 и 78), выдержавших большую общую дозу, падает почти до нуля (картина глубокой лейкопении с относительным лимфоцитозом, см. рис. 2 и 3, приложение). В одном случае (кролик № 57) количество лимфо- и гранулоцитов было примерно одинаковым, тогда как в другом (кролик № 54) к концу опыта количество гранулоцитов держалось на высоком уровне, а число лимфоцитов резко упало. Пики на гематологических кривых, отличающие кролика № 54 от остальных, совпадают с патологоанатомической находкой бронхопневмонических очагов в легких; свежая бронхопневмоническая вспышка, обусловившая высокий уровень гранулоцитов, развилась на фоне подострой продуктивной интерстициальной пневмонии (подскок числа лейкоцитов на 20-й неделе) и сопровождалась вспышкой миэлоидного кроветворения в фиброзно измененном костном мозгу.

При ежесуточной дозе 7 *р* начальное падение числа лейкоцитов менее выражено (к концу первой недели остается в среднем около 75—77, а к концу пятой — около 60% исходного количества. Так же как и при дозе 18 *р*, это падение идет за счет лимфоцитов, а количество гранулоцитов даже несколько увеличивается. Лейкопения достигает своего мак-

симума к 8—15-й неделе, когда количество лейкоцитов доходит до 3—4 тысяч. В дальнейшем наблюдаются значительные колебания около средней величины (примерно 5000 лейкоцитов). В отличие от большей интенсивности облучения, здесь подскоки общего числа лейкоцитов идут как за счет лимфоцитов, так и за счет гранулоцитов, иногда совместно, иногда порознь. Терминальная картина весьма разнообразна: резкое падение количества всех белых клеток (кролик № 51), подскок, в основном за счет гранулоцитов (кролик № 42), или отсутствие резкого изменения общего количества клеток. Характерное для большей интенсивности облучения перекрещивание кривых лимфо- и гранулоцитов здесь выражено менее четко, причем перекрывается резкими скачками обеих кривых. Скорее здесь следует говорить о сближении обеих кривых, которые часто взаимно пересекаются вследствие значительного колебания числа лимфоцитов и гранулоцитов, вызванного интеркуррентными инфекциями, следы которых обнаруживались на вскрытии. Эти инфекции и приводили кроликов к гибели прежде, чем успевала развиться терминальная «лучевая» картина при интенсивностях облучения 7 и 4 *р* в сутки.

Наличие только двух кроликов, облучавшихся дозой 4 *р* в сутки (один кролик погиб на десятый день облучения от кокцидиоза), не позволяет остановиться более подробно на полученных результатах. Можно отметить лишь еще менее выраженное падение числа лейкоцитов и еще более значительный размах подскоков.

Число остальных клеток белой крови и в норме, как видно из табл. 1, сильно колеблется. Количество базо- и эозинофилов после резкого начального падения (в среднем вдвое) постепенно снижается практически до нуля, и часто, но не всегда, их кривые повторяют кривую изменения числа гранулоцитов с ее подскоками, а также эритроцитов, демонстрируя тем самым периодическую реакцию костного мозга, пораженного излучением, но еще способного к кроветворению. Характерно поведение молодых клеток гранулоцитарного ряда — метамиэлоцитов и палкоядерных. Палкоядерные гранулоциты в течение первой же недели исчезают (сдвиг вправо), затем к четвертой-пятой неделе вновь появляются в большом количестве, причем к этому времени в периферическую кровь выходят и метамиэлоциты (сдвиг влево) на срок тем более длительный, чем выше интенсивность облучения.

Число эритроцитов долгое время, даже при 18 *р* в сутки, довольно значительно колеблется (до $\pm 20\%$), оставаясь в пределах нормы. У кроликов № 54 и 57, погибших после 23 недель облучения, количество эритроцитов к концу опыта снизилось незначительно, в то время как у кролика № 46 оно упало с 7 до 4 млн., а у кролика № 78 развилась резкая анемия — количество эритроцитов, особенно в течение последних четырех недель, упало до 1 млн. Оба эти кролика выдержали облучение на 40 дней дольше остальных. При меньшей ежедневной дозе малокровие было слабо выражено в терминальный период, хотя и отмечалось даже при 4 *р* в сутки.

В отношении ретикулоцитов мы ни в одном случае не наблюдали таких значительных «кризисов», какие описал Т'Анг [1]. Другие гематологические тесты, как РОЭ (норма у кроликов 2—4 *мм/ч*), содержание гемоглобина, резистентность эритроцитов, не дали существенных изменений. Показатели каталазы, которые, в частности у кроликов, довольно сильно колеблются, оставались в пределах нормы. Токсическая грануляция, вакуолизация протоплазмы, дегенеративные изменения ядер гранулоцитов начинают появляться уже довольно рано, но захватывают значительное число их лишь на третий месяц облучения, и на последних

стадиях опыта почти все гранулоциты представляются дегенеративно измененными.

Интересно отметить один, по нашему мнению, весьма существенный, с теоретической и практической точки зрения, факт. При сопоставлении усредненных кривых зависимости изменения количества лейкоцитов от дозы облучения в 18 и 7 *р* в сутки (рис. 15) отмечается почти параллельный их ход, причем кривая при меньшей интенсивности лежит выше, что

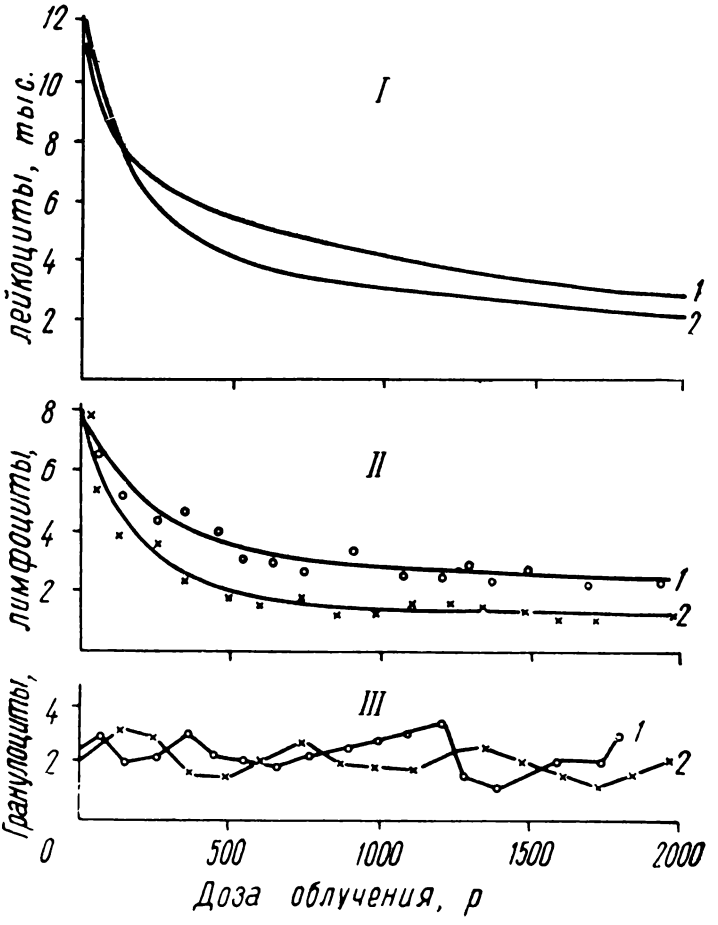


Рис. 15. Усредненные кривые изменений числа лейкоцитов *I*, лимфоцитов *II* и гранулоцитов *III* в зависимости от изодоз гамма-облучения при интенсивностях:
1 — 7; *2* — 18 *р* в сутки.

говорит о большей реституции кроветворных органов в этом случае. Принимая во внимание, что с возрастом число лейкоцитов у кролика в норме уменьшается, расхождение обеих кривых, в сущности, должно быть еще более резким, так как соответствующие изодозы при 7 *р* в сутки реализовывались за периоды времени в 2,5 раза большие. Эти различия, как видно из того же рисунка, обусловлены большей регенераторной способностью лимфоидной ткани при меньшей интенсивности облучения. Гистологические исследования подтвердили данное положение. В селезенке и лимфатических узлах при дозе 18 *р* в сутки наблюдается атрофия фолликулов с заместительным разрастанием соединительной

Таблица 2

Изменение веса органов кроликов, облучавшихся ежедневно 7 *р* в сутки

Номер кролика	Длительность облучения, дни	Тотальная доза, *р*	Начальный вес, *г*	Конечный вес, *г*	Потеря веса, %	Вес печени, *г* (*в скобках* — потеря веса, %)	Вес почек, *г* (*в скобках* — увеличение веса, %)	Вес селезенки, *г* (*в скобках* — потеря веса, %)	Вес надпочечников, *г*	Вес сердца, *г*
51	158	1110	2400	2000	17	76 (34)	18,85 (34)	0,33 (81)	0,81	7,93
77	265	1850	2490	1870	24	67,56 (41)	16,41 (17)	0,61 (74,5)	0,9	—
42	270	1890	2580	1990	22	81,1 (29)	23,3 (66)	0,4 (76,5)	1,38	—
37	311	2180	2460	2420	1,6	85,5 (39)	14,45 (0)	1,12 (35)	1,0	4,95
71	402	2810	2610	1400	46	49,3 (57)	15,18 (8)	—	0,78	6,82
Контроль (средний вес органов, *г*)						114	14	1,7	1,0	—

ткани, а при дозах 7 и 4 *р* в сутки, наряду с атрофическими фолликулами, имеются новообразованные в различных фазах созревания. В миэлоидной ткани почти нет количественных различий при 18 и 7 *р* в сутки. Следует, однако, отметить существенные различия в поведении миэлоидной ткани. Если при большей интенсивности облучения она почти не реагирует на инфекционный процесс, то при дозах 7 и 4 *р* в сутки инфекционные агенты вызывали интенсивную регенерацию гемопоэтической ткани, причем миэлоидная ткань приобретала нормальную структуру. Кстати, это хорошо согласуется с отмеченными уже меньшими размахами пиков периферической крови при бóльших интенсивностях облучения.

В течение длительного времени испытанные дозы гаммалучей не дают видимых изменений общего статуса животного. Ухудшение состояния и одновременное падение веса начинается незадолго до смерти. Наблюдается сильное истощение, «сухость» трупа, атрофия жировых депо (за исключением кроликов № 37 и 42), атрофия мышц, а при 18 *р* в сутки еще и разрежение волосяного покрова, сухость и ломкость шерсти, истончение эпидермиса.

При наибольшей интенсивности облучения на вскрытии отмечается сухость и клейкость серозных оболочек с кровоизлияниями в висцеральную брюшину, плевру, эпикард, геморрагии во внутренние органы (легкие, желудочно-кишечный тракт); при 7 и 4 *р* в сутки — атрофия внутренних органов с увеличением веса почек (табл. 2), отсутствие кровоизлияний. Ввиду того, что большая часть подопытных животных погибла от интеркуррент-

ных заболеваний, трудно отдифференцировать «чисто лучевые» поражения. Согласно литературным данным [2], длительное облучение кроликов дозами 4 и 7 *р* в сутки не вызывало морфологических изменений. Все же мы позволим себе указать на некоторые изменения в половых и кроветворных органах, являющиеся на наш взгляд результатом облучения.

Гистологическое исследование дало довольно пеструю картину.

Селезенка. При 18 *р* — атрофия белой пульпы, гемосидероз, разрастание соединительной ткани, фиброзное превращение интимы и адвентиции центральных артерий. При 7 и 4 *р* атрофия белой пульпы выражена слабее, имеются регенераторные фокусы в виде очаговых скоплений крупных лимфоцитов, наблюдается образование атипических фолликулов с центральным расположением малых лимфоцитов и перифолликулярным слоем больших лимфоцитов.

Лимфатические узлы. Атрофия коркового слоя с пролиферацией ретикулярных и плазматических клеток, резкое расширение синусов (при 18 *р* — кровоизлияния). Другие изменения были уже описаны выше.

Костный мозг. При 18 *р* — резко выражена атрофия паренхиматозных клеток, островки гемопоэтической ткани. Среди клеточных элементов преобладают эритробластические клетки, тогда как миэлоидные обнаруживают признаки дегенеративных изменений. В одном случае (кролик № 78) гемопоэтическая ткань состояла преимущественно из клеток эритробластического ряда и единичных миэлоидных клеток. Наблюдалось отсутствие митозов, вакуолизация протоплазмы, распад хроматина на глыбки и разрушение отдельных клеток. При 7 и 4 *р* атрофия гемопоэтической ткани выражена меньше, сопровождается интенсивной гиперемией синусов, небольшим отеком стромы и умеренной пролиферацией плазматических клеток. Зрелые миэлоидные клетки исчезают, уменьшено количество миэлобластов и мегакариоцитов, появляются мегалобласты. Под влиянием инфекционных агентов и в таком апластическом костном мозгу возникает нормальное кроветворение, как это было у кролика № 42.

Яички. При всех дозах наблюдалась абсолютная атрофия герминативных клеток, перестройка и пролиферация стромы.

Желудок. Утолщение и фиброз стромы пилорической части с пролиферацией покровного эпителия. Гипертрофия мышц привратника. Атрофия и раздифференцировка главных клеток и поверхностные эрозии и нередко геморрагические ареактивные некрозы слизистой дна. Эти находки трудно расценивать как следствие поражения излучением, так как они могут спонтанно возникать у здоровых кроликов [3].

Тонкий кишечник. Резкое истончение стенок. Множественные некрозы слизистой дистальных отделов с вялой гистиоцитарной реакцией и фиброз подслизистой.

Печень. Расширение капилляров, утолщение и огрубение соединительнотканых прослоек с пролиферацией лимфоидных и гистиоцитарных клеток. Изменения паренхимы более разнообразны и выражаются в некрозах печеночной ткани в окружности центральных вен (кролик № 54), резком дегенеративном ожирении центральных участков долек (кролики № 78 и 46), новообразовании соединительнотканых прослоек, атрофии печеночных клеток с пикнозом ядер и оксифильностью протоплазмы. При дозах 7 и 4 *р* ожирение печеночных клеток умеренное, появляются резко контурированные «пенистые» клетки в различных участках долек (возможно, содержащие избыточные количества гликогена).

Почки. Резкое расширение капилляров и мелких вен коркового слоя с пикнозом ядер эндотелия, кровоизлияниями и отеком стромы. В одних случаях (кролики № 54 и 57) участки гиперемии чередуются с клинообразными рубцами коркового слоя, в которых видны коллабированные,

рубцующиеся и гиалинизированные клубочки и новообразованные расширенные капилляры. В других (кролики № 46 и 78) имеет место утолщение и фиброз стромы коркового слоя и пролиферация соединительнотканых клеток мозгового слоя. При 7 и 4 *р* отмечается лишь постоянная интенсивная гиперемия клубочков и немногочисленные гиалинизированные клубочки.

Легкие. Рубцовые изменения интимы и адвентиции артериол с расслоением эластических мембран, периваскулярные рубцы, кровоизлияния. В строме — изменения типа подострой продуктивной интерстициальной пневмонии, осложненной бронхопневмонией (кролики № 77 и 40) или тотальным некрозом легочной доли (кролик № 46), возможно, обусловившим небольшой подскок лейкоцитов на 25-й неделе.

Интересно отметить, что при дозах 7 *р* в сутки ни разу не наблюдались геморрагические явления, а также обширные некротические и рубцовые изменения, постоянно обнаруживаемые в органах кроликов при большей интенсивности облучения, несмотря на то, что в отдельных случаях (кролики № 37 и 71) тотальные дозы приближались к полученным кроликами из первой серии. Воспалительный процесс в случае пневмонии, перитонита протекал вяло, торпидно и носил ареактивный характер.

ВЫВОДЫ

1. Ежедневное тотальное облучение кроликов дозами 18, 7 и 4 *р* (при суммарных дозах порядка 3300, 2200, 1200 *р*, соответственно) вызывает поражения организма, ведущие к смерти. Причины летального исхода весьма разнообразны. Помимо поражений отдельных органов с нарушением их функций, облучение резко понижает резистентность организма к инфекциям, что значительно сокращает продолжительность жизни животных.

2. Кроме уже хорошо известных гематологических реакций на облучение (начальный лейкоцитоз, последующая лейкопения, в основном, за счет лимфопении, высокая резистентность эритроцитов) отмечена зависимость регенераторной способности лимфоидной ткани от интенсивности облучения, у миэлоидной ткани такой связи не выявляется, однако ее реактивная способность при инфекциях явно зависит от интенсивности облучения; отсюда и различия в размахе колебаний количества белых кровяных клеток при разных интенсивностях облучения.

3. Гистологические изменения проявляют определенную связь с интенсивностью облучения. При 18 *р* в сутки развивается абсолютная атрофия костного мозга и лимфоидной ткани, в печени и почках возникают необратимые очаговые изменения в виде некроза паренхиматозных клеток, с замещением соединительной тканью, сочетающиеся с отчетливо выраженным геморрагическим синдромом. Подобного рода изменений не обнаружено у животных, получавших по 7 и 4 *р* в сутки. Эти дозы дают атрофию и раздифференцировку паренхиматозных элементов половых желез, селезенки, слизистой желудка и апластические изменения костного мозга с регенераторными очагами. Геморрагических явлений в органах не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. T' Ang. J. Belg. Radiol., 1939, **28**, 207.
2. E. Lorenz, W. E. Heston, A. B. Eschenbrenner, M. K. Deringer. Radiol., 1947, **49**, 274.
3. R. Jaffé. Anatomie und Patologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin, 1931.

Изменение числа клеток крови у кроликов в период облучения

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
				Кролик № 46						
0	7 200 000	115 000	12 450	1245	187	0	124	1805	8900	187
1	7 240 000	29 000	9 150	275	457	0	0	5030	3200	183
2	7 040 000	98 500	5 300	212	0	0	0	1590	3470	27
3	5 540 000	99 600	6 200	341	124	0	0	2790	2880	62
4	5 760 000	161 500	4 500	225	135	45	135	1800	2000	157
5	5 900 000	106 000	5 100	153	204	204	357	2550	1530	102
6	6 090 000	134 000	5 870	382	264	176	117	3400	1410	117
7	7 160 000	107 300	2 900	87	145	87	116	1390	1045	29
8	6 870 000	68 700	3 900	234	136	156	234	2010	1110	20
9	7 660 000	61 300	4 100	287	205	266	246	1780	1105	205
10	7 450 000	7 450	3 000	60	120	210	120	1320	1110	60
11	6 800 000	6 800	2 650	106	26	212	106	1060	1085	53
12	6 310 000	6 310	2 600	52	78	78	26	1065	1270	26
13	6 320 000	19 000	1 850	74	55	55	92	815	703	55
14	7 300 000	29 200	2 100	168	42	0	42	860	965	21
15	5 740 000	11 480	3 500	70	140	0	0	2000	1190	105
16	5 990 000	18 000	2 100	0	42	0	21	1330	704	0
17	5 330 000	26 700	3 650	73	0	0	73	1605	1900	0
18	6 290 000	31 400	2 450	196	49	0	171	980	980	73
19	6 440 000	51 500	3 125	187	0	0	156	1655	1090	31
20	6 900 000	48 300	4 650	140	0	0	232	1740	1350	186
21	7 220 000	57 800	4 000	80	120	80	200	2520	1000	0
24	6 440 000	45 000	2 600	78	0	0	104	1070	1330	26
Дни										
170	6 220 000	49 800	3 050	0	0	0	61	1740	1160	92
172	6 800 000	88 500	3 750	300	0	0	37	1200	2210	0
174	5 800 000	5 800	3 500	70	0	0	35	2000	1400	0
177	6 400 000	6 400	2 200	66	0	0	44	1030	1055	0
179	5 850 000	17 550	2 250	124	0	0	22	730	1360	11
181	6 630 000	6 630	2 550	75	0	0	25	675	1725	0
186	6 510 000	32 600	2 025	81	0	0	61	810	1070	0
188	5 000 000	75 000	2 275	0	0	0	23	524	1710	23
191	5 740 000	28 700	2 425	0	0	0	73	510	1820	24
195	5 430 000	27 200	1 200	12	12	0	0	156	1010	12
201	4 000 000	40 000	650	16	0	0	0	16	607	9
				Кролик № 78						
0	6 200 000	105 300	14 600	146	292	0	73	1170	12800	146
1	5 070 000	91 300	7 400	74	518	0	0	2630	4180	0
2	6 070 000	30 400	6 400	192	64	0	0	3230	2850	64
3	6 750 000	74 200	3 450	138	52	0	0	1035	2190	34
4	5 850 000	87 800	3 550	89	195	160	213	887	1950	53
5	6 100 000	140 300	4 250	212	127	191	255	1150	2230	85
6	6 670 000	120 000	2 750	27	137	82	110	798	1540	55
7	5 960 000	89 500	3 200	384	224	64	128	1410	927	64
8	5 190 000	51 900	2 650	80	26	26	53	1190	1250	26
9	6 360 000	101 800	4 450	200	0	22	67	1490	2470	200
10	6 350 000	19 000	3 850	77	77	115	77	1425	2040	38
11	6 290 000	31 400	4 050	202	0	243	81	1940	1580	0
12	6 490 000	6 490	3 600	108	72	288	72	1800	1225	36
13	6 900 000	34 500	2 850	114	0	0	85	1225	1340	85
14	6 270 000	37 600	2 700	27	0	0	27	890	1700	54
15	5 260 000	15 800	2 570	103	0	0	0	925	1515	26
16	5 970 000	35 800	4 850	145	0	0	97	2130	2330	145
17	4 850 000	9 700	4 350	87	0	87	261	2390	1520	0
18	5 550 000	33 300	3 950	118	0	0	79	1620	2050	79

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
19	5 670 000	51 000	2850	57	0	0	0	1140	1650	0
20	5 300 000	31 800	2600	52	0	0	52	830	1660	0
21	4 880 000	39 000	2450	25	0	0	0	660	1740	25
24	4 370 000	35 000	2350	23	0	0	0	540	1740	47
Дни										
170	4 290 000	30 000	1950	57	0	0	20	175	1700	0
172	5 430 000	27 200	1900	0	0	0	0	152	1750	0
174	4 520 000	9 050	1750	70	0	0	0	175	1500	0
177	4 580 000	0	2400	48	0	0	0	168	2180	0
179	4 180 000	8 360	2050	92	0	0	0	61	1900	0
181	3 270 000	9 800	1850	92	18	0	18	74	1650	0
186	2 550 000	38 200	1850	0	0	0	18	111	1720	0
188	2 720 000	16 300	2025	40	0	0	40	182	1760	0
191	2 500 000	15 000	1400	14	0	0	42	336	1010	0
195	2 030 000	0	1650	16	33	0	16	115	1470	0
201	1 080 000	2 160	900	0	0	0	0	90	800	0
203	1 050 000	2 100	800	24	0	0	8	160	608	0
205	1 000 000	1 000	825	25	0	0	8	173	620	0
				Кролик № 54						
0	6 500 000	52 000	12 000	960	120	0	300	1800	8580	240
4 дня	5 220 000	73 200	14 550	436	73	0	0	6620	7200	218
1	5 930 000	118 600	6 850	103	0	0	0	2740	3840	171
2	5 400 000	113 300	7 550	378	0	0	0	3210	3900	75
3	5 040 000	95 800	4 250	490	298	170	191	955	2080	64
4	5 200 000	93 600	4 000	180	240	240	180	1120	2020	20
5	5 340 000	37 400	3 800	76	228	0	114	2090	1140	152
6	6 060 000	24 200	7 850	550	235	157	235	3610	2900	157
7	5 540 000	44 300	5 000	225	275	500	200	1550	2200	50
8	5 920 000	89 000	4 250	106	234	234	149	1550	1910	64
9	5 230 000	15 700	3 700	74	0	259	222	1590	1520	37
10	6 610 000	19 850	6 800	170	0	510	204	3640	1835	442
11	6 160 000	30 800	7 050	211	141	211	141	3800	2400	141
12	5 400 000	16 200	5 770	404	58	115	432	3260	1385	115
13	5 600 000	16 800	5 100	255	102	0	204	2300	1990	255
14	5 140 000	46 200	3 500	70	0	0	35	2240	1155	0
15	4 780 000	62 100	3 450	69	0	172	35	2035	1070	69
16	5 180 000	10 360	3 500	35	70	105	35	2555	700	0
17	5 930 000	11 870	4 050	40	0	121	121	2470	1215	81
18	4 620 000	18 500	5 925	237	59	118	178	3260	1955	118
19	4 940 000	4 940	4 100	41	0	0	82	2660	1190	123
20	5 540 000	66 500	7 300	292	0	0	73	4600	2340	0
22	5 090 000	25 400	4 100	41	0	0	0	3480	450	123
				Кролик № 57						
0	5 680 000	91 000	12 600	440	505	0	126	3150	8250	126
1	4 500 000	90 000	6 100	213	396	0	0	1800	3510	183
2	4 700 000	70 500	5 200	26	0	0	26	2130	3020	0
3	4 270 000	106 800	3 500	52	70	0	0	1100	2260	17
4	5 150 000	129 000	2 700	27	243	135	202	810	1240	40
5	5 300 000	79 500	3 050	91	244	61	122	1300	1220	15
6	5 990 000	72 000	3 000	90	210	105	90	1440	1050	15
7	4 960 000	19 800	3 650	146	219	292	73	1825	1095	0
8	5 450 000	81 800	3 300	231	82	115	214	1700	925	33
9	5 670 000	62 400	2 550	89	64	89	64	955	1200	89
10	6 440 000	32 200	3 750	75	112	150	75	1870	1350	112
11	5 770 000	11 500	3 200	32	160	160	32	1900	895	16
12	5 370 000	26 900	2 800	140	84	0	112	1200	1230	28

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
13	5 310 000	21 200	2450	122	0	0	25	1370	857	73
14	5 920 000	100 000	1975	40	0	0	40	770	1030	99
15	5 240 000	36 700	2770	83	0	0	28	1220	1380	55
16	5 600 000	11 200	3425	171	34	0	0	1750	1440	34
17	5 000 000	75 000	3450	207	103	34	34	1550	1280	242
18	5 350 000	80 200	4400	110	0	0	44	2380	1850	22
19	4 500 000	90 000	3270	0	0	0	33	1470	1670	98
20	4 730 000	23 600	1850	74	18	0	0	550	1150	55
21	4 790 000	72 000	2700	135	0	0	135	1215	1160	54
22	4 600 000	23 000	1800	72	0	0	0	828	880	18
				Кролик № 51						
0	5 685 000	113 700	7200	216	36	36	72	1475	5260	108
2	6 260 000	81 500	5900	354	0	0	118	2005	3185	236
4	6 320 000	95 000	7300	219	0	0	0	2630	4380	73
5	5 960 000	89 500	5450	109	0	0	0	1635	3600	109
6	6 260 000	31 300	6500	65	65	0	0	2015	4220	130
8	5 160 000	124 000	3300	33	0	0	0	825	2275	165
10	4 800 000	192 000	4750	95	0	0	95	1235	2990	332
13	4 530 000	59 000	3800	76	0	0	76	1330	2320	0
14	4 520 000	108 500	5050	152	0	0	152	1313	3330	101
16	4 110 000	12 350	5100	153	0	0	306	1630	2960	51
18	4 510 000	45 100	—	—	—	—	—	—	—	—
20	5 510 000	121 300	7350	73	0	0	147	5070	1985	73
21	4 950 000	119 000	6900	414	0	0	207	4070	1930	276
158 дней	4 770 000	0	2900	29	0	9	87	2120	638	29
				Кролик № 77						
0	6 190 000	68 000	11 100	444	111	0	222	888	9210	222
1	5 720 000	22 900	7 350	368	147	0	0	1690	5000	147
3	5 530 000	149 000	6 500	358	33	0	0	1365	4550	195
5	5 610 000	135 000	6 450	258	129	129	193	1805	3800	129
7	6 000 000	54 000	7 050	176	140	35	212	2750	3520	212
9	7 190 000	180 000	7 350	147	330	515	478	1540	4230	110
11	6 000 000	48 000	5 500	137	55	110	165	1705	2800	522
13	5 500 000	16 500	5 750	57	57	0	115	1900	3220	402
15	5 750 000	103 500	3 850	115	0	0	0	1190	2350	192
20	5 000 000	110 000	4 400	44	44	0	176	1010	3080	44
24	6 220 000	124 000	5 700	570	0	0	171	1450	3140	370
26	6 230 000	56 100	4 050	122	0	0	0	1215	2630	81
28	6 860 000	89 200	3 600	36	0	0	108	900	2560	0
31	5 580 000	117 000	5 750	115	0	0	230	2240	2990	172
32	5 200 000	52 000	4 950	198	148	0	0	990	3320	297
35	4 850 000	14 550	5 350	160	0	0	374	1660	2620	535
37	4 340 000	52 100	5 260	53	0	0	421	3260	1470	53
				Кролик № 42						
0	5 370 000	80 500	12 100	605	242	0	121	2660	8350	121
1	5 630 000	124 000	8 450	254	85	0	0	2830	5200	85
3	6 260 000	131 500	7 700	308	115	0	0	1270	5770	231
5	6 440 000	58 000	4 250	85	0	0	170	1105	2800	85
7	6 180 000	92 700	7 300	805	182	146	219	2120	3650	182
9	7 790 000	0	6 000	60	0	180	120	600	4980	60
11	6 200 000	0	4 250	212	0	170	170	765	2500	425
13	6 490 000	64 900	4 300	258	86	0	43	815	3010	86
15	5 730 000	17 200	3 150	126	63	0	63	755	1920	220
18	5 540 000	88 700	6 100	183	0	30	152	1250	4450	30

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ.	Лимф.	Мо.
20	5 640 000	28 200	4 900	245	0	0	98	1275	3090	196
24	7 390 000	44 400	8 350	418	83	0	923	4180	2590	167
26	6 330 000	44 300	3 200	32	32	0	32	1410	1660	32
28	5 940 000	77 300	3 050	61	0	0	0	1040	1920	30
31	5 190 000	135 000	3 150	157	0	0	95	1100	1730	63
32	5 530 000	122 000	4 100	123	41	0	328	2460	1105	41
35	5 310 000	10 600	3 900	156	0	0	312	2220	1170	39
36	5 040 000	50 400	5 200	104	0	0	104	1920	3020	52
38	5 580 000	0	10 850	325	0	0	976	6725	2715	108
270 дней	5 180 000	0	10 500	735	0	0	630	5250	3670	210
				Кролик № 71						
0	6 490 000	182 000	14 850	816	297	0	520	2970	9500	742
1	5 950 000	29 800	8 800	308	132	0	352	3430	4360	220
3	4 610 000	207 000	8 300	788	42	0	0	2370	4940	166
5	5 490 000	220 000	9 600	480	336	240	480	1585	6000	480
7	5 350 000	139 000	13 100	1575	65	196	262	3270	7460	262
9	5 200 000	182 000	7 750	194	39	310	232	2480	4180	310
11	5 300 000	5 300	6 100	305	122	183	274	1495	3360	366
13	5 760 000	57 600	7 150	1073	71	286	0	2430	2930	358
15	6 600 000	79 200	8 250	825	82	0	206	4250	2310	578
18	5 590 000	67 100	6 250	344	31	94	31	2125	3600	31
20	5 580 000	83 700	5 600	56	0	0	56	1735	3700	56
24	5 980 000	71 800	4 400	352	44	0	176	1805	1935	88
26	5 530 000	27 600	3 650	182	36	0	73	1130	2120	110
28	6 200 000	68 200	3 500	70	0	0	35	700	2660	35
31	5 810 000	203 500	5 350	160	53	0	107	2570	2405	53
32	5 570 000	184 000	6 500	585	65	0	195	3900	1755	0
35	5 950 000	119 000	4 550	91	0	0	273	2185	1865	136
36	5 030 000	45 300	7 800	390	0	0	234	3980	3120	78
38	5 250 000	157 500	4 100	82	0	0	205	2710	1065	41
40	5 240 000	131 000	3 850	115	0	0	308	2350	1040	38
41	5 030 000	106 000	9 800	686	0	0	784	5590	2350	392
42	4 770 000	119 000	8 500	170	0	0	340	6120	1630	255
43	5 760 000	282 000	11 900	595	0	0	476	6780	3690	357
44	5 980 000	180 000	6 200	558	0	0	124	3040	2420	62
45	6 530 000	287 000	5 450	82	0	0	55	3380	1720	218
46	6 390 000	192 000	7 700	0	0	0	154	4770	2540	230
47	6 080 000	213 000	8 600	172	0	0	0	4690	3310	430
48	5 000 000	115 000	8 500	85	42	0	170	5440	1955	807
49	4 640 000	97 500	12 100	242	181	0	363	8280	2540	484
50	5 540 000	149 700	12 100	181	242	0	0	7500	3810	363
51	5 690 000	74 100	9 250	92	46	0	92	5920	2915	184
52	5 300 000	63 600	6 400	64	64	0	32	3460	2620	160
53	5 620 000	—	13 200	264	0	0	66	8450	4020	396
54	7 670 000	—	6 180	154	62	0	0	4230	1450	248
55	6 000 000	—	8 100	121	40	0	40	5870	1820	200
56	4 800 000	139 000	8 600	43	0	0	0	5930	2540	86
57	3 900 000	82 000	8 000	120	80	0	200	5440	1920	240
				Кролик № 37						
0	5 435 000	103 200	10470	418	105	105	157	2095	7325	262
2	5 710 000	57 100	10950	547	110	0	110	2740	7225	219
4	5 750 000	5750	8200	164	0	0	0	2460	5570	0
5	5 020 000	75 700	8050	242	80	0	80	2415	5110	121
6	4 970 000	54 700	5600	56	84	28	56	1820	3440	112
8	4 510 000	85 700	5250	907	412	0	0	2640	4040	248
10	5 380 000	204 000	8050	161	0	0	80	4430	3300	80

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
13	4 820 000	96 400	5300	265	0	0	159	2170	2540	159
14	4 000 000	64 000	3850	154	0	0	154	1655	1850	38
16	4 300 000	25 800	4850	97	0	0	242	2035	2425	48
18	5 010 000	50 100	8650							
20	4 370 000	65 600	11650	116	116	0	116	8150	2915	233
21	5 090 000	142 500	5350	375	0	0	53	1870	2940	107
24	4 205 000	160 000	4400	132	88	0	66	1475	2485	154
27	4 065 000	260 000	10000	700	150	0	200	4100	4200	650
28	5 950 000	83 300	5250	157	52	0	52	2230	2625	131
29	5 250 000	84 000	7400	74	147	0	37	4210	4660	74
30	4 300 000	47 300	4960	25	50	0	0	1610	3270	0
31	4 650 000	65 200	6950	104	139	0	0	2290	4200	208
32	5 300 000	143 000	6025	0	120	0	0	1660	3830	422
33	4 670 000	—	6480	97	65	0	0	2235	3890	194
34	4 850 000	97 000	8200	41	41	0	0	2380	5660	82
35	5 240 000	126 000	5250	157	26	0	52	1920	2940	131
37	5 120 000	41 000	7300	146	36	0	182	1095	5770	73
39	5 590 000	78 400	5350	107	53	0	27	1500	3560	107
42	4 940 000	158 000	8000	80	40	0	40	2080	5680	80
43	4 190 000	134 000	7100	107	0	0	35	2170	4650	142
44	4 380 000	101 000	7700	38	38	0	38	2080	5400	115
			Кролик № 80							
0	5 610 000	78 600	12000	240	240	0	120	3000	8160	240
1	6 270 000	75 200	11100	222	111	0	111	3000	7600	55
3	6 230 000	174 500	5550	139	0	0	0	1390	4000	28
5	6 820 000	150 000	7550	151	302	75	226	2340	4230	226
7	7 100 000	92 300	8500	340	298	85	128	2890	4670	85
9	5 870 000	64 600	6300	252	63	220	252	2080	3210	220
11	7 100 000	49 700	4950	346	50	74	50	1140	2770	520
13	7 070 000	99 000	4550	0	0	0	0	1730	2820	0
15	5 880 000	41 200	6400	320	128	32	160	2880	2660	224
18	6 980 000	153 500	5650	424	0	0	28	3590	1610	0
20	6 850 000	164 500	6800	204	68	0	0	3740	2720	68
24	7 530 000	98 000	6200	0	0	0	124	3720	2230	124
26	7 150 000	21 500	6600	330	66	0	0	1520	4620	66
28	6 970 000	125 500	4700	282	0	0	47	1550	2775	47
31	6 640 000	20 000	5050	353	0	0	50	1665	2680	303
32	6 630 000	159 000	4500	360	90	0	90	2250	1530	180
35	6 260 000	69 000	4350	43	0	0	43	1480	2740	43
36	6 230 000	62 300	4700	141	0	0	94	1880	2585	0
38	6 440 000	32 200	3500	70	0	0	140	910	2345	35
40	6 390 000	63 900	3450	517	0	0	172	552	2210	0
41	6 000 000	90 000	3600	144	0	0	72	1405	1910	72
42	6 800 000	197 000	3150	189	0	0	95	1415	1320	126
43	6 720 000	148 000	4600	230	0	0	138	1700	2480	46
44	6 990 000	154 000	5350	374	0	0	53	1925	3000	0
45	6 190 000	130 000	6450	32	32	0	0	2420	3870	97
46	7 060 000	141 000	4750	166	0	0	47	1805	2540	190
47	6 140 000	190 000	4125	62	21	0	21	1320	2475	227
48	7 410 000	156 000	6200	186	62	0	62	1985	3625	280
49	639 000	89 500	6075	243	61	0	0	1155	4560	61
50	7 770 000	116 700	5950	416	30	0	30	2860	2260	357
51	6 700 000	127 300	6700	67	33	0	0	2310	4120	167
52	6 460 000	103 500	5680	114	28	0	57	2270	3150	57
53	6 550 000	118 000	13800	138	69	0	0	8000	5310	276
54	6 890 000	269 000	7950	198	40	0	0	3580	3580	556
55	6 330 000	—	5250	52	26	0	0	1600	3490	79
56	6 590 000	158 000	4950	222	50	0	148	1730	2570	222
57	7 000 000	105 000	5100	178	51	0	102	1610	2930	230

Длительность облучения, недели	Эр.	Рет.	Лейк.	Баз.	Эо.	Мм.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
59	5 810 000	75 500	5600	56	28	0	140	2020	3140	224
61	6 650 000	80 000	5400	81	54	0	108	1240	3780	135
64	6 440 000	109 500	4450	45	0	0	0	1690	2620	89
65	6 230 000	—	4450	89	45	0	45	1820	2310	111
66	6 520 000	124 000	5650	28	28	0	56	1840	3560	141
67	5 920 000	214 000	6050	121	60	0	121	1600	3840	302
69	5 810 000	87 000	4800	48	24	0	0	1060	3580	96
			Кролик № 7							
0	5 420 000	5 420	12150	364	182	0	61	728	10570	243
1/2	6 150 000	37 000	7300	328	146	0	73	875	5700	183
2	6 090 000	122 000	11900	890	298	298	298	1960	7970	178
4	5 390 000	—	11150	223	111	223	56	3180	7250	111
6	7 240 000	94 000	7850	510	118	157	314	3340	3300	118
8	6 640 000	73 000	7400	222	0	148	74	1480	5250	222
10	6 770 000	34 000	8900	267	0	89	89	3560	4320	580
12	6 470 000	19 400	11800	943	177	0	177	2480	7720	295
14	6 730 000	87 500	8100	365	40	0	0	850	6560	284
16	5 900 000	160 000	8950	492	45	0	224	2460	5500	224
18	6 810 000	68 100	10250	717	0	0	410	2050	6810	256
22	6 490 000	45 500	9700	1070	0	0	97	2910	5150	485
24	6 820 000	20 500	5750	345	0	0	115	1840	3450	0
26	5 000 000	20 000	8100	324	0	0	81	2020	5670	0
28	5 060 000	35 400	10500	525	420	0	210	1470	7550	315
31	5 910 000	41 400	13100	785	131	0	0	4320	7460	393
33	5 180 000	—	13500	405	0	0	945	8630	3240	270
			Кролик № 40							
0	6 730 000	202 000	12 850	386	193	0	128	3920	7970	257
4	5 270 000	95 000	8 550	214	385	641	727	2350	4060	171
6	4 850 000	72 800	10 250	154	154	205	512	2360	6560	307
8	6 290 000	94 400	9 950	299	100	100	597	4780	3980	100
10	5 270 000	95 000	8 850	487	177	177	177	1815	5840	177
12	5 440 000	16 300	9 600	576	288	192	96	2545	5375	528
14	5 810 000	81 400	9 950	796	50	0	348	3780	4475	497
16	6 250 000	43 800	6 250	156	0	0	93	2970	2810	219
19	6 070 000	91 200	8 750	175	44	87	437	3940	3590	481
21	6 220 000	43 600	7 350	147	0	0	294	1400	5220	294
24	5 580 000	27 900	9 950	199	199	0	299	5470	3680	100
26	6 350 000	25 400	4 950	148	0	0	0	990	3710	99
28	5 420 000	32 600	7 000	210	0	0	0	1330	5320	140
30	5 000 000	135 000	5 900	236	59	0	59	1710	3720	118
33	5 240 000	57 700	5 700	114	57	0	0	1255	3880	399
36	4 860 000	58 300	5 350	214	0	0	107	1340	3640	53
39	4 410 000	176 500	5 600	112	0	0	112	1960	3360	56
40	4 310 000	129 500	4 550	136	0	0	227	1640	2500	45
41	4 930 000	74 000	7 050	352	0	0	141	2540	3770	247
42	4 900 000	34 300	6 800	136	0	0	272	2310	3945	136
43	4 400 000	158 500	9 600	384	0	0	384	3360	5090	384
44	5 400 000	146 000	7 450	293	0	0	75	1860	5070	149
46	5 060 000	131 500	8 650	432	86	0	43	1515	6360	216
47	5 560 000	161 000	6 525	65	65	0	0	1110	4830	457
48	4 520 000	99 500	7 850	78	78	0	39	2670	4440	550
49	4 020 000	80 400	12 600	126	0	0	0	3150	9000	315
50	5 450 000	120 000	6 980	140	0	0	105	2340	4120	280
51	5 630 000	220 000	8 350	167	83	0	0	2255	5680	167
52	4 180 000	75 300	6 830	171	137	0	0	2630	3690	205
53	4 740 000	61 600	11 850	296	59	0	0	4500	6640	355

Примечание. Эр.— эритроциты, Рет.— ретикулоциты, Лейк.— лейкоциты, Баз.— базофильные гранулоциты, Эо.— эозинофильные гранулоциты, Мм.—метамиэлоциты, П.— палкоядерные псевдоэозинофилы, ПЭ — псевдоэозинофилы, Лимф.— лимфоциты, Мо.— моноциты.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО СЛАБОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

II. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И РЕАКЦИЯ НА ПОВТОРНЫЕ ОБЛУЧЕНИЯ

В первом сообщении этой серии опытов [1] были примерно определены тотальные дозы внешнего облучения, выдерживаемые кроликами масти шиншилла при длительном облучении гамма-лучами кобальта-60. Было также показано, что интенсивность облучения в значительной мере отражается как на гематологических реакциях, так и гистопатологических находках. После начального довольно резкого падения числа лейкоцитов следует длительный период, в течение которого оно стойко удерживается на определенном уровне (усиленная компенсаторная деятельность кроветворных органов), давая резкие колебания лишь в случае инфекций. При достижении определенной дозы (кстати, весьма индивидуальной) количество лейкоцитов начинает быстро падать (часто ниже 1000 в 1 $мм^3$), почти также быстро развивается анемия — признаки прекращения компенсаторной функции кроветворных органов; кролик погибает. При этом, буквально на глазах, успевает развиться банальный инфекционный процесс во внутренних органах, давая пеструю картину патолого-гистологических изменений.

Возникает вопрос о тотальных дозах длительного слабоинтенсивного внешнего облучения гамма-лучами, после которых еще возможно более или менее полное восстановление организма, а также изменение реакции на повторные облучения. Основная трудность заключается в выборе подходящих, достаточно верных критериев этого восстановления. Мы ограничились лишь прослеживанием гематологических реакций и изменения веса подопытных кроликов.

ПОСТАНОВКА ОПЫТОВ

Опыт был поставлен на 19 кроликах масти шиншилла возрастом пять-девять месяцев. Животных помещали в уже описанные в первом сообщении индивидуальные клетки и облучали в течение 15 *ч* ежедневно по 20 *р* гамма-лучами кобальта-60 до тотальных доз 700 (9 кроликов), 1500 (3 кролика) и 3000 *р* (7 кроликов). Периодически брали кровь и взвешивали. После получения соответствующих тотальных доз кроликов переводили в виварий на отдых, длительность которого варьировала от

[1] Д. И. Семенов, В. Н. Стрельцова, Н. В. Горбатюк, С. Р. Царапкин. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. I. Ежедневное облучение дозами 18, 7 и 4 *р* гамма-лучей. Ст. в наст. сб.

Таблица 1

Характеристика подопытных кроликов

№ кролика	Пол	Вес, *г*	Погиб после дозы, *р*
		700 *р*	
115	Самец	2000	480
112	Самка	1700	700+480
117	Самец	2050	700+480
122	»	1750	2×700 (в период отдыха)
35	»	2240	2×700+80
25	Самка	2700	2×700+180
84	Самец	2330	2×700+180
119	Самка	2420	4×700 (в период отдыха)
124	»	1850	4×700 (в период отдыха)
		1500 *р*	
24	Самка	2480	3×1500+200
154	»	2600	3×1500+500
45	»	2660	4×1500 (в период отдыха)
		3000 *р*	
121	Самец	1850	1500
120	»	1700	2500
82	»	2610	2880
123	»	2200	2900
142	»	2480	3000 (в период отдыха)
180	Самка	2300	3000 (в период отдыха)
27	Самец	2330	2×3000 (в период отдыха)

двух месяцев после тотальной дозы в 700 *р*, четырех — после 1500 *р* до восьми — после 300 *р*. Во время отдыха через каждые 10—30 дней исследовали кровь и взвешивали животных, а после окончания его, когда картина крови видимо восстанавливалась, кроликов повторно облучали теми же тотальными дозами. Показателями восстановления были взяты нормализация уровня общего числа лейкоцитов и отношения псевдоэозинофилы/лимфоциты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Характеристика подопытных кроликов и дозы, при которых они погибли, сведены в табл. 1, которая показывает значительные индивидуальные колебания. После получения кроликами первой тотальной дозы в 700 *р* нам пришлось удалить на отдых (в интересах сохранения подопытного материала) наименее резистентных индивидуумов, давших наиболее глубокую лейкопению. Это лучше всего заметно на рис. 4, где дано сравнение отдельных групп животных. Такой искусственный отбор снижает ценность полученных результатов, так как не дает правильного представления при сопоставлении эффективности разных тотальных дозировок, но в то же время оставляет возможность сравнения эффективности повторных облучений, а также периодов восстановления по отдельным группам. Неудивительно, что в группе 700 *р*, ввиду такого отбора, наблюдалась наибольшая смертность.

В общем, наиболее резистентными оказались три самки из группы 1500 *р* и самец № 27 из группы 3000 *р*; большинство же кроликов погибло

Таблица 2

Изменение количества эритроцитов и лейкоцитов в крови и веса кроликов, облучавшихся ежедневно по 20 *р* до тотальной дозы 700, 1500 и 3000 *р*

Тотальная доза, *р*	Первое облучение			Второе облучение			Третье облучение			Четвертое облучение		
	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*
0	5,70	13,2	2215	5,2	12,5	2500	5,0	8,5	2320	5,3	10,1	—
200	5,65	7,7	1950	5,3	4,2	2450	5,3	5,6	2100	4,5	6,2	—
500	5,83	6,4	1880	5,3	3,0	2400	5,2	5,2	1860	3,3	3,0	—
700	4,81	4,1	2000	4,5	3,6	2350	5,6	6,0	1850	3,7	3,4	—
0	5,95	12,2	2580	5,2	10,9	3100	5,3	7,6	3800	5,0	7,0	3050
200	5,80	8,0	—	5,5	8,0	2920	4,9	6,6	3450	5,1	6,2	2750
500	5,63	5,9	2350	5,4	5,6	2920	5,6	3,0	3370	5,1	4,3	2900
700	5,37	6,6	2400	5,4	5,2	2970	5,1	3,7	3350	3,7 **	1,9 **	—
1000	5,30	6,0	2570	5,6	6,0	3200	5,0	1,5	3100	3,8	6,1	—
1500	5,25	4,5	2750	6,2	7,8	3000	5,0	3,8	2950	—	5,2	—
0	5,4	13,2	2200	5,5 *	12,7 *	2300 *						
200	5,6	7,4	2050	6,0	8,0	2210						
500	5,6	6,8	2170	6,3	3,5	2100						
700	5,4	6,6	2210	6,3	4,4	2150						
1500	5,2	8,2	2400	6,0	3,7	2050						
2000	4,7	5,2	2510	6,4	7,2	1600						
2500	5,0	4,1	2500	5,2	5,5	2000						
3000	5,6	5,9	2010	5,1	7,5	1900						

* Данные от одного оставшегося кролика № 27.
** Данные от одного оставшегося кролика № 45.

при значительно меньших дозах. Как видно из рис. 1, а также из табл. 2 и 3, число лейкоцитов, упавшее с 13 200 до 4100 на 1 *мм*³ крови, успевает достигнуть 12 500 после двухмесячного отдыха. Однако после второго курса облучения такой же срок отдыха уже явно недостаточен для восстановления числа лейкоцитов, и третий курс облучения начался при 8500 лейкоцитах в 1 *мм*³ крови. Наблюдаемое некоторое повышение сред-

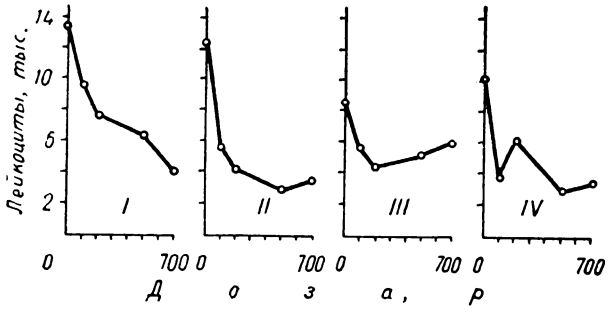


Рис. 1. Изменение количества лейкоцитов у кроликов, облучавшихся ежедневно по 20 *р* до тотальной дозы 700 *р* гамма-лучей.
I, II, III, IV — курсы облученний с двухмесячными перерывами.

него числа лейкоцитов после их падения до минимума (см. рис. 1) связано не столько с реакцией восстановления кроветворения во время второго и третьего курсов облучения, сколько с гибелью тех кроликов, которые имели наиболее ясно выраженную степень лейкопении. Все же следует заметить, что и здесь, особенно в группе 1500 *р* (рис. 2), а также в группе 3000 *р* (рис. 3) во время второго курса облучения имеет место подъем числа лейкоцитов после начального падения, что, по-видимому, является попыткой организма восстановить пораженные функции даже в

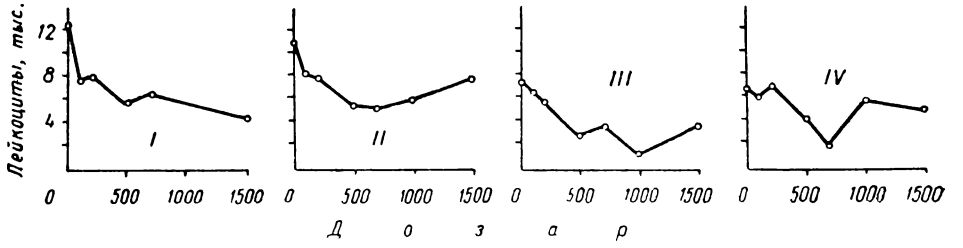


Рис. 2. Изменение количества лейкоцитов у кроликов, облучавшихся ежедневно по 20 *р* до тотальной дозы 1500 *р* гамма-лучей. Условные обозначения здесь и на др. рисунках те же, что на рис. 1.

период облучения. Однако этой способности хватает ненадолго, и уже при третьем курсе облучения, несмотря на предшествовавший этому отдых, количество лейкоцитов становится минимальным.

Количество эритроцитов постепенно снижается во время облучения (см. табл. 2) и восстанавливается во время отдыха (см. табл. 3), но с каждым разом все хуже. Вес подвержен тем же колебаниям. Характерно стойкое прибавление в весе кроликов группы 1500 *р*, которые оказались наименее чувствительными к облучению.

Из полученных результатов хорошо видно (рис. 4), что каждое повторное облучение любой тотальной дозой длительного слабоинтенсивного гамма-излучения дает более резкие изменения в картине крови. Вполне

Таблица 3

Изменение количества эритроцитов и лейкоцитов в крови и веса кроликов, облученных тотальными дозами 700, 1500 и 3000 *р* в перерывах между облучениями (двух-, четырех- и восьмимесячных)

Дни после облучения	Первый перерыв			Второй перерыв			Третий перерыв		
	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*	Эритроциты, млн.	Лейкоциты, тыс.	Вес, *г*
0	4,81	4,1	2000	4,5	3,6	2350	5,6	6,0	1850
10	5,4	4,9	2300	4,7	3,5	2280	5,8	6,8	1900
30	5,5	7,4	2500	4,8	7,4	2300	6,2	7,0	1890
40	5,5	10,8	2550	5,2	7,3	2270	6,0	7,8	—
60	5,2	12,5	2500	5,0	8,5	2320	5,3	10,1	—
0	5,25	4,5	2750	6,2	7,8	3000	5,0	3,8	2950
10	5,10	5,8	—	6,1	8,6	3230	4,4	8,2	2800
30	5,30	9,9	2850	5,5	7,1	3320	5,5	9,7	2670
50	5,30	6,1	2920	5,5	11,9	3500	5,0	6,8	2800
80	6,10	7,2	2900	5,7	6,5	3800	5,0	7,0	2550
100	5,67	8,5	2980	5,5	9,4	3700	5,8	8,7	2750
120	5,2	10,9	3100	5,3	7,6	3800	5,0	7,0	3050
0	5,6	5,9	2010	5,1 *	7,5 *	1900 *			
10	5,7	7,6	2000	6,1	9,2	2100			
30	5,3	12,9	1700	7,4	7,7	2100			
50	5,5 *	7,1 *	1950 *						
100	5,7	9,5	2000						
150	6,1	19,2	2500						
200	6,0	18,8	2470						
250	5,5	12,7	2300						

* Данные от одного кролика № 27.

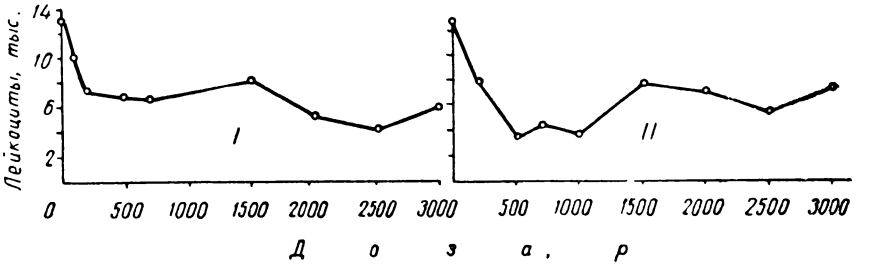


Рис. 3. Изменение количества лейкоцитов у кроликов, облучавшихся ежедневно по 20 *р* до тотальной дозы 3000 *р* гамма-лучей.

вероятно, что это объясняется недостаточным периодом восстановления (два месяца после тотальной дозы 700, четыре — после 1500 и восемь — после 3000 *р*), но также вероятно и то, что нанесенные организму повреждения вообще не могут быть репарированы.

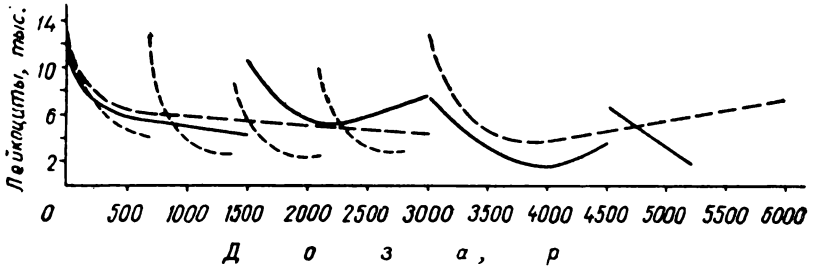


Рис. 4. Сравнение «идеализированных» кривых изменения количества лейкоцитов при ежедневном облучении по 20 *р* гамма-лучей до тотальных доз 700, 1500 и 3000 *р* повторно после соответствующих перерывов.

ВЫВОДЫ

1. Ежедневное облучение гамма-лучами кобальта-60 по 20 *р* в сутки до тотальных доз 700, 1500 и 3000 *р* вызывает у кроликов изменения крови и веса тела, которые, видимо, восстанавливаются в течение двух-, четырех- и восьмимесячного отдыха, соответственно. При этом, хотя соотношение форменных элементов крови вполне нормализуется в указанные сроки, общее число лейкоцитов редко достигает исходных величин.

2. Каждое повторное облучение теми же тотальными дозами и при той же интенсивности дает более сильный эффект. Поэтому можно считать, что полного восстановления после этих курсов облучения не наступает в течение довольно длительного срока. С другой стороны, даже при таких массивных тотальных дозах, как 3000 *р*, у кролика может наступить видимое восстановление показателей крови и общего состояния.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ
ВЫП. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО СЛАБОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

III. ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ НА ЛУЧЕВУЮ РЕАКЦИЮ

При изучении реакций организма животных на облучение извне [1, 2] были установлены приблизительные тотальные летальные дозы при длительном слабоинтенсивном облучении гамма-лучами. Прослеживание гематологических кривых и патологогистологических изменений в органах дало возможность выявить зависимость степени реакции организма от интенсивности облучения. В частности, было установлено, что лимфоидная ткань очень «разборчива» в отношении интенсивности облучения: при одинаковых тотальных дозах степень поражения лимфоидной ткани тем выше, чем больше интенсивность облучения, и, наоборот, чем меньше интенсивность облучения, тем выше регенераторная способность лимфоидной ткани. Такой явной зависимости для миэлоидной ткани мы не смогли обнаружить ни на основании исследований периферической крови, ни при посмертном изучении костного мозга.

С практической и теоретической точек зрения не менее важен вопрос о значении фракционирования дозы для лучевой реакции. Во многих работах изучалось влияние фактора времени на поражение организма ионизирующим излучением. Общий вывод, к которому приходят разные авторы, сводится к тому, что при равной тотальной дозе непрерывное облучение более эффективно, чем фракционированное,— вывод, которого и следовало ожидать, ввиду возможности хотя бы частичного восстановления в течение перерывов. Это правило, по-видимому, не относится к костному мозгу [3] и гонадам [4], на которых был получен больший эффект при фракционированном облучении.

Все эти исследования относятся, однако, к кратковременным облучениям. Трудоемкость более или менее основательного исследования данного вопроса при длительном слабоинтенсивном облучении заключается не только в длительности опыта, но и в многообразии возможностей самого фракционирования.

В настоящих исследованиях степень поражения организма определяли только по гематологическим реакциям и по изменению веса тела животных.

ПОСТАНОВКА ОПЫТА

Опыт был поставлен на 40 кроликах масти шиншилла пяти-восьмимесячного возраста и на 8 собаках одного помета восьмимесячного возраста. Облучение гамма-лучами кобальта-60 проводили в течение года, причем за основу были взяты две тотальные дозы: 365 *р* (группы А) и

Характеристика подопытных животных и сроки их гибели

Номер животного	Пол	Начальный вес, *г*	Срок гибели
		Кролики	
		Группа $А_1$	
83	Самка	2600	41-я неделя опыта
85	»	2600	
87	Самец	2360	
90	»	2160	Через 6 месяцев после окончания опыта
91	Самка	2300	41-я неделя опыта
105	Самец	2000	
		Группа $А_2$	
53	Самка	1980	
55	»	1800	
63	Самец	2370	
79	»	2860	
101	Самка	1700	
102	Самец	1400	
103	»	1620	
104	»	1350	
		Группа $А_{91}$	
67	Самка	2520	
92	Самец	1450	
93	»	2220	
94	»	1870	
96	Самка	2220	Через 32 недели после последнего облучения
		Группа $Б_5$	
73	Самец	2170	40-я неделя опыта
76	»	2520	39-я неделя опыта
177	»	2290	Через 7 месяцев после окончания опыта
178	Самка	2160	
81	Самец	2380	34-я неделя опыта
106	»	2300	34-я неделя опыта
107	»	2300	49-я неделя опыта
108	Самка	2700	
		Группа $Б_{10}$	
97	Самка	1450	
98	»	1550	
99	Самец	1400	
100	Самка	1380	
109	Самец	2400	
110	»	2700	
111	Самка	2700	48-я неделя опыта
118	Самец	1950	27-я неделя опыта
		Группа $Б_{456}$	
43	Самец	2880	Через 20 недель после четвертого облучения
48	»	2930	Через 2 недели после первого облучения
49	Самка	2730	Через 3 дня после второго облучения
52	»	3030	Через 10 недель после четвертого облучения
86	»	2210	Через 2 недели после четвертого облучения

Таблица (продолжение)

Номер животного	Пол	Начальный вес, *г*	Срок гибели
		Собаки	
		Группа $А_1$	
7	Самка	5,850	
8	»	7,250	
		Группа $А_2$	
5	Самка	6,300	
6	»	8,000	
		Группа $Б_5$	
3	Самец	10,100	
4	Самка	6,400	48-я неделя опыта
		Группа $Б_{10}$	
1	Самка	8,000	
2	Самец	11,000	

пятикратная 1825 *р* (группы Б). Эти дозы давали в 3 вариантах: 1) ежедневно по 1 *р* (группа $А_1$) и, соответственно, по 5 *р* (группа $Б_5$); 2) ежедневно по 2 *р* в течение двух недель каждого месяца с последующим двухнедельным перерывом (группа $А_2$) и, соответственно, по 10 *р* по такой же схеме (группа $Б_{10}$); 3) поквартальное однократное облучение 91 *р* (группа $А_{91}$) и, соответственно, 456 *р* (группа $Б_{456}$). При поквар-

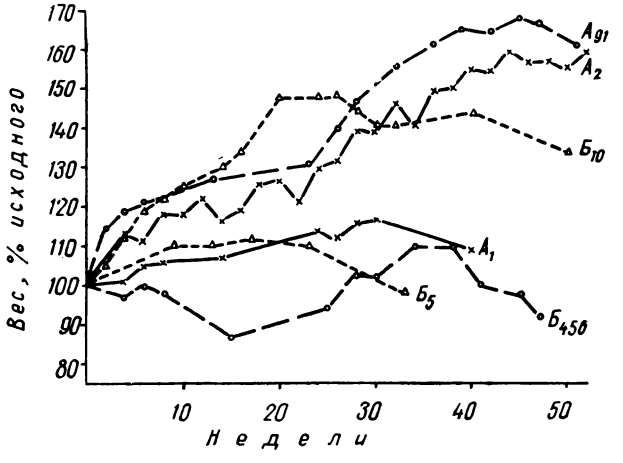


Рис. 1. Изменение веса кроликов во времени:
$А_1$ — ежедневное облучение по 1 *р*, $А_2$ — облучение дозой 2 *р* в сутки в течение 2 недель каждого месяца, $А_{91}$ — облучение 91 *р* в начале каждого квартала; общая годовая доза 365 *р*. $Б_5$ — ежедневное облучение по 5 *р*, $Б_{10}$ — облучение 10 *р* в сутки в течение 2 недель каждого месяца, $Б_{456}$ — облучение 456 *р* в начале каждого квартала; общая годовая доза 1825 *р*.

тальном облучении использовали рентгеновскую установку (170 *кв*, 15 *ма*, 12,5 *р/мин*, 0,5 *мм* меди и 1 *мм* алюминия). Вокруг препарата кобальта-60 были размещены клетки с кроликами на расстояниях, соот-

ветствующих разным дозам. Препарат, сохраняемый в свинцовом контейнере в бетонированной шахте, ежедневно поднимали на время облучения (15 *ч* в сутки) до уровня клеток. Собак облучали при тех же условиях в отдельном помещении таким же препаратом. В течение двухнедельных перерывов кроликов групп $А_2$ и $Б_{10}$, а также собак аналогич-

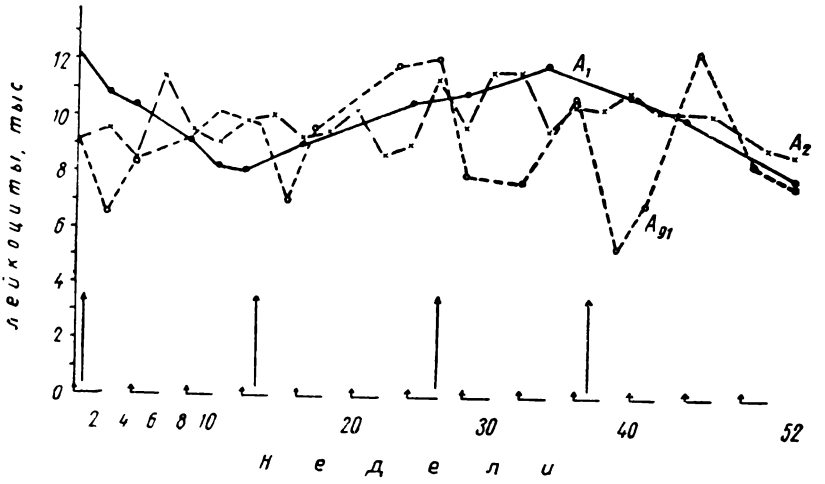


Рис. 2. Изменение количества лейкоцитов во времени при различном фракционировании годовой дозы в 365 *р* (группы $А_1$, $А_2$, $А_{91}$). Моменты поквартального облучения обозначены *высокими стрелками*; периоды облучения группы $А_2$ — *низкими*.

ных групп содержали в отдельных, смежных с подопытным, помещениях. Кроликов групп $А_{91}$ и $Б_{456}$, получавших поквартальные облучения, содержали в виварии. Кормили животных два раза в сутки, рацион кроликов состоял из капусты, свеклы, турнепса, зерна, моркови, а рацион собак — из овсяной каши, мяса, хлеба, молока и воды.

Гематологические исследования и взвешивание животных проводили каждые две недели.

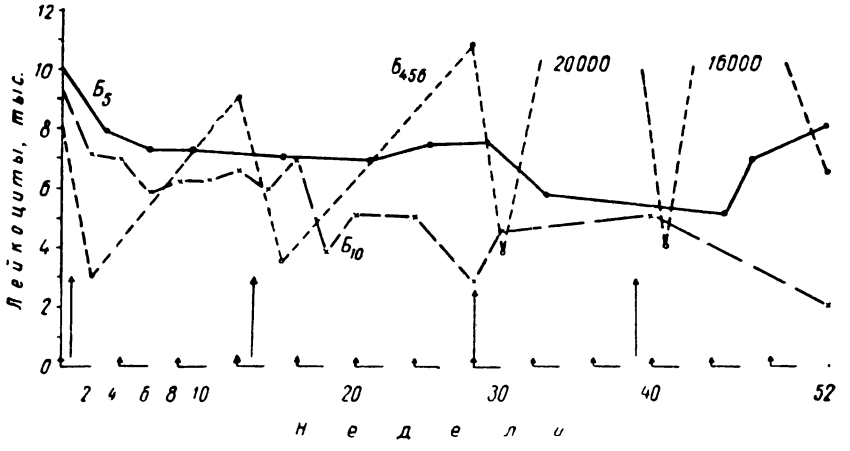


Рис. 3. Изменение количества лейкоцитов во времени при различном фракционировании годовой дозы в 1825 *р* (группы $Б_5$, $Б_{10}$, $Б_{456}$). Обозначения (*стрелками*) те же, что на рис. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТА

Наибольшая смертность кроликов из групп А наблюдается при ежедневном облучении по 1 *р*, а из группы Б — при ежедневном облучении по 5 *р* и при поквартальном облучении по 456 *р*. Из 16 кроликов ($А_2$ и $Б_{10}$), получавших соответственно удвоенные ежедневные дозы (только в течение

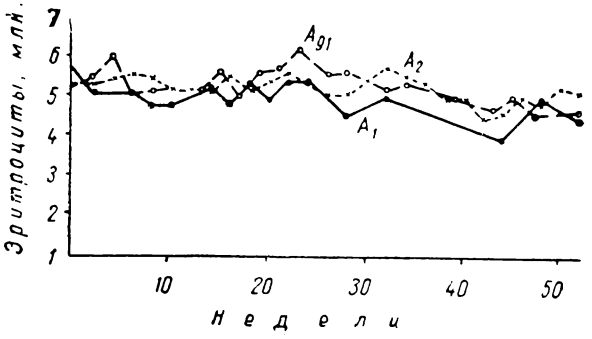


Рис. 4. Изменение количества эритроцитов у кроликов во времени при различном фракционировании годовой дозы в 365 *р*.

первой половины каждого месяца), погибло лишь два кролика из группы $Б_{10}$. Из кроликов, получавших поквартально по 91 *р* ($А_{91}$), погиб всего один через 32 недели после последнего облучения, или на 17-й неделе после окончания опыта (таблица).

На рис. 1 изображены кривые изменения веса отдельных групп кроликов во времени. Видна корреляция этих кривых с данными таблицы.

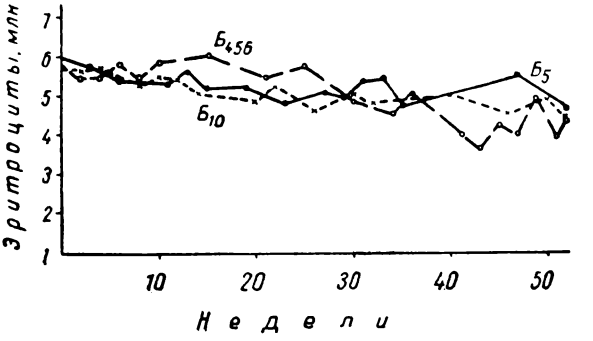


Рис. 5. Изменение количества эритроцитов у кроликов во времени при различном фракционировании годовой дозы в 1825 *р*.

В группах с незначительной смертностью ($А_2$, $А_{91}$ и $Б_{10}$) в течение опыта вес постоянно повышается, в то время как остальные три группы почти не прибавляют в весе. Некоторое терминальное снижение кривых обусловлено резким падением веса погибающих к этому времени животных.

Полученные гематологические кривые (рис. 2—5) показывают, что изменения количества лейкоцитов примерно одинаковы как при ежедневном облучении 1 *р* (группа $А_1$), так и при 2 *р* с перерывами (группа $А_2$). Единственное различие заключается в более плавном ходе кривой при ежедневном облучении по 1 *р* (рис. 2). Кривая лейкоцитов при поквар-

тальном облучении (группа $А_{91}$), вполне естественно, еще более изломана, чем при 2 *р* в день с перерывами: после каждого облучения количество лейкоцитов падает довольно резко, а во время длительного перерыва восстанавливается.

Упятеренные дозы дают несколько иную картину. Кривая лейкоцитов у кроликов группы $Б_5$ лежит во всех точках выше кривой группы $Б_{10}$, в то время как кривая группы $Б_{456}$ очень сильно изломана (рис. 3).

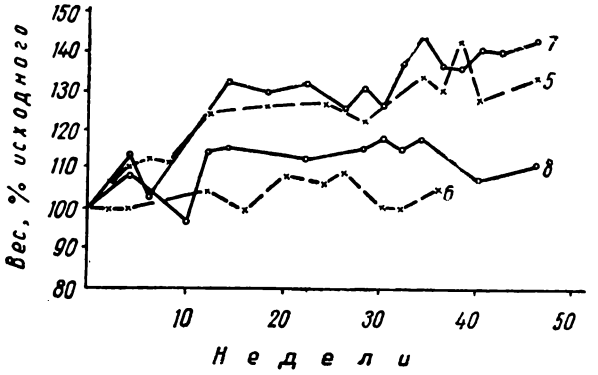


Рис. 6. Изменение веса собак во времени при различном фракционировании годовой дозы в 365 *р*. Собаки № 7 и 8 — ежедневно по 1 *р*, а № 5 и 6 — по 2 *р* с перерывами.

Ретикулоциты дают настолько нехарактерные и неоднотипные колебания, что мы их не рассматриваем; следует упомянуть только, что даже при выраженной анемии процент их довольно высок.

Относительно формулы крови можно сказать, что кривая лимфоцитов полностью повторяет кривую лейкоцитов, в то время как количество псев-

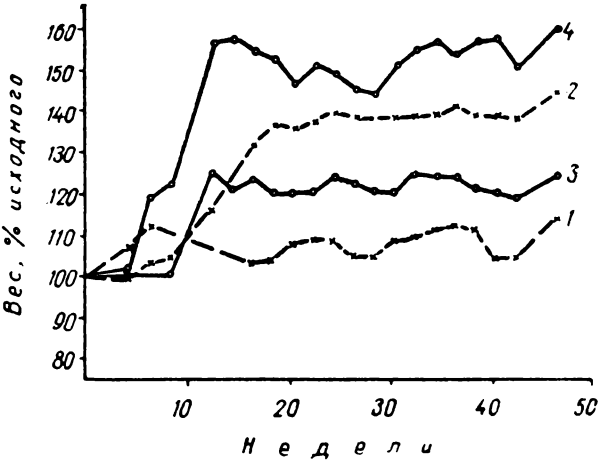


Рис. 7. Изменение веса собак во времени при различном фракционировании годовой дозы в 1825 *р*. Собаки № 3 и 4 — ежедневно по 5 *р*, а № 1 и 2 — по 10 *р* с перерывами.

доэозинофилов незначительно колеблется около нормы и лишь в случае интеркуррентной инфекции резко подскакивает. Число палкоядерных клеток колеблется, но в общем с течением опыта уменьшается. Предсмерт-

ные изменения морфологического состава крови выражаются в падении числа лейкоцитов в основном за счет лимфоцитов; снижается также и количество эритроцитов. Вес кроликов резко падает. Во время восстановительного периода после окончания облучения не обнаруживается ничего характерного. Картина крови у животных, получивших по 1 и 2 *р*,

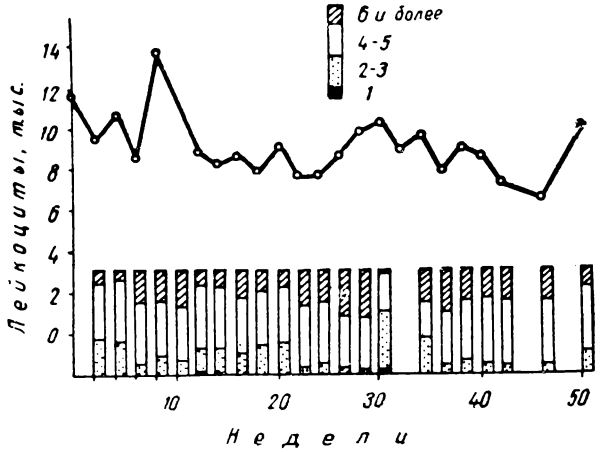


Рис. 8. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов (1; 2—3; 4—5; 6 и более) у ядер гранулоцитов собаки № 7 (ежедневно по 1 *р*).

быстро восстанавливается, а у получивших по 5 и 10 *р* полное видимое восстановление морфологии крови наступает примерно лишь к 18—20-й неделе. Однако в этом случае не всегда все благополучно. Так, кролик № 177, получавший по 5 *р* в сутки, несмотря на нормализацию картины

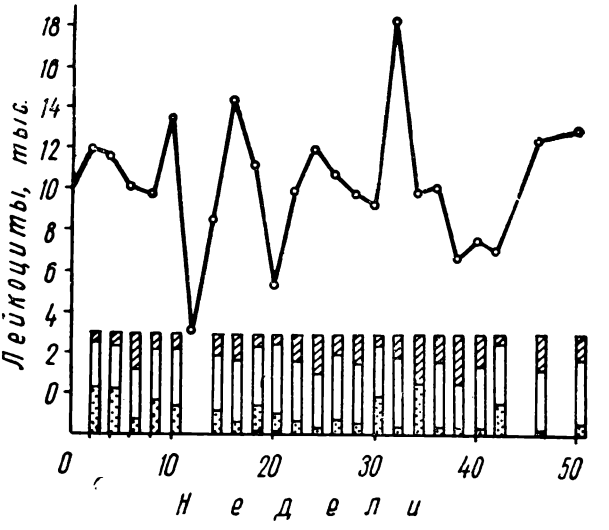


Рис. 9. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов (на рис. 9—15 обозначения те же, что на рис. 8) у ядер гранулоцитов собаки № 8 (ежедневно по 1 *р*).

крови, продолжал терять в весе (с 2360 в конце облучения до 1370 *г*) и погиб через семь месяцев (см. таблицу); за несколько дней до смерти количество лимфоцитов у него резко снизилось (с 10 000 до 1 800). Такое

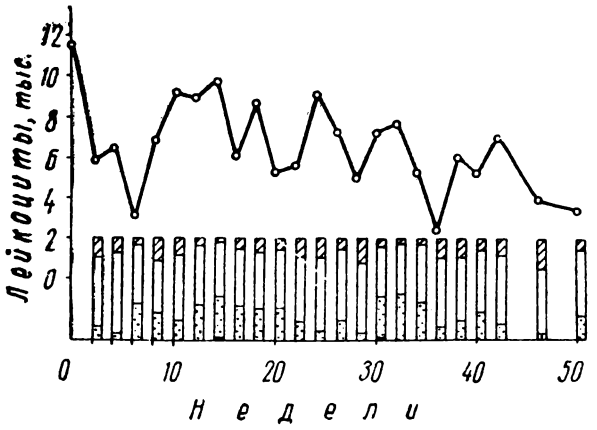


Рис. 10. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 5 (по 2 *р* в сутки с двухнедельными перерывами).

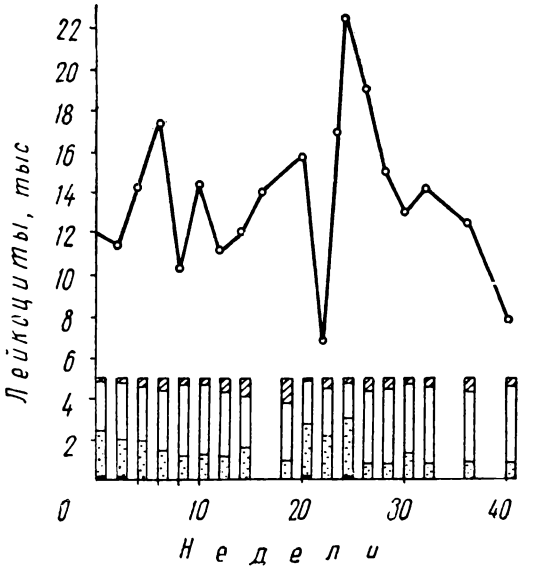


Рис. 11. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 6 (по 2 *р* в сутки с двухнедельными перерывами).

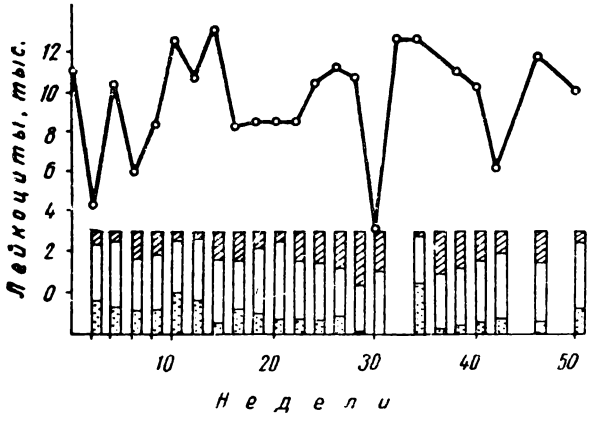


Рис. 12. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 3 (ежедневно по 5 *р*).

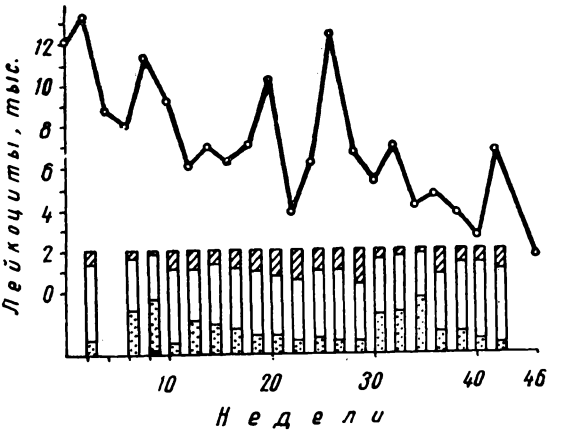


Рис. 13. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 4 (ежедневно по 5 *р*).

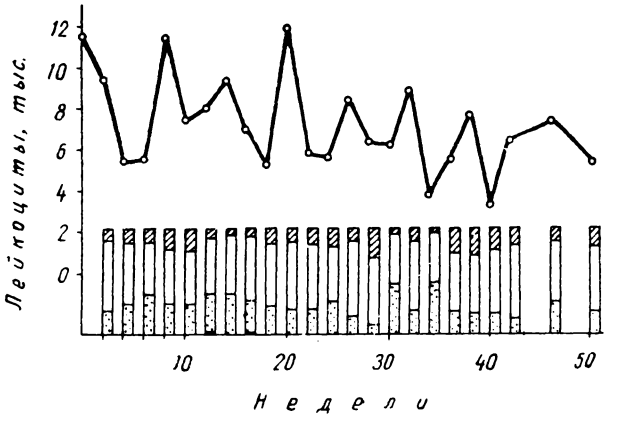


Рис. 14. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 1 (по 10 *р* в сутки с двухнедельными перерывами).

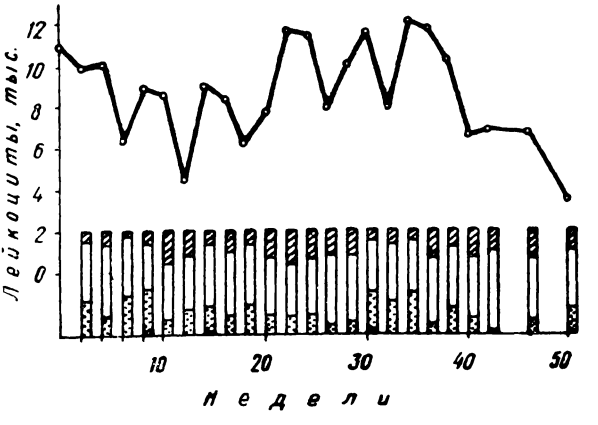


Рис. 15. Изменение количества лейкоцитов и числа сегментов у ядер гранулоцитов собаки № 2 (по 10 *р* в сутки с двухнедельными перерывами).

же падение числа лимфоцитов наблюдалось у погибшего через шесть месяцев после окончания облучения по 1 *р* в сутки кролика № 90.

Количество эритроцитов снижается незначительно при различном фракционировании годовой дозы в 365 *р* (рис. 4), однако при упятеренных дозах (рис. 5) наблюдается постоянное снижение числа эритроцитов, в среднем с 5,5 до 4 млн. к концу года облучения.

В опытах на собаках (см. таблицу) средние величины не выводили, ввиду ограниченного материала (по две собаки в группе), а потому на рисунках даны индивидуальные картины крови. Как видно из рис. 6 и 7, прибавление в весе в течение опыта шло по-разному у отдельных собак, причем не удается подметить существенных различий между отдельными группами. Кривые лейкоцитов (рис. 8—15) заметно и довольно плавно снижаются лишь у собак № 3 и 4, получавших ежедневно по 5 *р*, а также у собаки № 1, получавшей по 10 *р* с перерывами (рис. 12—14); у остальных они сильно колеблются и в ряде случаев (рис. 11 и 15) резко падают к концу года. Судя по количеству сегментов у ядер гранулоцитов (представленному на рисунках в виде *столбиков*), для периода облучения характерен описанный многими авторами сдвиг вправо формулы нейтрофилов с последующими периодическими довольно значительными колебаниями в обе стороны.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в этих опытах результаты довольно ясно указывают на то, что длительное ежедневное (в течение года) облучение более эффективно, чем облучение, скажем, удвоенной дозой, но с перерывами. Об этом говорит значительно более высокий процент смертности у кроликов в группах, получавших ежедневно по 1 и 5 *р*. Поквартальное облучение дозой в 91 *р* (животные, таким образом, в течение четырех кварталов получили ту же суммарную дозу, что и остальные кролики групп А) также менее эффективно, в то время как смертность при таком же порядке облучения, но дозой в 456 *р* (исходя из годовой дозы в 1825 *р*) не показательна, так как доза эта оказалась слишком высокой для кроликов.

Интересно, что гематологические кривые плохо коррелируют с наблюдавшейся смертностью по группам. Как при годовой дозе 365, так и 1825 *р* кривые лейкоцитов при непрерывном облучении лежат выше, ближе к норме. Это, по-видимому, указывает на то, что исследованные нами реакции крови не показательны при длительном слабоинтенсивном облучении гамма-лучами извне ни для прогноза, ни для общего состояния животного.

Несомненно, гематологические реакции играют значительную роль в изучении лучевой реакции организма, в особенности при массивных облучениях; они весьма показательны при интеркуррентной инфекции в период облучения. Наконец, резкое падение числа лейкоцитов и, в частности, лимфоцитов в процессе длительного облучения является прогностическим признаком, предвещающим смертельный исход. В нашем случае длительного слабоинтенсивного облучения по 1 и 5 *р* ежедневно или по 2 и 10 *р* с перерывами лучевая реакция крови недостаточно характеризовала поражения организма.

Хочется подчеркнуть, что такого результата от гематологических данных мы, собственно, и ожидали. Как указано во введении к данной статье, в более ранних исследованиях [1, 2] была показана более высокая регенераторная способность лимфоидной ткани при меньшей интенсивности облучения. Учитывая, что у кроликов лимфоциты составляют примерно 70% всех белых клеток крови, а также то, что колебания общего

числа лейкоцитов идут, в основном, за счет лимфоцитов, не удивительно, что при меньшей интенсивности (1 и 5 *р* в сутки) кривая общего количества лейкоцитов лежит выше, чем при большей интенсивности (2 и 10 *р* в сутки) облучения. Принимая во внимание, с другой стороны, что во втором случае после каждого двухнедельного облучения следовал двухнедельный перерыв, в течение которого лимфоидная ткань имела возможность восстановить нанесенное ей поражение, мы считаем обоснованным сделать следующий вывод: степень поражения лимфоидной ткани зависит больше от интенсивности облучения, нежели от фракционирования.

Сравнивая данные, полученные в опытах с кроликами и собаками, прежде всего отметим, что при длительном слабоинтенсивном облучении мы не наблюдали известной в радиобиологии значительно большей радиочувствительности собак по сравнению с кроликами. Ни изменения количества лейкоцитов (ср. рис. 2 и 3 с рис. 8—15), ни общее состояние животных, ни, наконец, смертность их не говорят в пользу этого установившегося взгляда. По-видимому, более высокая радиочувствительность собак проявляется только при массивных облучениях, когда речь идет об острой реакции.

Далее, нелишне указать на различный ход кривых изменения веса у обоих видов животных. В то время как у кроликов при фракционированном облучении они лежат значительно выше и являются хорошим показателем общего состояния животного, у собак наблюдается обратная картина: при фракционированном облучении прибавление в весе не столь выражено, как при ежедневном. При этом, погибшая на 48-й неделе собака № 4 прибавляла в весе в течение опыта лучше других (см. рис. 7).

Что касается меньшей смертности собак при данной постановке опыта, то стоит, по-видимому, иметь в виду их значительно большую, по сравнению с кроликами, продолжительность жизни. Если этот фактор не играет роли или она незначительна при однократных массивных облучениях и ЛД 50/30 для собаки (около 400 *р*) вдвое меньше, чем для кролика, то при длительном слабоинтенсивном облучении это отношение, по-видимому, резко меняется.

ВЫВОДЫ

1. При длительном слабоинтенсивном облучении извне гамма-лучами дробные дозы с перерывами дают меньший летальный эффект (при одинаковой суммарной дозе), чем ежедневное облучение.

2. В противовес этому, падение числа лейкоцитов крови яснее выражено при дробном облучении.

3. Степень поражения лимфоидной ткани больше зависит от интенсивности облучения, чем от фракционирования.

4. Изменение веса тела у кроликов является более чувствительным показателем общего состояния животного при длительном слабоинтенсивном облучении, чем показатели крови.

5. Собаки как по общему состоянию и гематологическим реакциям, так и по летальным исходам, по-видимому, более резистентны при длительном слабоинтенсивном облучении, чем кролики, что идет вразрез с общепринятым положением о большей радиочувствительности собак при кратковременных массивных облучениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, В. Н. Стрельцова, Н. В. Горбатюк, С. Р. Царапкин. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. I. Ежедневное облучение дозами 18, 7 и 4 *р* гамма-лучей. Ст. в наст. сб.

2. Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. II. Восстановление показателей крови и реакция на повторные облучения. Ст. в наст. сб.

3. R. Bauer. Untersuchungen über die Einwirkung unterschiedlich verabfolgter Röntgenstrahlung auf des Knochenmark und seine Zellelemente, zugleich ein Beitrag zum Zeitfaktorproblem.— Strahlentherapie, 1940, **67**, 424.

4. Cl. Regaud. Influence de la dureé d'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le radium.— Compt. rend. Soc. biol., 1922, **86**, 787.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

С. Р. Царапкин, *В. Г. Куликова*

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА РОСТ, РАЗВИТИЕ И ПЛОДОВИТОСТЬ МЫШЕЙ

Исследования влияний ионизирующих лучей на индивидуальное развитие, продолжительность жизни, плодовитость и другие физиологические показатели представляют большой практический и теоретический интерес. К настоящему времени хорошо изучено влияние на организм больших доз ионизирующих излучений, воздействие же на организм малых доз остается нерешенной проблемой [1, 2].

В настоящем кратком сообщении приводятся данные о действии облучения на индивидуальное развитие мышей и их плодовитость. Работу проводили в трех направлениях. Изучали влияние рентгеновских лучей:

1) на рост и развитие потомства, облученного в период беременности самок-матерей;

2) на постнатальное развитие (облучались новорожденные);

3) на рост и развитие потомства облученных родителей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Подопытными животными были коричневые мыши. Опыт с облучением в эмбриональном состоянии был поставлен следующим образом. Десять молодых половозрелых самок со средним весом 20 *г* в возрасте трех-четырех месяцев спаривали с самцами. Первое облучение самок проводили непосредственно перед спариванием и в дальнейшем фракционированно один раз в неделю по 7 *р*. Тотальная доза 50 *р*. Самцы находились в гнезде на протяжении всего периода облучения самок, но их не облучали. Контрольная группа состояла из десяти спаренных самок. В опытной, облученной группе четыре самки оказались беременными, шесть стерильными. Первые принесли здоровых жизнеспособных детенышей, рост которых в дальнейшем исследовали путем взвешивания два раза в неделю. Следует заметить, что окоты трех опытных самок проходили через два месяца после первого облучения, а от четвертой самки было получено потомство через 25 дней. От всех контрольных мышей получен приплод через 22—31 день после спаривания.

Во втором опыте облучали потомство четырех нормальных необлученных самок на второй-третий день после рождения. Половину молодняка (11 особей) облучали фракционированно один раз в неделю по 5 *р*, вторую половину (11 особей) — еженедельно по 10 *р*. Первые получили всего 40, вторые 80 *р*. Контроль состоял из 12 особей. Индикатором влияния лучей служило изменение веса мышей; взвешивание проводили два раза в неделю.

Третий опыт был продолжением второго. Облученных постнатально молодых самок из второго опыта после достижения половой зрелости

спаривали с необлученными самцами. Всего было три самки, получивших фракционированно 80 *р*, и пять самок, получивших 40 *р*. Все они оказались стерильными, за исключением одной (суммарная доза 40 *р*), которая дала четырех детенышей, павших через три дня после рождения. Самцы же, полученные из второго опыта (т. е. облученные постнатально) и спаренные с необлученными самками, дали потомство. В опыте уча-

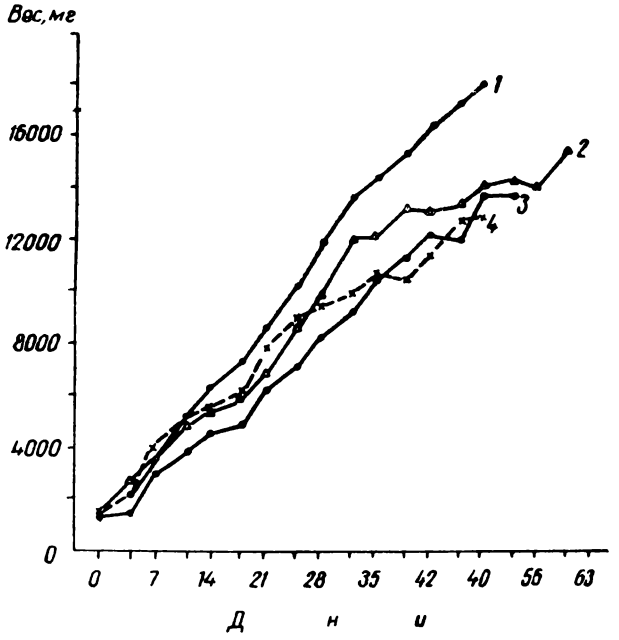


Рис. 1. Рост потомства в постнатальном развитии после эмбрионального облучения.
1 — контроль; *2*, *3* и *4* — потомство самок № 1, 10 и 7, соответственно.

ствовало по три самца из групп с дозами 40 и 80 *р*. Потомство облученных 80 *р* самцов, полученное от десяти самок, погибло вскоре после рождения; две самки оказались стерильными. От самцов, облученных 40 *р*, получено потомство, рост которого был подвергнут анализу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сильное воздействие на постнатальный рост потомства оказало фракционированное облучение мышей в эмбриональный период (суммарная доза 50 *р*). Результаты обработки полученных данных приведены на рис. 1, где показания веса самок каждой группы пересчитаны на вес самцов этой группы, из чего был определен средний вес индивидуума. Три опытные группы от самок № 1 (шесть особей), № 7 (пять особей) и № 10 (три особи) дают ясное и достоверное отклонение от нормы. Следовательно, фракционированное облучение потомства в эмбриональном состоянии суммарной дозой 50 *р* вызывает явное отставание его роста в первые два месяца после рождения.

Во втором опыте изучалось действие рентгеновских лучей на постнатальное развитие при облучении только что родившегося молодняка. Результаты, обработанные аналогично первому опыту, приведены в виде кривых. На рис. 2 показан рост потомства в двух подопытных группах

и в контроле. В первой группе было 11 особей самцов и самок, фракционированно облученных 40 *р* (по 5 *р* один раз в неделю). Кривая *3* означает средний рост индивидуума первой группы, а кривая *2* — рост среднего индивидуума второй группы, облученного фракционированно 80 *р*

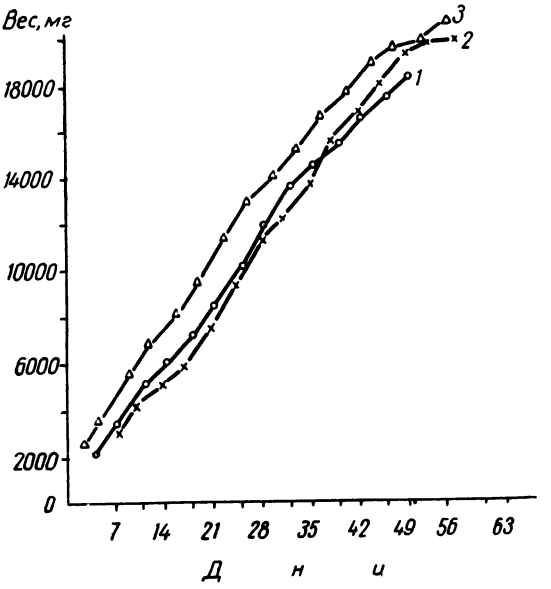


Рис. 2. Рост потомства в постнатальном развитии при облучении его после рождения.

1 — контроль; *2* — вторая подопытная группа; *3* — первая подопытная группа.

(по 10 *р* один раз в неделю). Кривые показывают небольшую начальную стимуляцию роста у первой подопытной группы и слабую депрессию — у второй. Чтобы проверить достоверность стимуляции у первой группы мышей, их вес, приведенный в процентах от начального, сравнивается

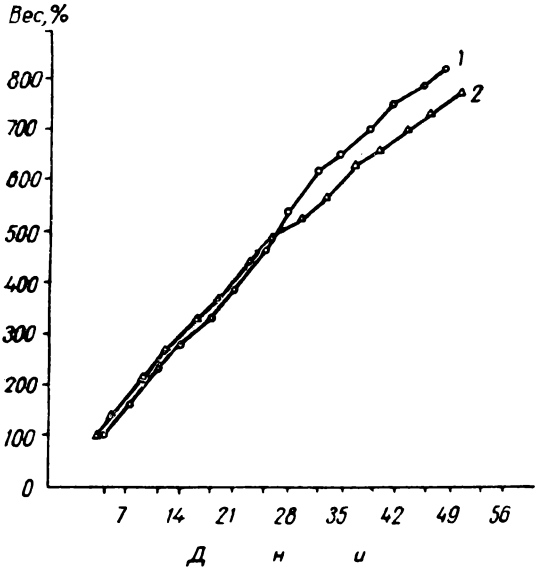


Рис. 3. Средний вес «среднего индивидуума» первой подопытной группы мышей и контроля, % начального веса.

1 — контроль; *2* — первая подопытная группа.

с данными контроля, обработанными таким же образом (рис. 3). Видно, что стимуляция недостоверна и даже, наоборот, к концу роста намечается некоторая депрессия. Следовательно, фракционированное облучение новорожденных относительно малыми дозами (40—80 *р*) существенно не влияет на их рост.

Интересные данные получены в третьем опыте, в котором изучался рост молодых мышей (от рождения до двух месяцев), не подвергавшихся облучению, но являвшихся потомками самцов, фракционированно облученных дозой 40 *р* в период постнатального развития. На рис. 4 показано изменение веса потомства от трех самцов. Все три кривые показывают различную статистически достоверную степень отклонения от контроля. Достоверность отклонений во всех трех опытах определялась по методу Фишера — Стьюдента — сравнением средних при малых выборках.

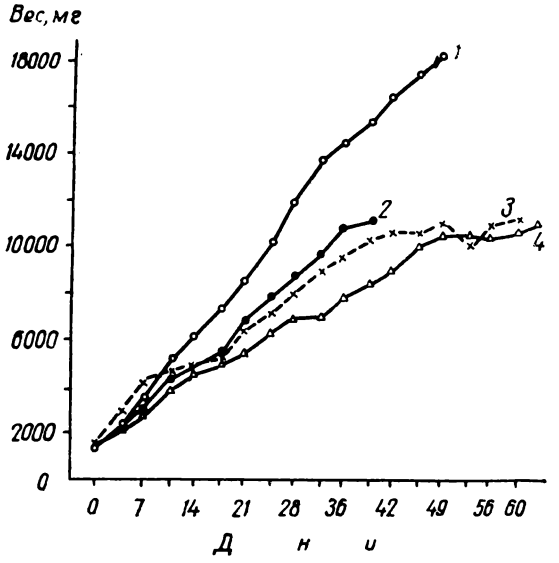


Рис. 4. Рост потомства облученных самцов.
1 — контроль; *2*, *3* и *4* — потомство трех подопытных самцов.

В третьем опыте материал был обработан по методу академика И. И. Шмальгаузена. Была высчитана относительная скорость роста по формуле

$$C_v = \frac{\log m - \log m_0}{0{,}4343(t_1 - t_0)}$$

и константа, которую мы называем коэффициентом роста, $k = C_v \cdot t$. Конечный результат этой обработки мы даем на рис. 5 в виде изменений коэффициента роста у контрольной и у двух опытных групп третьего эксперимента. Значения коэффициента роста для различных отрезков времени, начиная с пятого дня после рождения у контроля, изображены *черными кружками*. Данные первых дней мы выбрасываем из учета как неустойчивые, а на основании всех остальных выведены средние константы для различных периодов роста у контрольной группы. Различают три биологически отграниченных периода роста: 1) лактационный; 2) период до созревания (ювенальный); 3) период полового созревания.

Для всех этих периодов коэффициент роста различен: для лактационного k=1,64, для ювенального 0,89, для периода созревания 0,69. Такая градация коэффициента роста характерна для мышей [3]. Совершенно другая картина у всех подопытных групп потомства облученных самцов. Во-первых, они проявляют гораздо большую изменчивость, во-вторых, более низкие средние показатели коэффициента роста по сравнению с контролем. Например, для первого периода k=1,09, для второго 0,33.

Эти отклонения статистически вполне реальны. Анализ при помощи данного метода показывает, что под влиянием лучей рентгена сильно изменяется коэффициент роста, т. е. темп развития организма.

В заключение приведем полученные результаты опытов по влиянию рентгеновского облучения на плодовитость коричневых мышей. Одна группа молодых половозрелых самок (15 особей) была облучена 3,5 *р* перед спариванием с необлученными самцами, вторая (15 особей) — 7*р*. В контрольной группе было 17 самок. В дальнейшем облучение проводили еженедельно. Суммарная доза для первой группы мышей составила 24,5,

Рис. 5. Изменение коэффициента роста у двух подопытных групп третьего опыта (потомство самцов, облученных 40 *р*) и контроля *АБ*.

для второй 49 *р*. Фракционированное облучение мышей по 7 *р* в течение семи недель вызвало 100-процентную стерильность самок; при дозе в два раза меньшей беременность и нормальные роды были у 46,6% самок; остальные самки (53,4%) оказались стерильными. От контрольных мышей был получен приплод в промежутке между 25—30 днями после спаривания. Беременные и родившие составили 94,1%. Следует отметить, что за всеми стерильными самками после окончания облучения наблюдали три месяца. В этот период их содержали со здоровыми самцами. Чтобы удостовериться в стерильности самок, самцов несколько раз меняли. В этих опытах представляет интерес то, что данные дозы облучения вызывают стерильность.

ВЫВОДЫ

1. Фракционированное облучение мышей рентгеновскими лучами (суммарная доза 50 *р*) в эмбриональной фазе развития вызывает отставание роста потомства в постнатальном периоде.

2. Фракционированное облучение новорожденных мышей рентгеновскими лучами (суммарная доза 40—80 *р*) не оказывает существенного влияния на их постнатальное развитие.

3. У потомства фракционированно облученных сразу после рождения самцов (суммарная доза 40 *р*) и у необлученных самок снижается темп развития организма.

4. Фракционированное облучение самок и самцов на второй-третий день после рождения (суммарная доза 40—80 *р*) влияет на их воспроизводительную способность при достижении половой зрелости. Самки оказались радиочувствительнее самцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Калинина. Последствия воздействия ионизирующей радиации во время беременности. Л., Изд-во мед. лит., 1963.

2. А. В. Лебединский. Об источниках и особенностях действия на организм малых доз ионизирующей радиации. — Всесоюзная научно-техническая конференция по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хозяйстве и науке. М., 1957.

3. И. И. Шмальгаузен. О закономерностях роста у животных. — Природа, 1928, № 9, 815, 838.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

И. П. Трегубенко, Н. М. Воронина,
Э. А. Тарахтий

ПРОТИВОЛУЧЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИТРИФЕНИЛМЕТАНА

Недостаточная эффективность применяемых в настоящее время противолучевых препаратов заставляет исследователей испытывать все новые группы веществ, химические свойства которых дают основания ожидать того или иного воздействия на лучевую реакцию.

В лаборатории детоксицирующих средств Института химии УФАН СССР были синтезированы различные производные трифенилметана с целью придать препарату возможные противолучевые свойства. Прежде всего оксипроизводное трифенилметана — аурин — способно стимулировать гемопоэз: повышать количество эритроцитов и ретикулоцитов в крови, увеличивать содержание гемоглобина; это особенно важно, так как при лучевом воздействии в первую очередь поражаются быстро делящиеся клетки кроветворной системы. Таким же действием должно было обладать его производное — сульфоаурин. Ряд веществ, являющихся донорами водорода, могли оказать защитное действие, снижая уровень окислительных процессов в организме, создавая таким образом искусственную гипоксию. Другие производные, имеющие иминодиуксусные остатки, а потому способные образовывать комплексные соединения с поливалентными металлами, могли бы блокировать в организме ферментативные системы и тем самым снижать процессы обмена. А известно, что с понижением обменных процессов объект облучения становится менее радиочувствительным.

Таким образом, расчет делался на многогранность воздействия перечисленных препаратов.

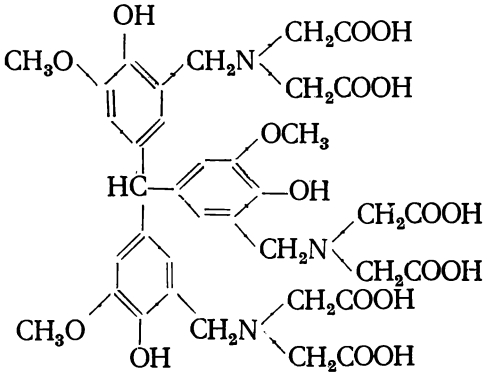
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты ставили на лабораторных мышах — самцах линии СВА и самках линии BALB трех-четырехмесячного возраста. Облучение проводили на установке ГУТ Co^{400}. Мышей линии BALB облучали дозой 675 *р*, а линии СВА — 825 *р*, что составляло ЛД 100 для каждой линии. Мощность облучения 12 *р/мин*, расстояние от источника 38 *см*, фильтр — 0,5 *мм* латунь, 15 *мм* гетинакс.

Испытано восемь близких по строению веществ (№ 3, 11 и др.), производных аурина и руброкола, структурные формулы которых приведены на стр. 50 и 51:

(4, 4′, 4″-триокси-3, 3′, 3″-триметокси-5, 5′,5″-триметилениминодиуксусная кислота)-трифенилметан

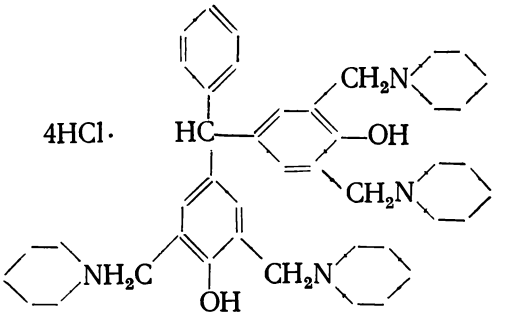
(№ 15-Р)



Мол. вес 817,8

Хлоргидрат-(4, 4′-диокси-3, 3′, 5, 5′-тетрапиперидинометил)-трифенилметан

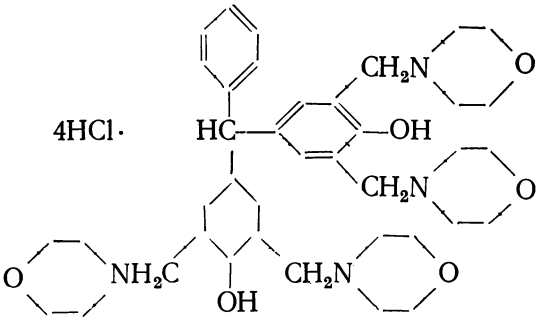
(№ 13)



Мол. вес. 810,8

Хлоргидрат-(4, 4′-диокси-3, 3′, 5, 5′-тетраморфолинилметил)-трифенилметан

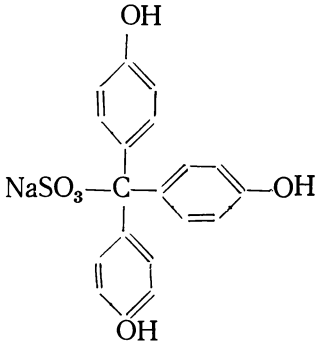
(№ 14)



Мол. вес 818,7

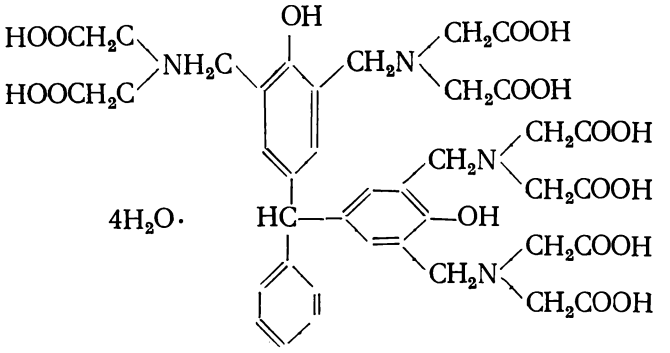
Сульфоаурин

(№ 3)



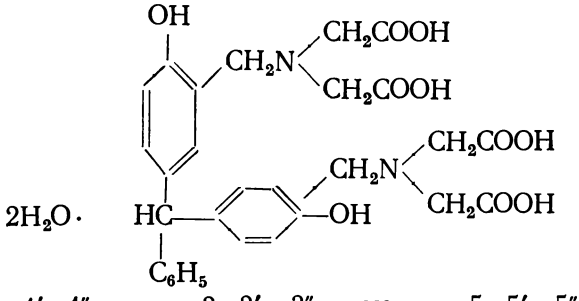
Мол. вес 394,4

(4, 4′-диокси-3, 3′, 5, 5′-тетраметилениминодиуксусная кислота)-трифенилметан



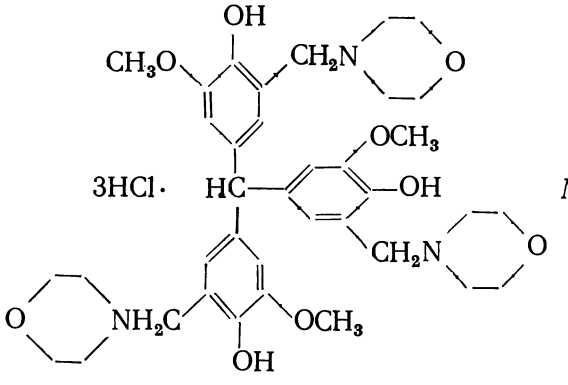
(№ 11) Мол. вес 928,9

(4, 4′-диокси-5, 5′-диметилениминодиуксусная кислота)-трифенилметан



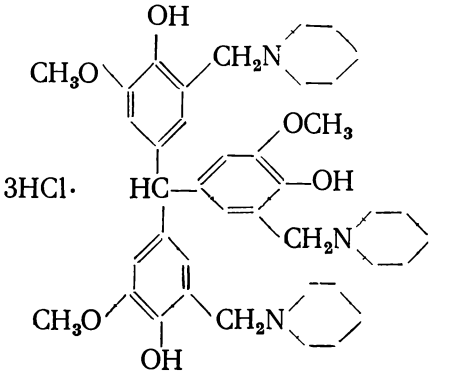
(№ 12) Мол. вес 602,6

Хлоргидрат-(4, 4′, 4″-триокси-3, 3′, 3″-триметокси-5, 5′, 5″-триморфолинилметил)-трифенилметан



(№ 15-М) Мол. вес 789,2

Хлоргидрат-(4, 4′, 4″-триокси-3, 3′, 3″-триметокси-5, 5′,5″-трипиперидинометил)-трифенилметан



(№ 16) Мол. вес 784,3

Все вещества в виде водных растворов, доведенных до определенного pH (от 4 до 7) добавлением едкого натра, инъецировали животным внутрибрюшинно (кроме вещества № 3) за 5 *мин* до облучения в максимально переносимых дозах: № 11, 12, 14 и 16 по 1,25 *мкг·молей*, № 13, 15-М и 15-Р по 5 *мкг·молей* в объеме 0,2 *мл*. Так как кислый раствор сульфаурина (вещество № 3) плохо переносится животными при внутрибрюшинной инъекции, а подщелачивание переводит его в окисленную форму, сульфаурин (pH около 2) вводили мышам перорально по 25 *мкг·молей* за 30 *мин* до облучения в объеме 0,2 *мл*. В течение трех месяцев прослеживали сроки гибели контрольных и леченных препаратами мышей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Сроки гибели в каждой группе мышей приведены в таблице, при рассмотрении которой видны существенные различия в эффективности испытанных препаратов. Вещества № 11 и 12 ускоряют гибель мышей, а

Сроки гибели мышей линии BALB, облученных дозой 675 *р*, и линии CBA, облученных дозой 835 *р* гамма-лучей, под влиянием различных препаратов (в скобках — количество мышей, переживших срок наблюдения)

Номер препарата	Линия	Количество	Сроки гибели, дни
3	BALB	13	1, 6, 6, 7, 9, 9, 10, 10, 10, 11, 13, 14, 14
	CBA	12	7, 7, 7, 7, 8, 8, 8, 9, 9, 9, 10
11	BALB	12	3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 4, 4, 4, 4, 4
	CBA	12	2, 4, 4, 4, 4, 5, 6, 6, 7, 9, 9, 9
12	BALB	12	3, 3, 3, 3, 3, 3, 4, 4, 4, 7, 8, 10
	CBA	—	
15-р	BALB	12	5, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7, 11, 12, 12, 12
	CBA	12	8, 8, 8, 9, 11, 11, 11 11, 12, 14, 15. (1)
13	BALB	12	6, 9, 10, 13, 13, 15, 15, 16, 16. (3)
	CBA	11	11, 11, 11, 12, 12, 12, 12, 12. (3)
14	BALB	11	4, 7, 10, 10, 11, 12. (5)
	CBA	12	10, 10, 10, 11, 11, 11, 12, 14. (4)
15-м	BALB	12	11, 15, 15, 15, 19, 19, 30, 42. (4)
	CBA	12	11, 14, 18, 18, 19, 28, 37, 47. (4)
16	BALB	11	4, 8, 13, 13, 13, 13, 14, 17. (3)
	CBA	12	11, 19, 21, 21. (8)
Контроль	BALB	24	3, 3, 4, 4, 4, 5, 6, 6, 6, 7, 8, 8, 8, 9, 10, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 13
	CBA	12	8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 10

потому при графическом изображении (рис. 1 и 2) кривые выживаемости с этими препаратами лежат слева от контрольной кривой. Вещества № 3 и 15-Р также не дали защитного эффекта, и кривые выживаемости не отличаются статистически достоверно от контрольной кривой. Таким образом, расчет на защитный эффект путем воздействия на ферментативные процессы не оправдался. Вещества № 11, 12 и 15-Р отличаются друг от друга количеством и расположением иминокарбоксильных группировок и обладают ясно выраженным свойством образовывать хелатные комплексные соединения с металлами. Обмен этих веществ в организме не изучен, однако, если на них можно перенести характер поведе-

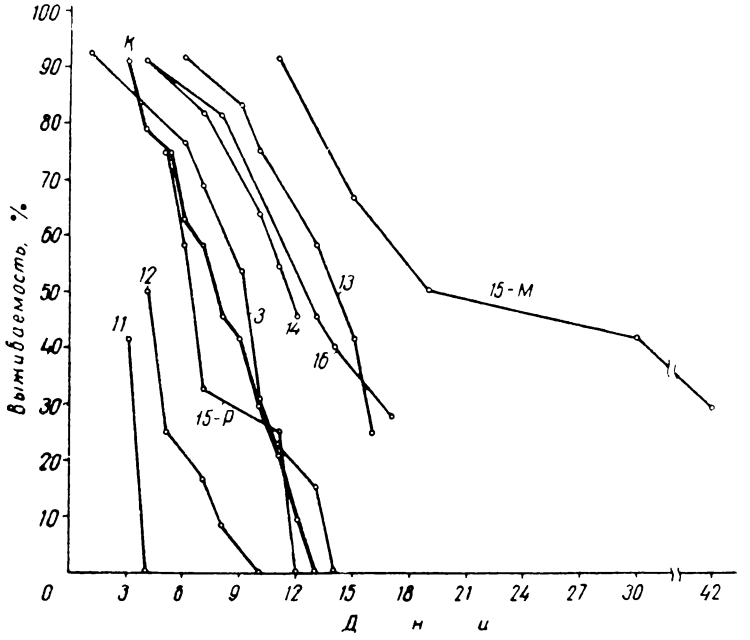


Рис. 1. Кривые выживаемости мышей линии BALB, облученных 675 *р* и получивших препараты № 11, 12, 13, 14, 15-М, 15-Р, 16 и 3; К — контроль.

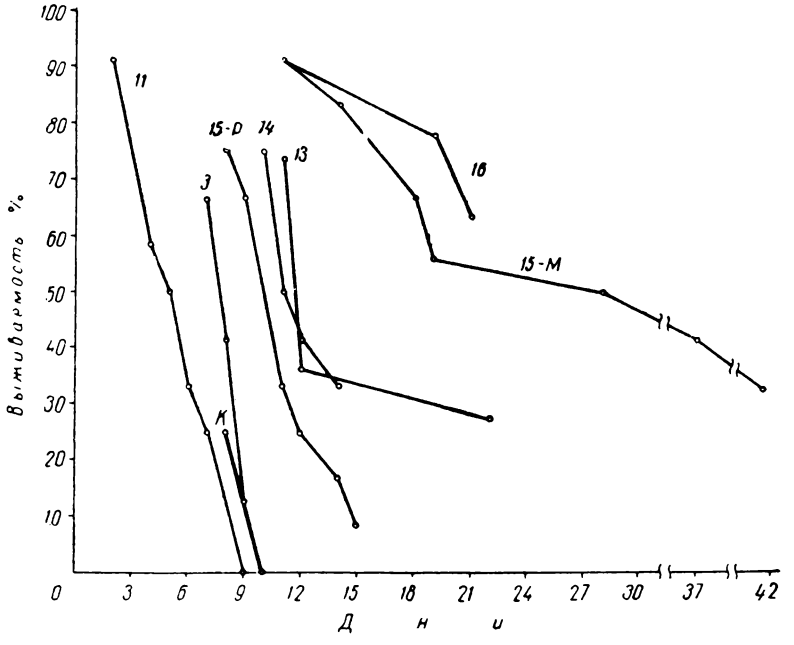


Рис. 2. Кривые выживаемости мышей линии СВА, облученных 825 *р* и получивших препараты № 11, 13, 14, 15-Р, 16, 15-М и 3.

ния в тканях сходной, хотя и значительно более простой, молекулы этилендиаминтетрауксусной кислоты [1], то следует предположить, что испытанные нами препараты не проникают в клетки и их действие (возможно, и подавление ферментативной активности) ограничивается внеклеточными жидкостями организма.

Статистически достоверный защитный эффект дали вещества № 13, 14 , 15-М и 16. Гибель мышей, получивших эти препараты, наступила значительно позже, а часть животных пережила срок наблюдения (см. таблицу). Это выразилось в ином расположении кривых выживаемости мышей (см. рис. 1 и 2 справа от контрольной кривой). Выжившие более трех месяцев животные под влиянием этих препаратов составили, %:

Номер препарата	BALB	CBA
13	25	27,2
14	45,5	33,3
15-М	33,3	33,3
16	27,3	63,7

Генотипические различия между линиями BALB и CBA сказываются на причинах гибели мышей после тотального облучения летальной дозой гамма-лучей. Мыши BALB гибнут при резко выраженном кишечном синдроме, который у мышей CBA протекает легче и которые гибнут в стадии геморрагического синдрома, развивающегося в более позднее время после облучения. Примерно одинаковый процент выживших под влиянием веществ № 13, 14 и 15-М генотипически разных мышей обусловлен, вероятно, тем, что эти вещества воздействуют на ранние звенья лучевой реакции организма. Вещество № 16 на линии CBA оказало значительно больший защитный эффект (выжило 63,7% мышей), чем на линии BALB (выжило 27,3%), и достоверно превышает эффективность других веществ на той же линии. Объяснения этому факту мы пока не имеем. По-видимому, к общему для всех этих веществ защитному механизму у вещества № 16 добавляется другой, выявляющийся на мышах линии CBA.

ВЫВОДЫ

Испытано противолучевое действие восьми веществ, производных окситрифенилметана. Защитным действием обладает: хлоргидрат-(4,4′-диокси-3,3′, 5,5′-тетрапиперидинометил)-трифенилметан, условно обозначенный как вещество № 13; хлоргидрат-(4,4′-диокси-3,3′, 5,5′-тетраморфолилметил)-трифенилметан (вещество № 14); хлоргидрат-(4,4′,4″-триокси-3,3′3″-триметокси-5,5′5″-триморфолилметил)-трифенилметан (вещество № 15); хлоргидрат-(4,4′4″-триокси-3,3′3″-триметокси-5,5′5″-трипиперидинометил)-трифенилметан (вещество № 16).

Возможные механизмы действия этих препаратов обсуждаются.

---

[1] H. Foreman, M. Vier, M. Magee. The metabolism of C^{14}-labeled ethylenediaminetetraacetic acid in the rat.—J. Biol. Chem., 1953, **203**, 1045.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов

ТОКСИКОЛОГИЯ РАДИОАКТИВНОГО НИОБИЯ

В более ранних исследованиях [1] нами показано, что ниобий-95, инъецированный крысам в форме щавелевокислой соли в токсических дозировках (0,54—1,62 *мккюри* на 1 *г* веса тела), распределяется по организму более или менее равномерно. Наибольшие концентрации его наблюдаются в селезенке, костях, почках и печени; в остальных органах концентрация его в 1,5—2 раза ниже. Из кишечника он всасывается очень слабо (около 0,2%), а из подкожной клетчатки (очевидно, так же и из брюшной полости) быстро и полностью, причем поведение его в этом случае ничем не отличается от поведения при внутривенной инъекции. Из скелета ниобий почти не выделяется, для печени и костного мозга биологический полупериод равен трем неделям, для селезенки и лимфатических узлов — более 60 дней.

В настоящем сообщении приводятся результаты опытов по токсическому действию ниобия-95 при внутрибрюшинном введении, которое было использовано ввиду хорошей резорбции изотопа.

МЕТОДИКА

Раствор ниобия-95 в щавелевой кислоте, очищенный от циркония, с pH около 3, в двух исходных по радиоактивности концентрациях вводили внутрибрюшинно трехмесячным крысам-самкам в дозах от 1,125 до 18 *мккюри* на 1 *г* веса тела в объеме 0,25—1 *мл*. Характеристика

Схема опыта и развития опухолей у крыс

Доза, *мккюри/г*	Количество крыс	Вес, *г* (в скобках — средний вес)	Опухоли (в скобках—номер крысы)
1,125	8	129—147 (141)	Аденома правой подвздошной ямки (№ 1)
2,25	11	123—158 (143)	Аденома левой передней и задней лап (№ 15)
4,5	10	125—156 (141)	Аденома подмышки (№ 30)
6,3	12	126—155 (140)	Аденофиброма правой подмышки (№ 21) Аденофиброма грудной железы (№ 23) Генерализованный карциноматоз (№ 24) Аденома шейных желез (№ 27) Аденома грудных желез (№ 32) Аденома грудных желез (№ 33)
9,0	9	122—145 (138)	—
18,0	6	123—157 (138)	—

подопытного материала и постановки опыта дана в таблице. Для определения эффективности ниобия-95 (ЛД 50/30) анализировали материал пробит анализом в модификации Личфильда и Вилькоксона, а также выводили среднее эффективное время (ЛВ 50%). Для определения однородности подопытного материала применялся критерий χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Данные, приведенные в таблице и на рис. 1, показывают, что ЛД 50/30 находится около 8,5 *мккюри* ниобия на 1 *г* веса крысы, а ЛД 50/120 около 7,5 *мккюри*. χ^2, характеризующий однородность материала, равнялся 3,03, т. е. $P=0{,}38$. Начальный изгиб кривой в области 18 и 9 *мккюри/г* указывает на то, что остро и подостро эффективными являются лишь дозы, лежащие выше 6 *мккюри* на 1 *г* веса; меньшие дозы вызывают отдаленные эффекты,

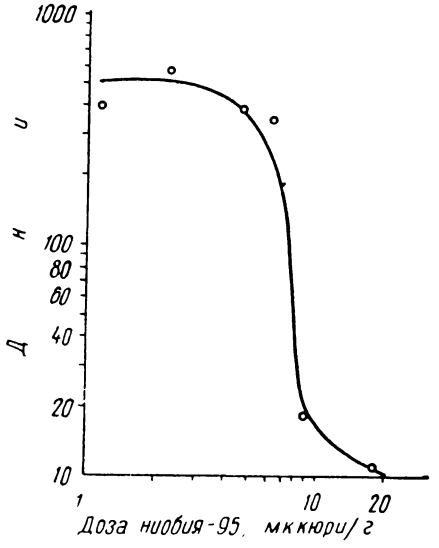


Рис. 1. Кривая доза-эффект.

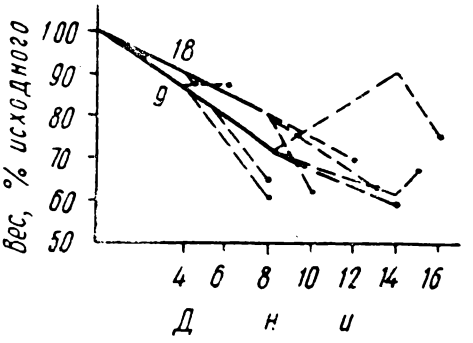


Рис. 2. Изменение веса у отдельных крыс, получивших 9 и 18 *мккюри/г* ниобия-95 и погибших в течение первых 16 дней.

что характеризуется резким подъемом кривой. Дозы ниже 3 *мккюри/г* заметно не влияют на продолжительность жизни, однако все же ведут к развитию опухолей.

Состояние животных при массивных дозах (18 и 9 *мккюри/г*) уже в первые два-три дня характеризуется апатией, отказом от пищи, взъерошенностью шерсти, слегка жидким стулом, что быстро ведет к потере веса, особенно у погибающих в первые две недели опыта (рис. 2); пережившие начинают прибавлять в весе (рис. 3). При остальных дозах животные видимо чувствуют себя хорошо и ведут нормально; лишь за несколько дней до смерти появляются указанные апатия, потеря аппетита, взъерошенность шерсти. Прибавление в весе подопытных животных слабее всего выражено, как и следовало ожидать, при максимальных дозах (18 и 9 *мккюри/г*), однако при меньших дозах наблюдается обратная зависимость: наибольшую прибавку дают крысы, получившие по 6,3 *мккюри/г*, затем 4,5; 2,25 и, наконец наименьшую — получившие по 1,125 *мккюри/г* (рис. 3).

Кровь. В крови наименьшая испытанная доза вызывает быстрое увеличение числа эритроцитов до 128% от исходного (рис. 4). В дальнейшем наблюдаются колебания, причем число эритроцитов остается

вплоть до 50-й недели опыта выше исходного. Количество лейкоцитов после начального, не слишком выраженного, падения возвращается к норме и даже превышает ее, колеблясь между 90 и 150% исходного. На рисунках показаны также отклонения от общего хода гематологических

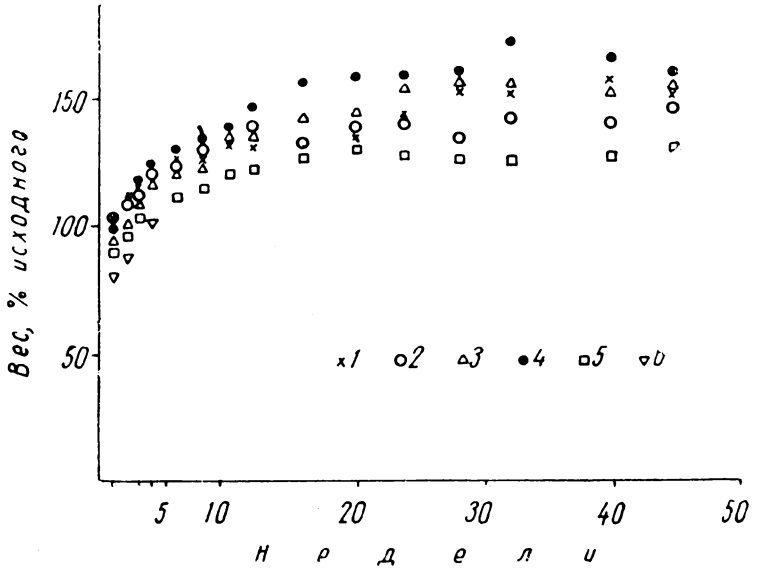


Рис. 3. Изменение веса крыс, затравленных ниобием.
Дозы: *1* — 1,125; *2* — 2,25; *3* — 4,5; *4* — 6,3; *5* — 9,0; *6* — 18,0 *мккюри/г*.

кривых. Так, у крысы № 4 к десятой неделе число лейкоцитов подскочило до 246%, причем наблюдался сдвиг влево формулы крови и относительное увеличение числа нейтрофилов, что, по-видимому, связано с интер-

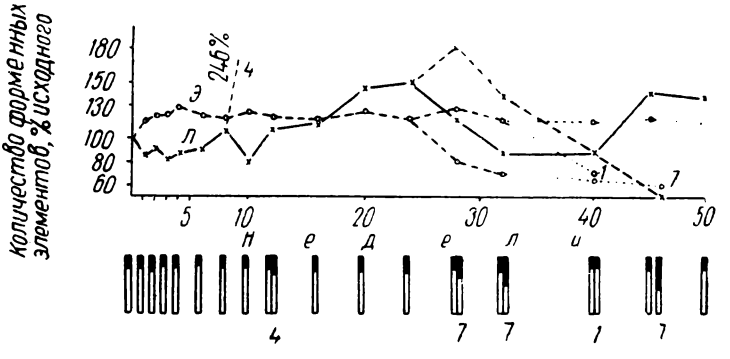


Рис. 4. Изменение количества эритроцитов *Э*, лейкоцитов *Л* и отношения числа нейтрофилов (*затушеванная часть столбика*) к лимфоцитам (*незатушеванная часть столбика*) у крыс, затравленных 1,125 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса. (*Цифрами* обозначены номера отдельных крыс, показатели крови которых резко отступали от общих средних).

куррентной инфекцией, не приведшей, однако, к гибели. У крысы № 7, начиная с 24-й недели, наблюдалось прогрессивное падение количества эритроцитов; число лейкоцитов сперва дает небольшой подскок, а затем

также падает до 50% исходного с относительным преобладанием нейтрофилов (50% нейтрофилов и 50% лимфоцитов) при сдвиге вправо. Падение числа эритроцитов за восемь недель до смерти наблюдалось и у крысы № 1, погибшей на 40-й неделе, причем количество лейкоцитов

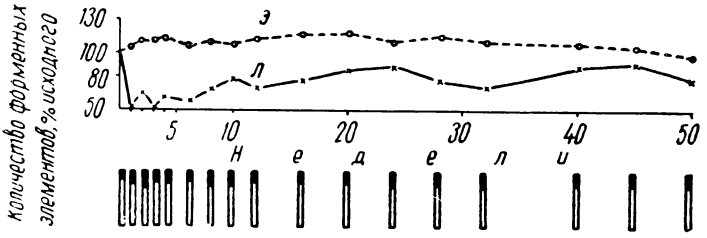


Рис. 5. Изменение количества форменных элементов крови у крыс, затравленных 2,25 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса. (На рис. 5—9 обозначения те же, что и на рис. 4).

у нее оставалось в пределах нормы. У крысы № 44, погибшей на 68-й неделе опыта, в последние дни развился эритроцитоз (эритроцитов до 175% исходного количества), а число лейкоцитов с 10 тыс. упало до 2350 (нейтрофилов 44, лимфоцитов 46 и моноцитов 10%).

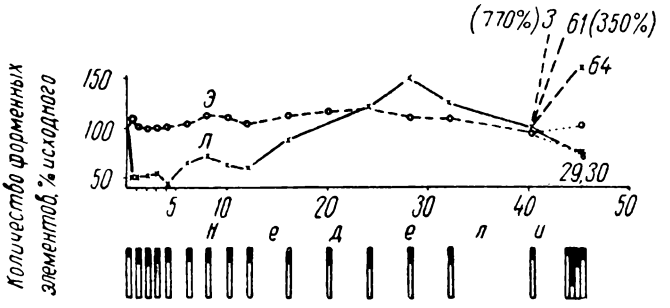


Рис. 6. Изменение количества форменных элементов крови у крыс, затравленных 4,5 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса.

Доза в 2,25 *мккюри/г* дает меньший подъем числа эритроцитов; количество их длительно остается слегка выше исходного уровня. Количество лейкоцитов вначале падает более резко (до 60% исходного), но затем восстанавливается, хотя и не достигает исходной величины (рис. 5).

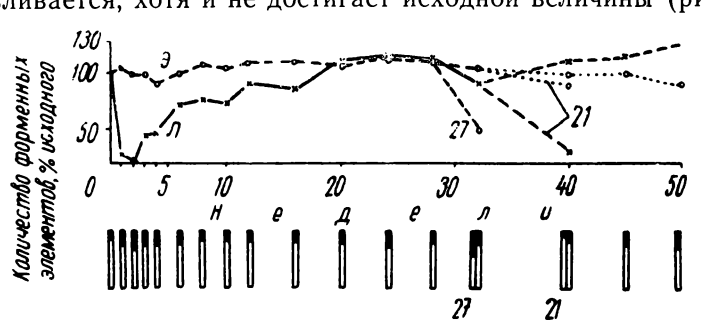


Рис. 7. Изменение количества форменных элементов крови у крыс, затравленных 6,3 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса.

При дозе 4,5 *мккюри/г* начальный подскок числа эритроцитов наблюдается уже к четвертому дню, к седьмому эритроциты снова падают до исходного значения. Затем вплоть до 32-й недели количество их колеблется в пределах 100—120%, а потом падает ниже исходного, в особенности у крыс № 3 и 61. Число лейкоцитов вначале резко падает до 45%

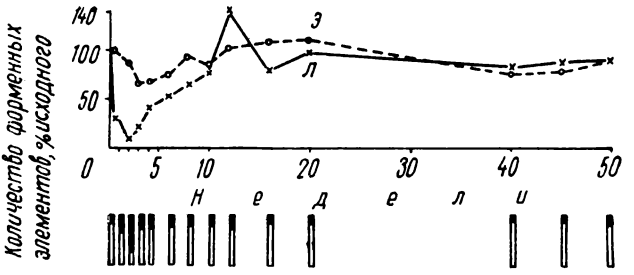


Рис. 8. Изменение количества форменных элементов крови у крыс, затравленных 9 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса.

исходного, а потом у выживших крыс не только возвращается к норме, но и значительно превышает ее (до 150% к 28-й неделе), затем у части крыс (№ 29 и 30) продолжает снижаться, у других же резко повышается (рис. 6, крысы № 3, 61 и 64). В формуле крови наблюдается прогрессирующее к 24-й неделе относительное уменьшение числа лимфоцитов.

Доза 6,3 *мккюри/г* после небольшого начального подскока вызывает непродолжительное падение числа эритроцитов до пятой недели, после чего количество их колеблется около исходной величины. Число лейкоцитов резко падает в течение первой недели до 25% исходного, но затем возвращается постепенно к норме. Резкое падение числа эритроцитов (до 50%) наблюдалось к 32-й неделе у крысы № 27, у которой к этому времени развилась аденома шейных желез. Хотя количество лейкоцитов и осталось примерно в норме, однако, в формуле крови наблюдалось резкое относительное падение числа лимфоцитов (рис. 7). К 40-й неделе при слабо выраженной анемии у крысы № 21, у которой развилась аденофиброма подмышечных желез, наблюдалось резкое падение количества лейкоцитов (до 30% исходного).

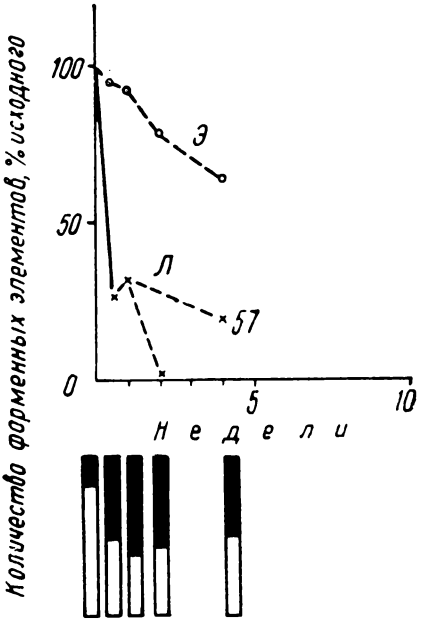


Рис. 9. Изменение количества форменных элементов крови у крыс, затравленных 18 *мккюри* ниобия-95 на 1 *г* веса.

Дозы 9 и 18 *мккюри/г* вызывают стремительное падение числа эритроцитов и лейкоцитов. Все же у переживших крыс при дозе 9 *мккюри/г* наблюдается довольно быстрое восстановление белой и красной крови. В формуле крови очень ярко при

этих дозах выступает сильное относительное уменьшение числа лимфоцитов (рис. 8 и 9).

Опухоли. У девяти крыс из 56 подопытных развились аденомы или фиброаденомы лимфатических желез различной локализации (см. таблицу). При этом, у 15 крыс при дозах 9 и 18 *мккюри/г*, ведущих к острой и подострой гибели животных, опухоли не успевают развиваться, и если не учитывать этих крыс, то процент опухолей при остальных дозах с 16 возрастет до 22.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вышеизложенный материал, хотя и включает ограниченное количество подопытных животных, все-таки свидетельствует о следующих весьма интересных фактах. Прежде всего, как мы уже указали, лишь значительные дозы ниобия-95 (выше 6 *мккюри/г*) резко сокращают продолжительность жизни крыс: ЛД 50/30 в четыре раза превышает таковую

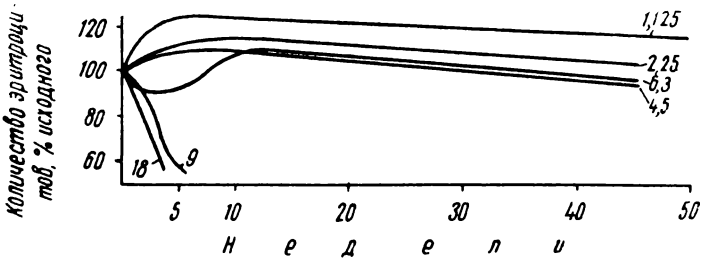


Рис. 10. Сравнение эффективности разных доз (1,125; 2,25; 6,3; 4,5; 9 и 18 *мккюри/г*) ниобия-95 в изменении числа эритроцитов.

для стронция-90. При дозах, лежащих ниже 6 *мккюри,* наблюдается резкое снижение токсичности. Объяснение этому надо искать прежде всего в коротком эффективном полупериоде для ниобия: короткий полупериод распада (35 дней) и сравнительно быстрое выделение из организма. Малая энергия бета-излучения ($E_{макс}=0{,}14$ *Мэв*) объясняет меньшую эффективность ниобия по сравнению с многими другими излучателями.

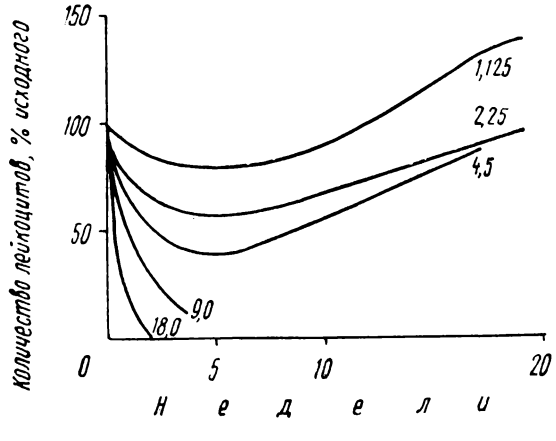


Рис. 11. Сравнение эффективности разных доз (1,125; 2,25; 4,5; 9 и 18 *мккюри/г*) ниобия-95 в изменении числа лейкоцитов.

В крови остроэффективные дозы вызывают резкое падение числа лейкоцитов и эритроцитов с довольно длительным периодом восстановления у выживших животных. Поражение кроветворных органов при более низких дозах быстро компенсируется, и мы наблюдаем в периферической крови колебания числа эритроцитов и лейкоцитов в пределах нормы. Наиболее низкие дозы, исследованные нами (2,25 и 1,125 *мккюри/г*), вызывают даже повышение

сверх нормы числа форменных элементов, что мы рассматриваем как выражение раздражения гемопоэтических центров, как реакцию их на слабое поражение, дающее возможность регенераторным процессам превалировать над поражением. В общем, чем выше доза инкорпорированного ниобия-95, тем яснее выступает поражение крови (рис. 10 и 11) и все сильнее преобладает разрушение над регенераторными процессами.

Здесь интересно подчеркнуть очень раннее и резкое развитие анемии у крыс, получивших 9 и 18 *мккюри/г* излучателя. Как видно из рис. 8 и 9, уже ко второй неделе количество эритроцитов при этих дозах доходит до 80% исходного. Даже принимая ошибку подсчета эритроцитов за 10%, это вполне достоверное уменьшение их в столь короткий срок трудно объяснить лишь подавлением продуктивной способности эритропоэтической ткани ввиду большой (выше 100 дней) продолжительности жизни и высокой радиорезистентности зрелых эритроцитов в периферической крови. Объяснить установленный факт следует, по-видимому, повышенным фагоцитозом каким-то образом измененных эритроцитов ретикулоэндотелиальными клетками, а также возможным повышенным гемолизом их.

Существенный интерес представляет следующая специфика в действии ниобия-95. Ввиду равномерного распределения в организме, в отличие от иттрия, стронция и других, накапливающихся преимущественно в костной ткани, ниобий дает равномерное облучение всего организма, тем более, что он обладает жестким гамма-излучением в 0,76 *Мэв*.

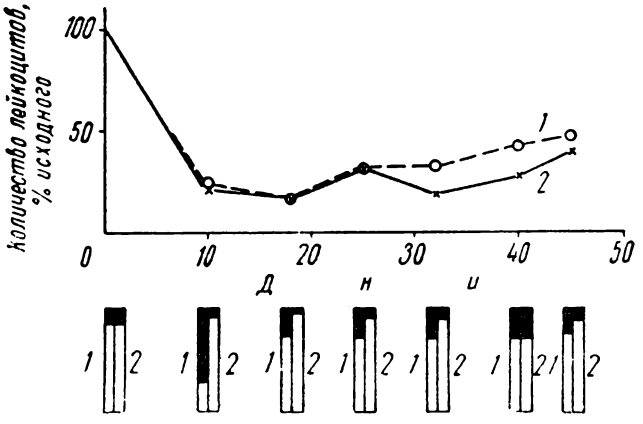


Рис. 12. Сравнение эффективности ниобия-95 *1* и стронция-89 *2* в отношении лимфоидной и миэлоидной ткани (обозначения те же, что и на рис. 4).

Вследствие этого он ведет к относительно большему снижению числа лимфоцитов в периферической крови, поражая высокорадиочувствительную лимфоидную ткань. Показательно сравнение отношения нейтрофилов и лимфоцитов крови при воздействии стронция-90 и ниобия-95 (рис. 12). Как видно из рисунка, ниобий вызывает значительное увеличение отношения нейтрофилы/лимфоциты, в то время как стронций, наоборот, снижение. Для сравнения мы избрали дозы стронция в 1,32 *мккюри/г*, вызывающие аналогичный с 9 *мккюри/г* ниобия ход кривых общего числа лейкоцитов. Как бы подтверждением выраженного воздействия ниобия-95 на лимфоидную ткань служит развитие аденом и фиброаденом у подопытных крыс. В отличие от этого, например, при инкорпорации не-

разделенного раствора осколков урана [2] развиваются исключительно остеосаркомы.

ВЫВОДЫ

1. ЛД 50/30 ниобия-95 для крыс равна 8,5 *мккюри* на 1 *г* веса тела.
2. Ввиду короткого эффективного полупериода резко выступает граница между остроэффективными (выше 6 *мккюри/г*) и вызывающими отдаленные эффекты (ниже 6 *мккюри/г*) дозами ниобия-95.
3. Специфично для ниобия резко выраженное поражение лимфоидной ткани: резкое падение числа лимфоцитов (абсолютное и относительное) и развитие аденом (около 22%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, Г. Н. Балашова, Н. Д. Борисова. Поведение ниобия в животном организме. — Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, 1966, вып. 46.
2. Д. И. Семенов. Исследования по токсикологии неразделенного раствора осколков урана. Ст. в наст. сб.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ
Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ТОКСИКОЛОГИИ НЕРАЗДЕЛЕННОГО РАСТВОРА ОСКОЛКОВ УРАНА

Неразделенный раствор продуктов расщепления ядра урана содержит различные радиоактивные изотопы и значительные концентрации балластных примесей в зависимости от его «возраста» [1]. Сведения по токсикологии этого раствора представляют существенный интерес, так как он является одним из основных источников получения радиоизотопов для технических и научных целей. Настоящие исследования являются продолжением ранее опубликованных [1] по поведению в животном организме «свежего» и «выдержанного» неразделенных растворов осколков урана. Ко времени проведения токсикологических опытов радиоактивность этих растворов составляла около 40 *мккюри* на 1 *мл* «свежего» (возраста около шести месяцев) и 600 *мккюри* на 1 *мл* «выдержанного» (возраста около 2,5 лет) растворов. Таким образом, оба раствора различались как по составу излучателей (короткоживущие отсутствовали в «выдержанном» растворе), так и по концентрации балластных примесей (в «выдержанном» растворе на единицу радиоактивности она была почти в 100 раз выше). В отличие от опытов с отдельными радиоизотопами, здесь приходится считаться с отравляющим действием не только излучателей, но и балластных примесей, а потому контрольные животные получали специально изготовленный искусственный, «глухой» раствор, идентичный по балластному составу радиоактивному, но не содержащий радиоизотопов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В опытах использовано 290 белых лабораторных крыс и 17 беспородных собак. Характеристика подопытного материала и постановка опыта дана в табл. 1. При затравке выдержанным раствором мы ограничились максимальной дозой в 1 *мккюри* на 1 *г* веса тела крысы ввиду того, что более высокие дозы (2 *мккюри/г*) вызывали гибель животных уже в момент инъекции или вскоре после этого из-за высокой концентрации балластных примесей. «Глухой» раствор в количестве, соответствующем 2 *мккюри*, даже при очень медленном (в течение 3—5 *мин*) внутривенном введении во всех случаях также вызывал тетанические спазмы мышц, временную остановку дыхания, а иногда и смерть во время введения. Отравляющее действие более высоких доз радиоактивности удалось проследить на свежем растворе, в котором концентрации балластных примесей ничтожны по сравнению с выдержанным. На собаках прослеживали отравляющее действие лишь свежего раствора.

Изучали общее состояние животных, изменение веса, морфологического состава крови, появление опухолей и продолжительность жизни при разных дозах обоих растворов.

Таблица 1

Характеристика подопытного материала и постановка опыта

Количество животных	Средний вес: *г* — для крыс, *кг* — для собак	Доза раствора, *мккюри/г*	Количество неразбавленного раствора на 1 животное, *мл*	Способ введения
		Крысы		
		Свежий раствор		
10	149±1,60	0,25	0,0010	Внутривенно
8	162±4,20	0,5	0,0019	»
14	156±2,50	1,0	0,0038	»
11	159±2,64	2,0	0,0075	»
11	165±3,82	3,0	0,0113	»
12	152±2,72	4,0	0,015	»
12	163±2,81	8,0	0,03	»
6	162±0,82	16,0	0,06	»
6	156±3,63	2,0	0,0075	Перорально
6	151±5,80	4,0	0,015	»
6	151±5,80	4,0	0,015	»
5	153±6,20	8,0	0,03	»
6	146±1,68	16,0	0,06	»
		Выдержанный раствор		
19	153±5,0	Контроль		
19	165±3,70	0,01	0,0028	Внутривенно
19	167±4,14	0,10	0,028	»
12	225±9,45	0,25	0,095	»
10	226±10,9	0,5	0,19	»
20	167±8,52	1,0	0,28	»
8	284±13,6	0,5	0,235	Перорально
8	284±18,0	1,0	0,47	»
8	264±8,60	2,0	0,88	»
8	260±9,10	4,0	1,72	Интратрахеально при помощи инъекционной иглы, вставленной в трахею
8	294±9,60	0,25	0,12	
8	297±10,1	0,50	0,25	
8	253±8,35	1,0	0,42	
8	265±7,45	2,0	0,88	
		«Глухой» раствор*		
6	156±8,30	—	0,13	Внутривенно
6	182±6,20	—	0,30	»
7	151±7,10	—	0,50	»
		Собаки		
		Свежий раствор		
3	16,6±1,57	0,25	0,10	Внутривенно
4	13,7±1,63	0,5	0,16	»
1	8,0	1,0	0,195	»
3	12,1±0,19	0,25	0,07	Перорально
3	9,9±0,95	2,5	0,60	»
3	9,3±0,18	10,0	2,27	»

* Состав «глухого» раствора, *мг/мл*: нитрата натрия 40, ацетата натрия 67, ледяной уксусной кислоты 37, бихромата натрия 3,6, нитрата железа 0,4, уранилнитрата 1, нитрата плутония 0,08, уксуснокислых солей церия, стронция, лантана, иттрия, ниобия и рутения 0,02.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Внутривенная инъекция искусственно приготовленного раствора балластных примесей («глухого», см. сноску к табл. 1) в дозе менее 0,4—0,5 *мл* на крысу не вызывает очевидных симптомов отравления, и крысы чувствуют себя хорошо. Никаких видимых изменений в поведении крыс не наблюдалось также после внутривенного или перорального введения им радиоактивных растворов обоих возрастов. Лишь к концу первой недели при дозах 3—16 *мккюри* свежего раствора на 1 *г* веса

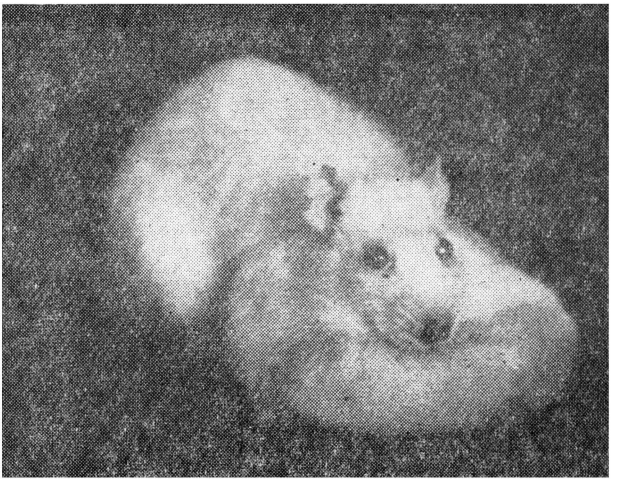


Рис. 1. Лимфосаркома у крысы, получившей 0,01 *мккюри/г* выдержанного неразделенного раствора осколков урана внутривенно. Сфотографирована на 500-й день опыта.

животного наблюдаются отказ от пищи, резкое похудание, взъерошенность шерсти, поносы, и вскоре крысы гибнут (табл. 1 приложения). При более низких дозах (2 *мккюри/г* свежего и 1 *мккюри/г* выдержанного раствора) описанные признаки, за исключением поносов, проявляются за несколько дней до смерти. Крысы, до того хорошо прибавлявшие в весе, теряют аппетит, и их вес в течение недели падает иногда до 50—60% исходного. Еще меньшие дозы (1 *мккюри/г* свежего и 0,5 *мккюри/г* выдержанного растворов), при которых животные гибнут значительно позже (в среднем к 250-му дню), не вызывают столь резкого падения веса перед смертью. При этих дозах, однако, наблюдается массовое развитие опухолей — исключительно остеосарком: у 72% крыс, получивших по 1 *мккюри* свежего раствора, и у 40%, получивших по 0,5 *мккюри* выдержанного раствора излучателей внутривенно на 1 *г* веса тела. Эти опухоли дали метастазы в легких, а иногда и в других органах. Появление остеосарком наблюдается после 200-го дня и скоро, в течение двух-трех недель, ведет к летальному исходу. Смежные дозы дают значительно меньший процент опухолей (см. табл. 1 приложения). Дозы в 0,25 *мккюри/г* свежего и 0,1 *мккюри/г* выдержанного растворов дали всего три опухоли, несмотря на то, что крысы переживали 600-й день опыта. Наконец, наименьшая доза выдержанного раствора (0,01 *мккюри/г*, т. е. доза, обычно применяемая как индикаторная) дала в одном случае из двадцати гигантскую лимфому шеи. Опухоль эта, появившаяся к 450-му дню, быстро развивалась и к 500-му дню достигла колоссальных размеров (рис. 1).

Сопоставление радиотоксичности обоих растворов показывает, что выдержанный раствор примерно в два, а в хронической стадии почти в три раза более эффективен (рис. 2, табл. 2), что объясняется наличием в нем долгоживущих излучателей.

Пероральное введение свежего раствора излучателей значительно (примерно в пять раз) менее эффективно внутривенного ввиду того, что

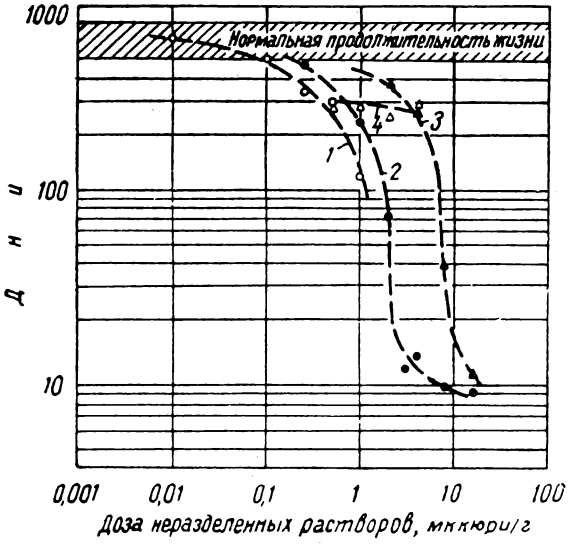


Рис. 2. Зависимость продолжительности жизни крыс от дозы неразделенных растворов осколков урана:

1 — выдержанный раствор внутривенно; *2* — свежий раствор внутривенно; *3* — свежий раствор перорально; *4* — выдержанный раствор перорально.

основная масса его в течение первых же дней выделяется с калом. К этому надо еще добавить уменьшение резорбции излучателей из кишечника при введении токсических доз [1]. С этим обстоятельством приходится считаться, так как вводимые перорально количества свежего раствора осколков содержали от 1/16 до 1/130 указанного в сноске к табл. 1 количества балластных примесей. Еще в большей степени влияние этих примесей проявляется при введении в желудочно-кишечный тракт выдержанного раствора осколков ввиду значительно большей концентрации балластных примесей на единицу радиоактивности. Так, при введении 0,5 *мккюри* выдержанного раствора на 1 *г* крыса получает 1/8 часть, а при максимальной испытанной нами дозе в 4 *мккюри/г* — полностью количества, указанные в сноске к табл. 1. Эти массивные дозы балласта, сильно нарушая всасывание излучателей из кишечника

Таблица 2

ЛД 50 выдержанного и свежего растворов осколков урана, введенных внутривенно, для разных сроков, *мккюри* на 1 *г* веса тела крысы

Раствор	ЛД 50/30	ЛД 50/120	ЛД50/240	ЛД 50/480
Выдержанный . . .	1,6	1,01	0,55	0,15
Свежий	2,3	1,7	1,0	0,25

(в основном, цезия и стронция, которые в обычных условиях всасываются в наибольшей степени), и обусловливают, по-видимому, примерно одинаковую эффективность разных доз выдержанного раствора осколков урана при пероральном введении, что выражается почти горизонтальной кривой смертности крыс от дозы на рис. 2. Несомненно, пора-

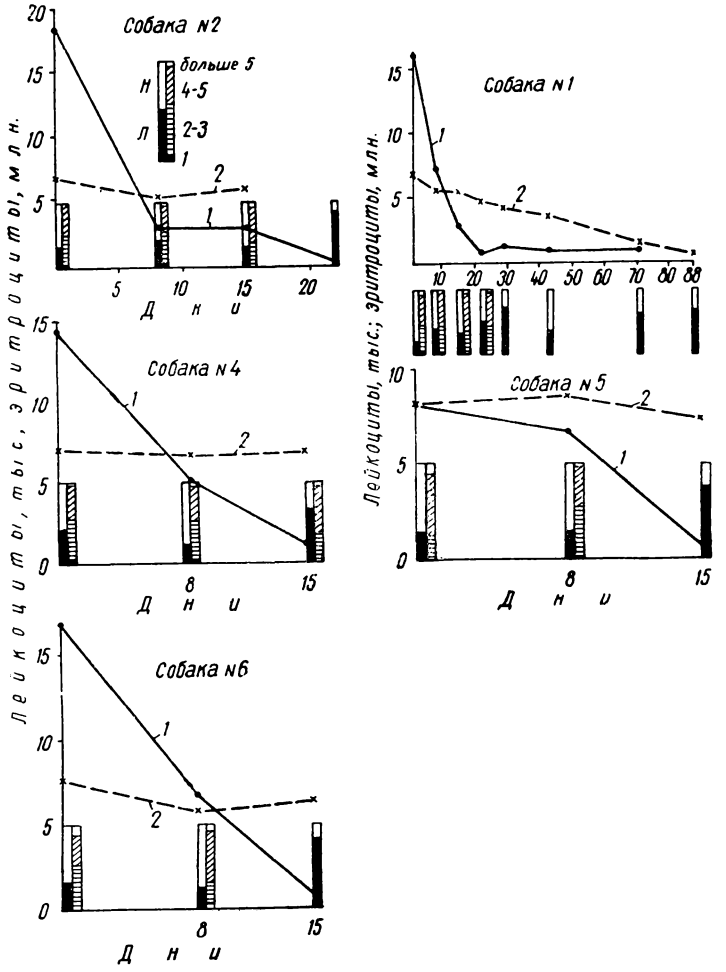


Рис. 3. Изменение числа лейкоцитов *1*, эритроцитов *2*, отношения нейтрофилы *Н*/лимфоциты *Л* и количества сегментов (1, 2—3, 4—5, больше 5) ядер нейтрофилов у собак, получивших внутривенно свежий раствор осколков урана:
собаки № 1 и 2 — 0,25; собаки № 4, 5 и 6 — 0,5 *мккюри/г*.

жение самого желудочно-кишечного тракта играет также известную роль, однако при такой сложной смеси излучателей трудно рассчитать степень участия его в общей картине поражения. Укажем лишь, что примерно в семь-восемь раз меньшее содержание излучателей в организме крысы при пероральном введении, по сравнению с внутривенным, дает лишь в пять раз меньшую смертность. Следует отметить, что при пероральном введении опухоли развились только от дозы в 4 *мккюри* свежего раствора на 1 *г*.

Опыт с внутривенным и пероральным введением свежего раствора излучателей собакам показывает, что они примерно в шесть-семь раз чувствительнее крыс, судя по срокам гибели животных (табл. 1 приложения). При внутривенном введении доз 0,5 и 1,0 *мккюри/г* уже к концу первой недели собаки чувствуют себя плохо, теряют аппетит, сбавляют в

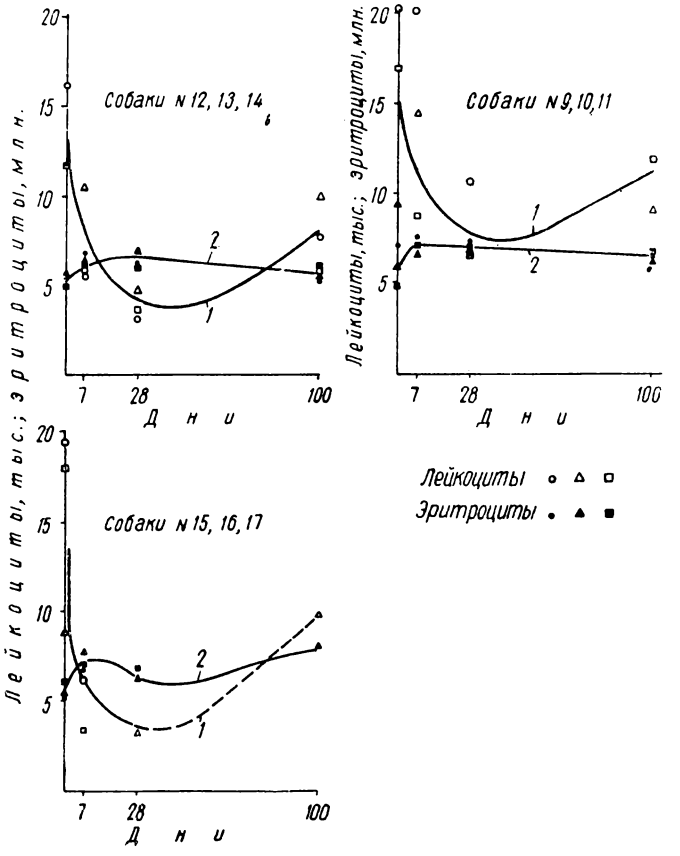


Рис. 4. Изменение числа лейкоцитов *1* и эритроцитов *2* у собак, получивших перорально свежий раствор:
собаки № 9, 10, 11 — 0,25; собаки № 12, 13, 14 — 2,5; собаки № 15, 16, 17 — 10,0 *мккюри/г*.

весе. За два-три дня до смерти появляется пена изо рта, собака лежит, полностью отказывается от пищи, реакции ее сильно замедлены. При пероральном введении 10 *мккюри/г* к концу первой недели появляется понос, переходящий в кровавый. Собака полностью отказывается от пищи, появляется кровавая пена. Лишь одна собака после двухнедельного плохого состояния стала поправляться и прибавлять в весе. За несколько дней до смерти она потеряла аппетит, начался понос без видимой примеси крови, собака погибла при явлениях полной прострации.

Гематологические исследования на крысах и собаках представлены на рис. 3—12 и в табл. 2—7 приложения. Массивные дозы свежего раствора при внутривенном (4—6 *мккюри/г*) и пероральном (16 *мккюри/г*) введении, вызывающие гибель крыс в среднем к 10—12-му дню, приводят к быстрому падению количества лейкоцитов, причем отношение нейтрофилы/лимфоциты почти не меняется. Немногим позже быстро начи-

нает уменьшаться и число эритроцитов. Интересно отметить, что у собак, в отличие от крыс, падение общего числа лейкоцитов идет, в основном, за счет гранулоцитов (рис. 3, 4). Количество ретикулоцитов у собак, получивших высокие дозы свежего раствора излучателей внутривенно (0,25—1,0 *мккюри/г*), быстро падает до нуля. Характерно резкое повышение числа эозинофилов у собак при пероральном введении раствора оскол-

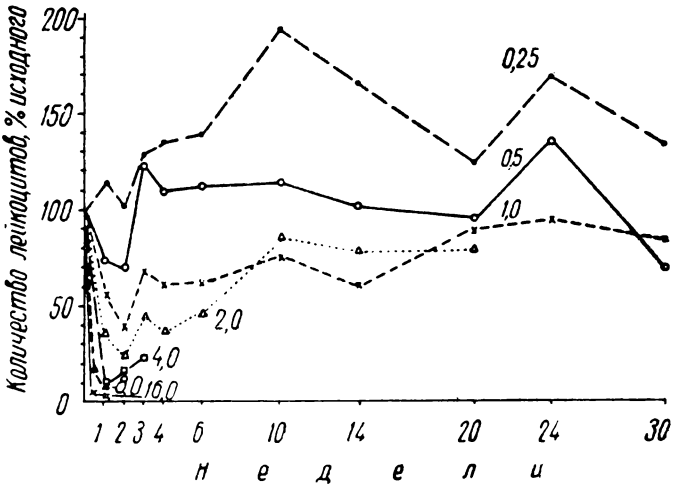


Рис. 5. Изменение числа лейкоцитов у крыс, получивших 0,25—16,0 *мккюри/г* свежего раствора осколков урана внутривенно.

ков (возможно, обусловленное глистной инвазией вследствие поражения слизистой кишечника). Меньшие дозы свежего раствора дают не столь выраженное падение числа лейкоцитов и эритроцитов с последующим довольно быстрым восстановлением картины крови. Малые дозы

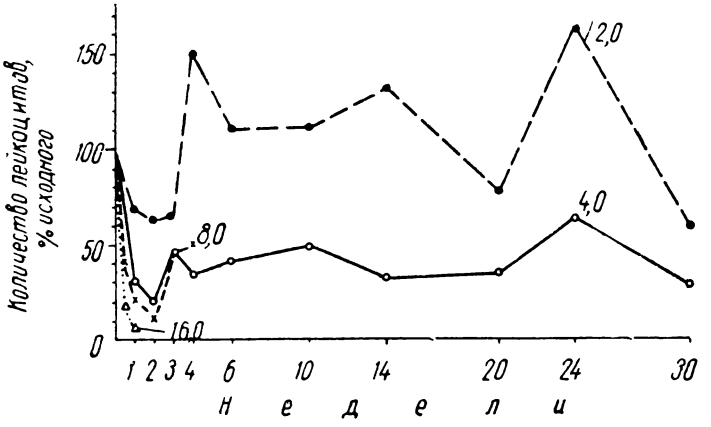


Рис. 6. Изменение числа лейкоцитов у крыс, получивших 2,0—16,0 *мккюри/г* свежего раствора осколков урана перорально.

(0,25—0,5 *мккюри/г*) дают едва заметные сдвиги в картине крови, настолько не характерные, что их скорее можно отнести за счет физиологических колебаний.

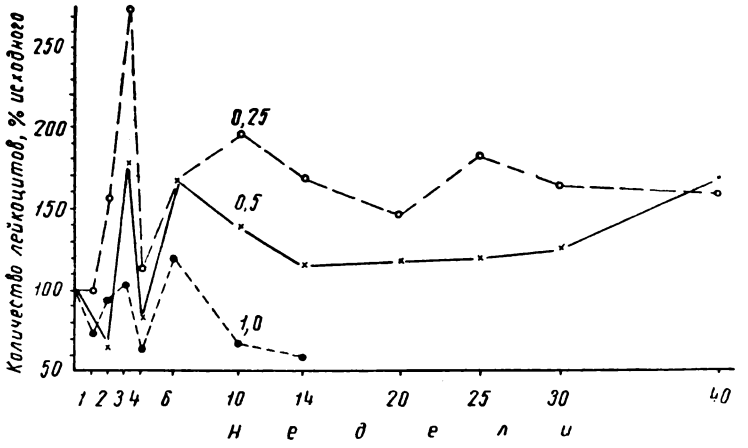


Рис. 7. Изменение числа лейкоцитов у крыс, получивших 0,25—1,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана внутривенно.

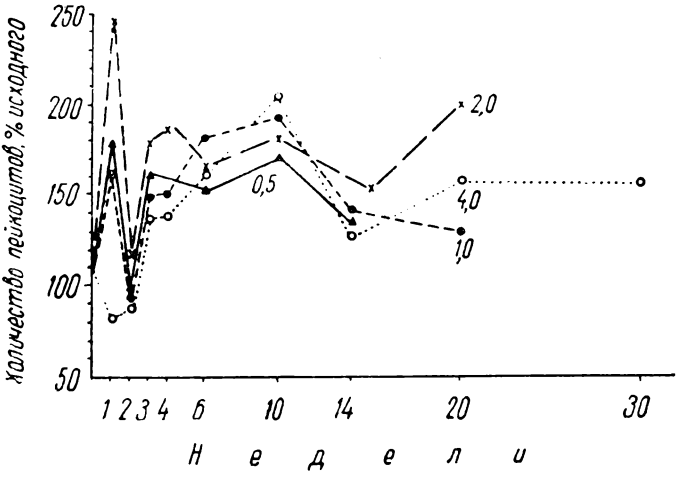


Рис. 8. Изменение числа лейкоцитов у крыс, получивших 0,5—4,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана перорально.

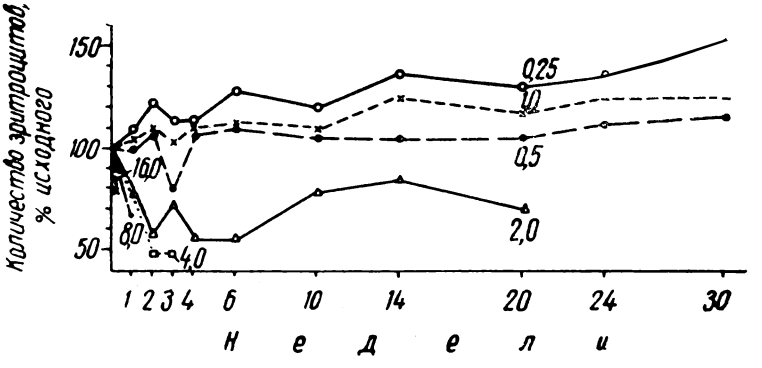


Рис. 9. Изменение числа эритроцитов у крыс, получивших 0,25—16,0 *мккюри/г* свежего раствора осколков урана внутривенно.

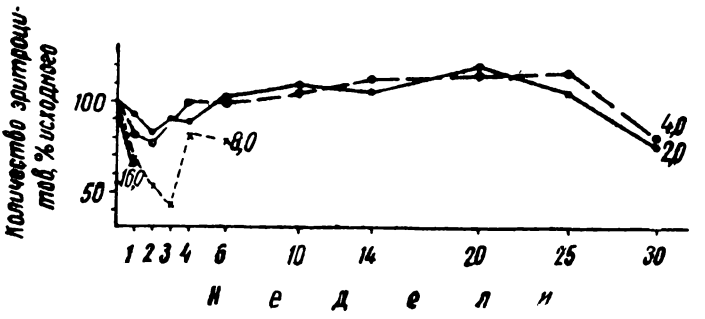


Рис. 10. Изменение числа эритроцитов у крыс, получивших 2,0—16,0 *мккюри* свежего раствора осколков урана перорально.

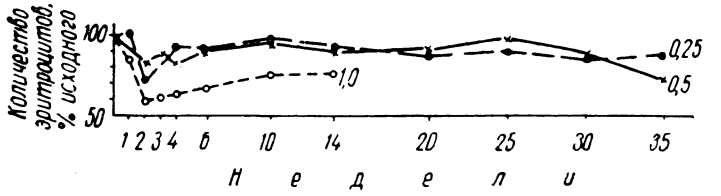


Рис. 11. Изменение числа эритроцитов у крыс, получивших 0,25—1,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана внутривенно.

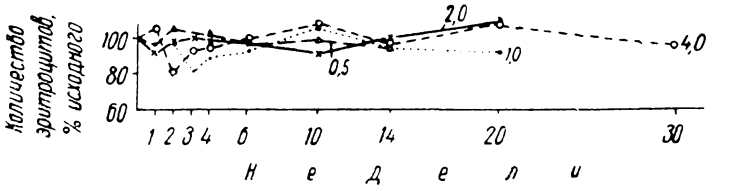


Рис. 12. Изменение числа эритроцитов у крыс, получивших 0,5—4,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана перорально.

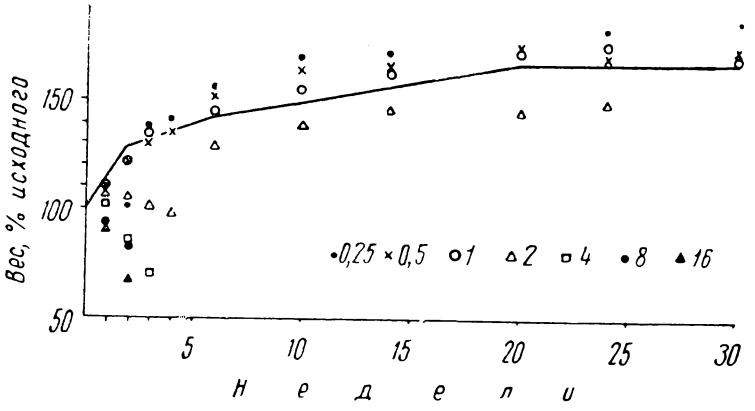


Рис. 13. Изменение веса крыс, получивших внутривенно 0,25—16,0 *мккюри/г* свежего раствора осколков урана. *Сплошная линия* на рис. 13—16 изменение веса контрольных крыс.

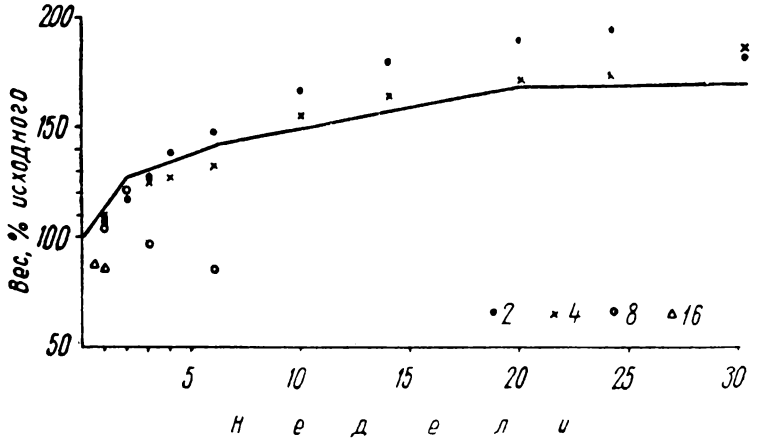


Рис. 14. Изменение веса крыс, получивших перорально 2—16,0 *мккюри/г* свежего раствора осколков урана.

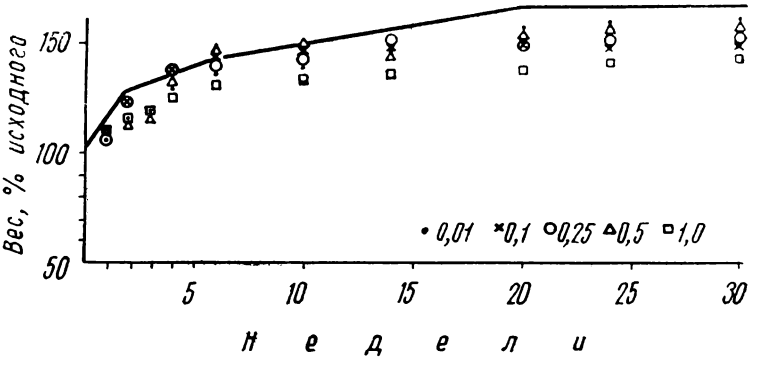


Рис. 15. Изменение веса крыс, получивших внутривенно 0,01—1,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана.

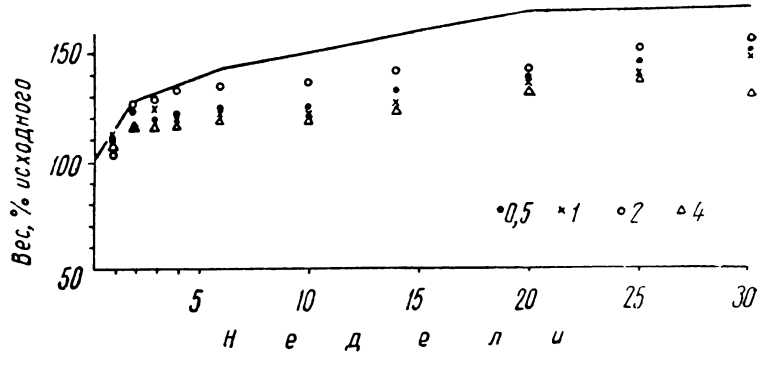


Рис. 16. Изменение веса крыс, получивших перорально 0,5—4,0 *мккюри/г* выдержанного раствора осколков урана.

Кажется небезынтересным то обстоятельство, что в то время как после введения свежего раствора излучателей в дозах 0,25—1 *мккюри/г* внутривенно и 2—4 *мккюри/г* перорально наблюдается прогрессивное нарастание числа эритроцитов (см. табл. 2 и 4 приложения, рис. 14 и 15), после введения любых доз выдержанного раствора (даже 0,01 *мккюри/г*) число их более или менее заметно снижается (см. табл. 3, 5, 6 приложения, рис. 10 и 11).

По-видимому, характерен для выдержанного раствора осколков резкий подскок количества лейкоцитов к концу первой недели при пероральном и на третьей неделе — при внутривенном введении (см. рис. 12 и 13). Более подходящего объяснения, чем влияние балластных примесей, в данном случае мы не можем найти. Об этом говорит и отсутствие подскока числа лейкоцитов после введения свежего раствора (см. рис. 4 и 5), в котором концентрация балластных примесей на единицу радиоактивности в 100 раз меньше.

В некоторых случаях даже при массивных дозах неразделенного раствора излучателей наблюдается более или менее полное восстановление картины крови (см. табл. 2, 4, 7 приложения). Это свидетельствует об огромных регенераторных резервах организма. Однако нормализация картины крови еще не дает гарантии благополучного исхода поражения. Многие животные погибали в стадии, когда картина крови не вызывала никакого опасения.

Вес животных, получивших массивные дозы свежего и выдержанного растворов, падает очень резко (рис. 13—16); меньшие дозы вызывают отставание в прибавлении веса от контрольных животных. Интересно отметить, что при малых дозах свежего раствора наблюдается даже ускоренное прибавление в весе по сравнению с контролем. Во всех же случаях введения выдержанного раствора вес животных явно отстает от нормы. Следует напомнить, что и в отношении эритроцитов действие свежего и выдержанного растворов излучателей оказалось различным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опыты по однократной затравке крыс и собак разными дозами неразделенного раствора осколков урана указывают на неодинаковую токсичность свежего и выдержанного растворов. Последний при внутривенном введении оказался примерно в два-три раза более эффективным в сокращении продолжительности жизни подопытных животных. Такое повышение токсичности по мере «старения» раствора нельзя отнести за счет нарастания концентрации балластных примесей, так как искусственная смесь балластных примесей («глухой» раствор) не вызывала сокращения продолжительности жизни крыс по сравнению с контролем (см. табл. 1 приложения). Ввиду этого единственным приемлемым объяснением кажется наличие в выдержанном растворе долгоживущих излучателей, обусловливающих длительное облучение организма при медленно падающей интенсивности; при свежем растворе интенсивность облучения падает значительно быстрее за счет короткоживущих изотопов.

С иным положением мы встречаемся при пероральном введении растворов. Здесь балластные примеси, не вызывая острой смерти у подопытных животных, играют значительную роль в определении степени поражения организма. Наиболее резко это проявляется в отмеченном выше нарушении резорбционной способности желудочно-кишечного тракта. О том, что в поражении кишечника играет роль не только излучение, говорит уже следующее обстоятельство: искажение кривой зависимости смертности от дозы при пероральном введении получается лишь при выдержанном растворе, содержащем значительно большие

концентрации балластных примесей на единицу радиоактивности. Естественно, что относительная роль излучения в поражении кишечника свежим раствором намного больше. Именно поражением желудочно-кишечного тракта балластными примесями и излучением и следует объяснить тот факт, что при пероральном введении свежего раствора в организме крысы задерживается в семь-восемь раз меньше излучателей, чем при внутривенном введении, а летальные дозы повышаются лишь в четыре-пять раз.

Если указанные выше различия в кривых изменения веса подопытных животных, а также количества эритроцитов при пероральном введении свежего и выдержанного растворов можно в значительной мере объяснить различием в содержании балластных примесей, поражающих кишечник, то такое объяснение для внутривенного введения трудно приемлемо. Тут, по-видимому, надо отдать предпочтение различиям в интенсивности облучения, а также не столь незначительному содержанию плутония во вводимых количествах выдержанного раствора (см. сноску к табл. 1). Так, при дозах в 1 *мккюри* выдержанного раствора на 1 *г* веса крысы в ее организм поступает около 0,008 *мккюри* плутония-239 на 1 *г* веса, что, согласно имеющимся в лаборатории данным, составляет ЛД 50 в течение 80 дней.

Интересным, но пока что трудно объяснимым является тот факт, что у крыс при падении общего числа лейкоцитов под влиянием неразделенных растворов не меняется соотношение между лимфо- и гранулоцитами, в то время как у собак гранулоциты поражаются значительно больше, чем лимфоциты. Попытка объяснить это различиями в формуле крови животных (лимфоцитарная — у крыс и гранулоцитарная — у собак) не вскрывает самой сути вопроса.

В вызывании остеосарком наиболее действенными оказались дозы в 1 *мккюри* свежего и 0,5 *мккюри* выдержанного раствора на 1 *г* веса животного при внутривенном введении (см. табл. 1 приложения). Разница в эффективности обоих растворов, проверенная тестом таблицы сопряженности признаков с поправкой на дискретность [2], статистически не значима (P больше 0,5). Максимальный опухолевый эффект этих доз, по-видимому, объясняется тем, что они являются максимальными из доз, вызывающих гибель животных в среднем позже 200-го дня опыта — срока, лишь после которого развиваются радиационные опухоли. Развитие исключительно остеосарком (за исключением одной лимфосаркомы при минимальной испытанной дозе раствора в 0,01 *мккюри* на 1 *г* веса крысы) объясняется, по-видимому, преимущественно костной локализацией излучателей, содержащихся в неразделенных растворах осколков урана.

ВЫВОДЫ

1. Токсичность выдержанного раствора продуктов расщепления ядра урана при внутривенном введении крысам (ЛД 50/30=1,6, ЛД 50/480= =0,15 *мккюри* на 1 *г* веса животного) в два-три раза выше, чем свежего раствора (ЛД 50/30=2,3, ЛД 50/480=0,25 *мккюри/г*).

2. Токсичность свежего раствора при пероральном введении крысам в четыре-пять раз меньше (ЛД 50/30 около 8 *мккюри/г*), чем при внутривенном. Выдержанный раствор при пероральном введении крысам примерно на порядок величины менее токсичен, чем при внутривенном, однако токсичность его не растет пропорционально дозе вследствие резкого снижения резорбции, вызванного поражением кишечника балластными примесями.

3. Максимальные дозы свежего раствора излучателей при внутри-

венном (3—16 *мккюри/г*) и пероральном (16 *мккюри/г*) введении вызывают резкое падение числа лейкоцитов и веса животного и ведут к гибели в течение 10—12 дней. Меньшие дозы вызывают менее резкие изменения веса и картины крови.

4. Характерно, что видимое восстановление картины крови еще не говорит о благополучном исходе поражения.

5. При малых и средних дозах свежего раствора наблюдается постепенное нарастание числа эритроцитов в периферической крови крыс, в то время как даже незначительные дозы выдержанного раствора (0,01 *мккюри/г* и больше) ведут к медленному, но явному падению их количества. Та же закономерность наблюдается и в отношении веса животных.

6. Влияние балластных примесей, присутствующих в неразделенном растворе осколков урана, не ограничивается поражением резорбционной функции желудочно-кишечного тракта, а играет, по-видимому, существенную роль в различном ходе кривой веса, а также эритроцитов при введении свежего и выдержанного растворов.

7. Развитие остеосарком у крыс, затравленных неразделенным раствором осколков урана, начиналось после 200-го дня опыта и продолжалось до 500-го дня. Наибольший процент остеосарком вызвали дозы в 1 *мккюри* свежего раствора (72%) и 0,5 *мккюри* выдержанного раствора (40%) на 1 *г* веса тела при внутривенном введении.

8. Чувствительность собак при однократной затравке неразделенным раствором осколков урана примерно на порядок величины больше, чем крыс.

9. У собак значительно сильнее поражается миэлоидная ткань, в то время как у крыс падение числа лейкоцитов не сопровождается изменением отношения гранулоциты/лимфоциты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Поведение в животном организме неразделенного раствора продуктов расщепления урана. — Обмен радиоизотопов в животном организме. Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, 1966, вып. 46.

2. R. A. Fisher, F. Yates. Statistical tables for biological, agricultural and mepical research. Edinburgh, 1948.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Сроки гибели крыс и собак, затравленных неразделенным раствором осколков урана (выделены сроки гибели крыс, у которых развились остеосаркомы)

Способ введения	Доза, *мккюри/г*	Сроки гибели, дни
		Крысы
		Свежий раствор
Внутривенно	0,25	198, 210, 390, 474, 481, 497, 515, 525, 650, 735
»	0,5	**276**, 414, 513, 514, 534, 560, 632, 736
»	1,0	119, 138, **206**, **222**, 222, **237**, **241**, **256**, **260**, **269**, 269, **301**, **305**, **336**
»	2,0	28, 28, 33, 37, 69, 78, 123, 135, 139, 161, 181
»	3,0	7, 10, 10, 11, 12, 12, 12, 12, 12, 12, 12
»	4,0	7, 9, 10, 10, 10, 11, 11, 14, 18, 20, 24, 25
»	8,0	6, 7, 7, 7, 8, 9, 10, 10, 10, 11, 11, 11
»	16,0	7, 8, 8, 8, 9, 9
Перорально	2,0	21, 314, 330, 437, 544, 718
»	4,0	62, **66**, 177, **357**, **447**, 499
»	8,0	21, 27, 32, 51, 53
»	16,0	8, 8, 10, 11, 11, 12
		Выдержанный раствор
Внутривенно	0,01	141, 282, 336, **337**, 384, 544, 589, 602, 610, **644**, 682, 700, 703, 731, 742, 770, 783, 798, 825
»	0,1	106, 207, 253, 318, 363, **376**, 419, **446**, 448, 501, 512, 527, 531, 541, 545, **599**, 630, 661, 692
»	0,25	178, 215, 278, 278, **278**, 324, 392, 452, 454, 437, 525, 563
»	0,5 1,0	150, 229, 263, 284, 290, 301, **301**, **303**, **334**, **486**, 21, 26, 41, 44, 50, 56, 75, 84, 91, 114, 135, 159, 184, 188, 225, 225, **228**, 229, 239, **245**
Перорально	0,5	88, 162, 172, 251, 306, 372, 482, 512
»	1,0	149, 169, 222, 333, 386, 386, 584, 598
»	2,0	58, 183, 255, 362, 370, 374, 377, 388
»	4,0	289, 290, 290, 301, 347, 432, 535, 537
Интратрахеально	0,25	8, 225, 233, 380, 461, 528, 640, 701
»	0,5	61, 198, 245, 333, 356, 407, 438, 477
»	1,0	73, 239, 279, 296, 325, 341, 422, 444
»	2,0	2, 3, 280, 295, 334, 352, 360, 403
		«Глухой» раствор
Внутривенно	—	226, 287, 364, 431, 437, 512, 534, 563, 587 591, 617, 632, 655, 672, 674, 688, 708, 787, **802**
Контроль	—	81, 123, 327, 343, 357, 517, 520, 536, 536, 583, 610, 642, 660, 681, 683, 698, 727, 772, 806
		Собаки
		Свежий раствор
Внутривенно	0,25	22, 88, 378
»	0,5	17, 18, 20, 65
»	1,0	14
Перорально	0,25	—
»	2,5	176, 205, 267
»	10,0	10, 15, 116

Таблица 2

Изменения морфологического состава крови крыс, получивших свежий раствор излучателей внутривенно (среднее от четырех крыс)

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			0,25 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	5823	9 400	0	37	34	2138	7 086	105
1	6530	10 720	46	18	18	2680	7 790	168
2	7310	9 600	13	29	0	2282	6 925	351
3	6833	12 100	0	137	0	2490	9 453	20
4	6850	12 610	0	102	0	2520	9 570	418
6	7775	13 050	0	65	33	2247	10 575	130
10	7275	18 100	0	239	0	5170	12 166	525
14	8310	15 500	0	155	0	5105	10 240	0
20	7870	11 665	0	230	0	4040	7 395	0
24	8225	15 900	44	424	0	5854	9 578	0
30	9225	12 500	0	62	0	2833	9 605	0
			0,5 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7360	12 330	0	200	0	4169	7 826	135
1	7250	9 150	0	10	18	1688	7 376	58
2	7846	6 530	0	19	11	1487	6 820	193
3	5893	15 130	0	137	0	2260	12 409	324
4	7843	13 630	0	0	0	2455	10 928	247
6	8086	13 850	0	177	0	2735	10 850	88
10	7800	14 050	0	675	0	2622	10 630	123
14	7743	12 425	0	110	0	2741	9 555	19
20	7835	11 750	0	325	0	1932	9 493	0
24	8343	16 715	0	850	0	4218	11 647	0
30	8720	8 600	0	128	0	1622	6 850	0
			1,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	6460	12 600	0	238	0	3060	9160	134
1	6753	6 915	0	0	0	1460	5395	60
2	7146	4 765	0	32	0	618	4017	98
3	6686	8 565	0	40	0	2020	6408	97
4	7106	7 765	19	109	0	1310	6180	147
6	7326	7 830	0	166	0	1926	5703	35
10	6500	9 550	0	124	0	2128	7028	270
14	8066	7 580	0	38	0	1680	5830	32
20	7710	11 265	0	296	0	3054	7015	0
24	8146	11 900	0	350	0	3450	8090	0
30	8166	10 500	0	115	0	2675	7710	0
			2,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7580	10 800	12	138	0	2282	8332	36
1	5760	3 865	0	0	0	793	3040	32
2	4366	2 565	0	0	0	212	2308	45
3	5460	4 915	0	0	0	912	3930	73
4	4200	3 950	0	40	0	610	3260	40
6	4180	5 033	0	20	0	660	4325	28
10	5940	9 300	0	140	0	1348	7720	92
14	6420	8 400	0	0	0	1760	6640	0
20	5300	8 500	0	130	0	2885	5485	0
			4,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7136	12 283	0	103	0	1785	10310	85
1	5773	1 400	0	0	0	173	1220	7
2	3450	2 225	0	12	0	417	1768	28
3	3400	3 000	0	30	0	420	2490	60

Таблица 2 (окончание)

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			8,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7250	11 025	0	132	0	2230	8610	80
0,5	6413	2 115	0	4	0	867	1240	4
1	4860	873	0	0	0	57	813	3
			16 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7123	13 385	0	120	22	2120	11 055	66
0,5	5870	833	0	7	0	138	688	0
1	6000	330	—	—	—	—	—	—

Примечание. Эр. — эритроциты, Лейк. — лейкоциты, Лимф. — лимфоциты, Эо. — эозинофилы, ПЭ — псевдоэозинофилы, Баз. — базофилы, П. — палочкоядерные, Мо. — моноциты.

Таблица 3

Изменение морфологического состава крови крыс, получивших на 1 *г* веса по 0,01 и 0,1 *мккюри* выдержанного раствора излучателей внутривенно (среднее от 60 крыс)

Время, месяц после начала опыта	Доза, *мккюри/г*	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
3	Контроль . .	8166 ±267	16 965 ±1153	9	250	79	4058	12 470	158
3	0,01	8232 ±95	15 310 ±872	0	142	3	2432	12 064	323
3	0,1	8042 ±223	12 780 ±862	0	219	6	2200	9415	436
6	Контроль . .	7901 ±178	15 160 ±1005	0	85	0	3610	11 435	30
6	0,01	7987 ±102	13 320 ± 895	0	224	0	2880	10 180	37
6	0,1	7680 ±91	10 370 ±542	0	204	3	2770	7390	3
9	Контроль . .	8505 ±133	16 270 ±846	5	125	0	3840	12 300	0
9	0,01	7695 ±151	13 805 ±682	0	147	0	3243	10 415	0
9	0,1	7554 ±185	12 600 ±422	0	125	0	3010	9465	0
12	Контроль . .	8173 ±203	18 175 ±1242	26	275	0	3565	14 300	8
12	0,01	7557 ±164	13 700 ±666	0	183	0	3390	10 117	10
12	0,1	7160 ±181	15 920 ±841	13	289	0	4240	11 345	33

Таблица 4

Изменение морфологического состава крови крыс, получивших свежий раствор излучателей перорально *

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			2,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	6813	14 200	0	33	0	2680	11 432	54
1	6353	9 765	0	32	0	2236	7 465	32
2	5606	8 915	0	52	0	1590	7 156	117
3	6060	9 233	0	35	0	1148	8 050	0
4	6020	21 225	0	113	0	3670	17 414	28
6	6890	15 725	0	119	0	2434	13 000	172
10	7430	15 875	0	425	0	1645	13 805	0
14	7180	18 800	0	40	0	2815	15 905	40
20	8125	11 250	0	220	0	2317	8 545	168
24	7220	23 250	0	345	0	5600	17 245	60
30	7730	13 025	0	123	0	1607	11 295	0
			4,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7066	19 133	80	80	0	4173	14 760	40
1	5740	8 640	0	0	0	1438	7 125	77
2	5430	5 680	0	8	0	402	5 210	60
3	6236	13 115	0	0	85	3833	8 900	297
4	7103	9 978	0	9	15	1878	8 043	33
6	7106	12 070	73	23	12	1604	10 246	112
10	7420	1 430	0	200	0	3720	10 370	0
14	8005	9 500	0	50	0	2065	7 355	30
20	8165	10 250	0	333	0	2182	7 735	0
24	8310	18 625	0	628	0	7355	14 242	0
30	6500	8 130	0	150	0	1390	6 590	0
			8,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7750	12 130	0	180	67	1733	10 130	20
0,5	7053	5 033	0	46	0	2021	2 790	176
1	5356	2 550	0	12	0	392	2 128	18
2	4090	1 450	0	2	0	220	1 217	11
3	3530	5 500	15	30	13	630	4 780	27
4	6013	6 183	0	37	13	1666	4 400	67
6	6035	18 850	0	230	0	2235	15 905	480
			16 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	8800	12 183	0	18	0	2042	10 100	23
0,5	7413	2 233	0	7	0	835	1 315	76
1	6025	517	0	0	0	50	466	1

* При дозе 2,0 *мккюри/г* — средние данные от четырех крыс. При остальных — средние от трех крыс.

Таблица 5

Изменение морфологического состава крови крыс, получивших выдержанный раствор излучателей внутривенно (среднее от трех крыс)

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			0,25 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	8470	7 800	45	120	0	200	5 550	85
1	8630	7 770	0	83	4	3145	4 445	93
2	6215	12 220	23	177	0	4365	7 560	95
3	7460	22 350	63	233	54	9960	11 795	245
4	7850	8 920	0	130	30	2470	6 180	110
6	7660	13 075	7	200	10	3630	9 120	108
10	8240	15 300	0	245	40	4730	9 735	550
14	7935	13 125	10	300	22	4670	7 930	193
20	7720	11 375	0	165	0	3670	7 380	160
25	7750	14 320	12	510	0	6500	7 285	13
30	7300	12 900	0	75	0	3930	8 875	20
40	7500	12 665	0	275	0	4950	7 440	0
			0,5 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7400	9 016	9	273	0	2340	6 305	89
2	6090	5 865	19	193	0	1595	3 990	68
3	6620	15 950	96	152	32	6640	8 885	145
4	6100	7 420	10	35	63	2430	4 860	22
6	6720	15 100	19	146	22	4455	10 270	188
10	7100	12 420	0	360	20	3620	7 820	600
14	6750	10 340	0	127	22	3400	6 720	71
20	6830	10 680	0	225	0	3445	6 835	175
25	7380	10 785	15	311	0	4750	5 625	84
30	6700	11 375	0	0	0	2070	9 275	30
40	5500	15 400	0	130	0	6800	8 470	0
			1,0 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	8780	8015	19	171	0	2180	5555	90
1	7460	5820	0	15	0	2570	3165	70
2	5100	7530	0	87	0	1790	5470	183
3	5330	8250	10	52	82	2157	5867	82
4	5510	5070	11	25	24	1220	3660	130
6	5830	9525	45	72	0	1275	8000	133
10	6650	5430	0	125	8	1610	3470	217
14	6700	4720	0	105	10	1380	3180	45

Таблица 6

Изменение морфологического состава крови крыс, получивших выдержанный раствор излучателей перорально (среднее от трех крыс)

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			0,5 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7580	11 985	0	230	26	2855	8 660	214
1	7210	21 285	0	88	17	4720	16 300	160
2	7870	11 750	0	250	0	5560	5 800	140
3	7770	19 120	24	185	48	5580	13 125	158
4	7690	18 850	0	330	34	4770	13 425	291
6	7280	18 110	30	143	0	6210	11 500	222
10	7420	20 385	0	326	0	5275	13 940	344
14	7030	15 975	0	295	0	4735	10 415	530
			1 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	8070	11 115	50	175	25	2765	7 930	170
1	7640	18 150	0	212	0	3385	14 350	203
2	7930	10 350	0	138	0	2410	7 750	52
3	6590	16 570	0	360	0	5370	10 430	410
4	7210	16 670	0	30	52	4630	11 875	83
6	7450	20 180	0	395	0	6950	12 400	435
10	8560	21 450	0	410	0	5040	15 180	820
14	7570	15 620	0	325	0	2925	11 500	870
20	7420	14 420	0	235	0	3850	10 125	210
			2 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	7740	9 015	30	334	9	2045	6 470	127
1	7185	22 280	0	363	51	7425	14 380	111
2	7570	10 380	15	362	0	2230	7 685	88
3	7770	16 100	27	385	93	4010	11 415	170
4	7730	16 920	0	350	0	6195	10 050	325
6	7500	14 930	310	170	0	4000	9 700	750
10	7040	16 430	75	195	0	3335	12 200	625
14	7760	13 800	20	300	0	3955	9 155	370
20	7570	17 970	0	270	33	4770	12 865	32
			4 *мккюри* на 1 *г* веса					
0	8340	10 750	0	250	27	2640	7 735	98
1	8770	8 780	31	58	0	2510	6 125	56
2	6720	9 350	27	171	50	2620	6 380	102
3	7750	14 580	24	83	100	4100	10 125	148
4	7880	14 730	0	157	0	4200	10 140	233
6	8040	17 310	0	85	0	5900	11 325	0
10	9050	21 925	0	470	0	5840	15 100	515
14	7900	13 700	0	165	38	4550	8 300	647
20	9020	16 900	0	435	0	5070	10 325	170
30	7970	16 840	25	90	0	6095	10 630	0

Таблица 7

Изменение морфологического состава крови собак, получивших свежий раствор излучателей внутривенно

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Ретикулоциты, %	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			0,25 *мккюри* на 1 *г* веса						
			Собака № 1						
0	6750	1,2	16 100	0	240	160	12 560	3140	0
1	5610	0,5	7 200	0	288	144	4 072	2660	36
2	5530	0,2	2 950	0	147	0	1 857	946	0
3	4740	0,2	850	0	8	4	401	433	4
4	4230	0,0	1 400	0	0	28	336	1036	0
6	3630	0,0	1 050	0	42	42	566	400	0
10	1500	0,0	950	0	0	0	333	617	0
12	680	0,0	—	—	—	—	—	—	—
			Собака № 2						
0	6910	0,7	18 500	0	278	185	12 202	5650	185
1	5400	0,2	3 100	0	217	31	1 657	1164	31
2	6050	0,1	3 100	0	62	0	963	2075	0
3	—	—	400	0	0	0	64	336	0
			Собака № 3						
0	8590	0,8	13 750	0	206	137	5972	7435	0
1	7630	0,4	9 200	0	782	92	5700	2626	0
2	7100	0,5	5 150	0	103	0	2551	2470	26
3	5310	0,1	4 100	0	20	41	839	3200	0
4	5660	0,0	2 600	0	0	0	419	2155	26
6	3960	0,0	3 250	0	16	0	603	2615	16
10	3870	0,1	5 650	0	28	0	932	4690	0
14	6160	0,4	5 000	0	0	0	2375	2625	0
20	6580	0,2	6 000	0	120	30	3570	2280	0
			0,5 *мккюри* на 1 *г* веса						
			Собака № 4						
0	6950	0,3	14 100	0	141	282	8600	5007	70
1	6600	0,7	5 050	0	353	252	3385	1010	50
2	6830	0,2	1 220	0	0	0	403	817	0
			Собака № 5						
0	8170	0,1	8100	0	445	0	5505	2070	60
1	8550	0,1	6700	0	805	0	4220	675	0
2	7310	0,1	754	0	45	0	181	528	0
			Собака № 6						
0	7060	0,1	16 850	0	168	0	10 782	5900	0
1	5750	0,2	6 750	0	135	34	4 825	1756	0
2	6370	0,1	843	0	0	0	151	692	0
			Собака № 7						
0	7340	0,8	8400	0	0	0	2015	6385	0
1	7280	0,3	4000	0	400	40	1860	1700	0
2	7440	0,4	4800	120	576	0	2664	1344	96
3	6770	0,3	3400	0	170	34	1054	2108	34
4	6460	0,1	1400	14	0	0	266	1106	14
6	4070	0,0	1550	0	32	0	728	775	15
9	3650	0,0	1150	0	6	0	345	793	6

Таблица 7 (окончание)

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Ретикулоциты, %	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			1,0 *мккюри* на 1 *г* веса						
			Собака № 8						
0	7690	0,6	8700	0	130	43	5003	3437	87
1	7940	0,1	1650	0	148	0	462	1040	0
2	3680	0,0	400	—	—	—	—	—	—
			10 *мккюри* на 1 *г* веса						
			Собака № 15						
0	5340	—	19 300	0	482	97	13 408	5120	193
1	6800	—	6 150	0	215	92	3 470	1143	1230
			Собака № 16						
0	5360	—	8800	0	1845	0	4980	1845	130
1	7680	—	9850	0	2020	98	5120	1332	1280
4	7520	—	3250	0	97	65	848	2240	0
14	7970	—	9700	0	290	97	7370	1846	97
			Собака № 17						
0	6150	—	18 200	0	0	0	12 550	5650	0
1	7090	—	3 350	0	0	84	1 940	470	856

Таблица 8

Изменение морфологического состава крови собак, получивших свежий раствор излучателей перорально

Длительность облучения, недели	Эр., тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
		0,25 *мккюри* на 1 *г* веса						
		Собака № 9						
0	6830	16 850	0	842	84	10 610	5230	84
1	7140	8 700	0	2040	0	3 350	2740	570
4	6650	6 600	0	625	0	3 235	2740	0
14	6740	11 750	0	822	117	5 335	4700	176
		Собака № 10						
0	5900	9 300	0	46	0	6 940	2314	0
1	6610	14 450	0	940	0	10 475	2385	650
4	6670	6 500	0	520	0	2 630	3220	130
14	6220	9 000	0	2160	0	4 630	2020	180
		Собака № 11						
0	7040	20 100	0	1810	201	13 360	4528	201
1	7540	20 050	0	9120	0	6 620	3510	800
4	7240	10 650	0	960	0	5 750	3940	0
14	6390	11 800	0	2830	0	4 950	3785	235

Таблица 8 (окончание)

Длительность облучения, недели	Эр. тыс.	Лейк.	Баз.	Эо.	П.	ПЭ	Лимф.	Мо.
			2,5 *мккюри* на 1 *г* веса					
			Собака № 12					
0	5430	16 200	81	81	81	12 716	3160	81
1	6730	5 600	0	560	0	3 275	625	140
4	6250	3 150	0	30	0	1 070	2050	0
14	5240	7 550	0	717	38	4 270	2450	75
			Собака № 13					
0	5650	11 700	0	117	0	7953	3630	0
1	6210	10 500	0	578	0	6352	3465	105
4	6860	4 750	0	166	0	3850	663	71
14	5570	9 900	50	792	99	7722	940	297
			Собака № 14					
0	5940	11 650	0	408	0	8735	2332	175
1	6080	5 900	0	383	0	4190	855	472
4	6050	3 650	0	110	0	2300	1204	36
14	5950	5 850	0	497	30	3600	1635	88

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

Вып. 57 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1967

Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко

ОПЫТЫ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОНОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ОРГАНИЗМА РАДИОАКТИВНЫМИ ИЗЛУЧАТЕЛЯМИ

Несмотря на установленную эффективность комплексонов при индикаторных количествах радиоизотопов, проверка снижения их отравляющего действия казалась нам целесообразной ввиду возможного синергитического действия, а также поражения путей выделения, обусловленного прохождением по ним повышенных количеств радиоактивных изотопов.

Представленные результаты ограничиваются изучением эффективности ЭДТА (этилендиаминтетраацетата натрия) и ГМФ (гексаметафосфата кальция) при остром отравлении организма неразделенным раствором осколков урана, иттрием и плутонием, причем учитывался лишь летальный эффект. На иттрии было также проверено, насколько качественное изменение характера распределения по органам при введении весомых его количеств [1] скажется на картине отравления.

МЕТОДИКА

Белым лабораторным крысам инъецировали внутривенно по 4 *мккюри* на 1 *г* веса тела выдержанного (около года) неразделенного раствора осколков урана или иттрия-91, или, наконец, внутрибрюшинно по 1 *мкг* на 1 *г* веса тела плутония-239. Иттрий инъецировали в двух вариантах — без носителя и с добавлением 0,5 *мг* стабильного иттрия на крысу, что, как известно [1], меняет картину его распределения по органам. Через 3 *мин* после излучателей инъецировали однократно комплексообразующие вещества: или 8 *мг* ЭДТА внутривенно, или 20 *мг* ЭДТА внутрибрюшинно, или 8—10 *мг* ГМФ внутривенно. Прослеживали распределение смертности леченых и контрольных крыс во времени. В опытах с иттрием, кроме того, у некоторых погибших крыс определяли содержание радиоактивности в печени, почках и скелете.

Таблица 1

Влияние ЭДТА и весомости иттрия на смертность крыс, отравленных иттрием-91

Группа	Количество крыс	Средний вес, *г*	Смертность (%) к дню:		Средняя продолжительность жизни, дни	*s*
			30-му	120-му		
Иттрий без носителя . . .	16	147	100	100	13	0,15
Весомый иттрий	17	124	100	100	14	0,17
ЭДТА, 20 *мг* внутрибрюшинно	15	123	40	53,3	110—130	1,00

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Иттрий-91 без носителя или с изотопным носителем вызывает 100%-ную гибель животных в течение первого месяца (табл. 1); хорошо совпадают в обоих случаях средняя продолжительность жизни (13 и 14 дней) и наклоны кривых суммарной смертности *s* (0,15 и 0,17). ЭДТА резко снижает процент гибели животных (40% к 30-му и 53% к 120-му дню) и увеличивает среднюю продолжительность жизни до 110—130 дней; наклон кривой гибели крыс при этом значительно изменяется (1,0). Как видно из табл. 2, весомые количества иттрия в значительно большей степени откладываются в печени и в меньшей — в скелете, что соответствует данным опытов с индикаторными количествами радиоактивного иттрия [1]. Одинаковый ход кривых смертности крыс, затравленных иттрием без носителя или с носителем, указывает на то, что характер распределения радиоактивных элементов по органам не является решающим фактором в острой стадии отравления. Под воздействием ЭДТА, как видно из табл. 2, отложение иттрия без носителя в скелете снизилось в два раза.

Таблица 2

Содержание иттрия-91 в органах погибших крыс, % введенного

Группа	День гибели	Печень	Почки	Скелет
Иттрий без носителя .	8	1,7	2,1	35
	8	3,7	2,8	35
Весомый иттрий . . .	5	25,8	1,8	20
ЭДТА, 20 *мг* внутрибрюшинно	9	11,2	1,8	23
	16	1,0	0,2	15,4
	16	1,3	0,1	16,2
	24	0,3	0,1	19,2

Таблица 3

Влияние ЭДТА и ГМФ на смертность крыс, отравленных неразделенным раствором осколков урана

Группа	Количество крыс	Средний вес, *г*	Средняя продолжительность жизни, дни	*s*
Контроль	10	119	11,5	0,067
ЭДТА, 20 *мг* внутрибрюшинно . . .	10	95	20,4 ($P<0,001$)	0,137 ($P=0,05$)
ГМФ, 8 *мг* внутривенно	10	105	20,0 ($P<0,001$)	0,134 ($P<0,05$)

Таблица 4

Влияние ЭДТА и ГМФ на смертность крыс, отравленных плутонием

Группа	Количество крыс	Средний вес, *г*	Средняя продолжительность жизни, дни (доверительный интервал для $P=0,05$)	*s*
Контроль	20	157	38,6	—
ЭДТА, 8 *мг* внутривенно	20	157	49,6*	—
Контроль	20	155	33,0 (23,7—46,3)	0,17
ГМФ, 10 *мг* внутривенно	19	159	31,0 (24,6—39,0)	0,20

* Средняя продолжительность жизни 17 крыс; остальные три крысы жили более 300 дней.

При отравлении неразделенным раствором осколков урана (табл. 3) ЭДТА и ГМФ оказались одинаково эффективными, статистически достоверно (P меньше 0,001) увеличивающими вдвое продолжительность жизни крыс. По данным токсикологических опытов [2], это соответствует

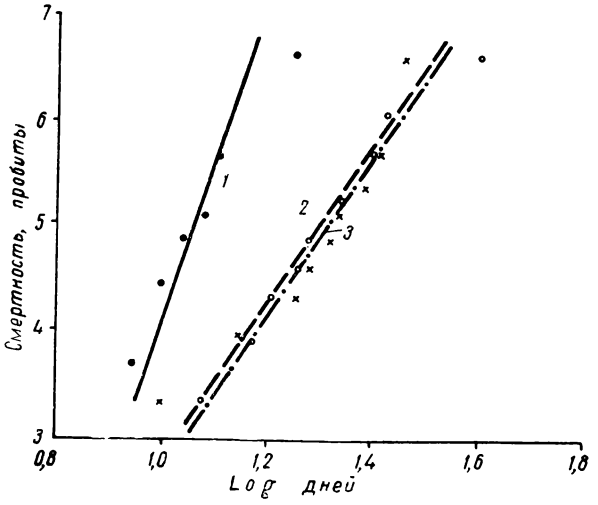


Рис. 1. Распределение смертности во времени у крыс, отравленных внутривенным введением неразделенного раствора осколков урана.
1 — контроль; *2* — ЭДТА; *3* — ГМФ.

снижению содержания неразделенного раствора осколков урана в организме с 4 до 2 *мккюри* на 1 *г* веса. Наклон кривых гибели животных, получивших ЭДТА и ГМФ, примерно одинаков и статистически достоверно (P меньше 0,05) отличается от наклона кривой гибели контроль-

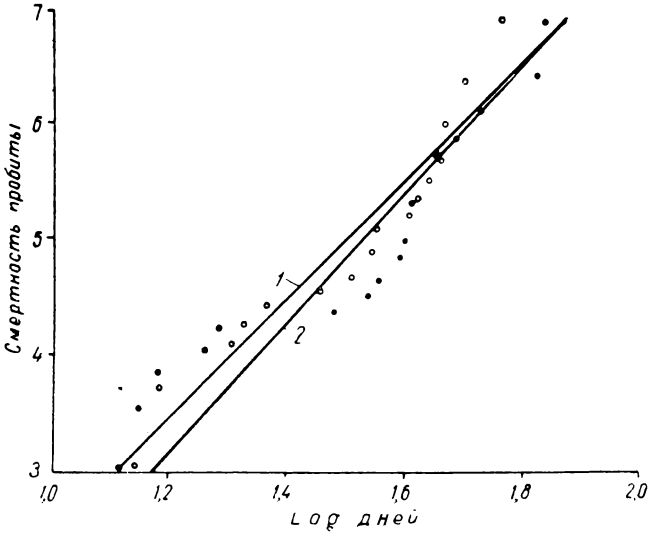


Рис. 2. Распределение смертности во времени у крыс, отравленных внутрибрюшинным введением плутония-239.
1 — контроль; *2* — ГМФ.

ных животных (рис. 1). Меньшее влияние ЭДТА на выживаемость крыс, отравленных неразделенным раствором осколков урана, по сравнению с крысами, отравленными иттрием, вполне закономерно: в составе этого раствора содержится около 60% церия-144, в отношении которого ЭДТА, как известно [3], значительно менее эффективен, чем в отношении иттрия, а также около 15% радиостронция, на выделение которого ЭДТА вообще не оказывает воздействия.

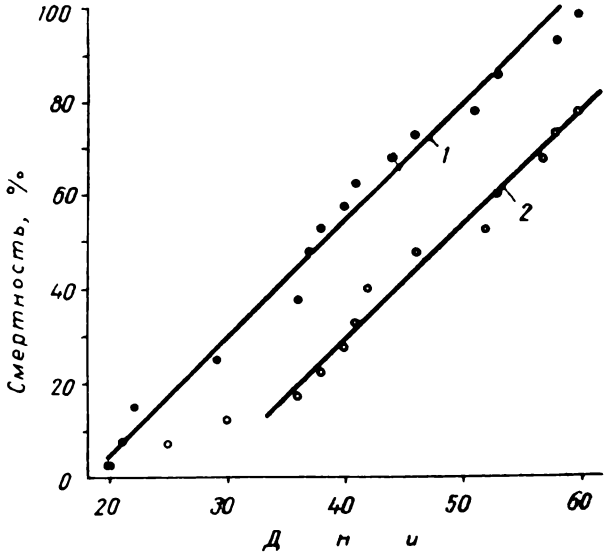


Рис. 3. Распределение смертности во времени у крыс, отравленных внутрибрюшинным введением плутония-239.
1 — контроль; *2* — ЭДТА.

В двух опытах с плутонием, поставленных в разное время, 79 крысам инъецировали внутрибрюшинно по 0,063 *мккюри* цитрата плутония на 1 *г* веса тела, т. е. остроэффективную дозу [4]. Половине из них дополнительно (через 2—3 *мин*) инъецировали по 8 *мг* натрий-ЭДТА или по 10 *мг* кальций-ГМФ внутривенно (табл. 4, рис. 2 и 3). Средняя продолжительность жизни контрольных крыс несколько различна в обоих опытах (33 и 38,6 дня), но лежит в пределах доверительных интервалов. ГМФ не оказал влияния на распределение смертности во времени, тогда как ЭДТА заметно увеличил продолжительность жизни крыс, причем три из них погибли лишь позже 300-го дня опыта; они не вошли в расчет средней величины (49,6 дня), так как резко повысили бы среднюю продолжительность жизни леченых крыс. Параллельность кривых вымирания животных во времени в обеих группах (см. рис. 3) свидетельствует о том, что ЭДТА снижает смертность крыс лишь за счет выведения из организма части плутония. Неэффективность ГМФ при отравлении организма плутонием несколько неожиданна, ввиду положительных результатов выведения его при помощи ГМФ [4]. Возможно, что отрицательный результат обусловлен тем, что ГМФ, помимо ускорения выделения плутония из организма, повышает его отложение в мягких тканях [4].

Положительные результаты, полученные с комплексообразующими веществами, объясняются, таким образом, выведением из организма значительной доли инкорпорированного излучателя. То обстоятельство, что уменьшению содержания радиоактивности в организме под воздейст-

вием испытанных препаратов хорошо соответствует степень снижения смертности, свидетельствует об отсутствии синергитического действия комплексообразующего вещества и дозы излучения, образуемой излучателем; об этом же говорит и параллельный ход кривых смертности в опытах с плутонием. В остальных же случаях (иттрий, неразделенный раствор осколков урана) наклон кривых под воздействием комплексообразующих препаратов изменяется, а потому нам кажется, что данный вопрос требует специального исследования.

ВЫВОДЫ

1. Инъекция ЭДТА вскоре после внутривенной затравки иттрием-91 (без носителя или с изотопным носителем) снижает смертность крыс в течение 30 дней со 100 до 40%. Средняя продолжительность жизни при этом возрастает с 13—14 до 110—130 дней.

2. При отравлении неразделенным раствором осколков урана ЭДТА и ГМФ вдвое увеличивают продолжительность жизни.

3. При отравлении плутонием ЭДТА снижает смертность крыс, а ГМФ не оказывает влияния.

4. Сопоставление эффективности ЭДТА в выведении токсических количеств радиоизотопов из организма и в снижении гибели животных указывает на отсутствие токсического влияния комплексона, в частности, поражения почек вследствие повышенного выведения излучателя через них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семечов. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. 1. Механизм действия комплексонов. — Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 4.

2. Д. И. Семенов. Исследование по токсикологии неразделенного раствора осколков урана. Ст. в наст. сб.

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

4. И. П. Трегубенко. Распределение плутония в организме и методы экспериментального воздействия на темп его выделения. (Автореф. канд. дисс.). М., 1955.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 2

Д. И. Семенов, В. Н. Стрельцова, Н. В. Горбатюк, С. Р. Царапкин. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. I. Ежедневное облучение дозами 18, 7 и 4 *р* гамма-лучей 3

Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. II. Восстановление показателей крови и реакция на повторные облучения 25

Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова. Изучение действия длительного слабоинтенсивного облучения на организм млекопитающих. III. Влияние фракционирования дозы на лучевую реакцию 31

С. Р. Царапкин, В. Г. Куликова. Влияние рентгеновского облучения на рост, развитие и плодовитость мышей 43

И. П. Трегубенко, Н. М. Воронина, Э. А. Тарахтий. Противолучевое действие производных окситрифенилметана 49

Д. И. Семенов. Токсикология радиоактивного ниобия 55

Д. И. Семенов. Исследования по токсикологии неразделенного раствора осколков урана 63

Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Опыты по эффективности комплексонов при отравлении оргачизма радиоактивными излучателями 85

Редактор изд-ва *А. В. Афонина.*
Технический редактор *Н. В. Семенова.* Корректор *М. И. Зубринская.*

РИСО УФАН СССР 47/I (13). Свердловск, Первомайская, 91 РИСО УФАН СССР.
НС 20111 Подписано в печать 14/II 1967 г. Формат 70×108 1/16
Печ. л. 5,75. Уч.-изд. л. 7,2. Тираж 1200.
Заказ 569. Цена 50 к.

Типография изд-ва «Уральский рабочий», г. Свердловск, проспект Ленина, 49.

УРАЛЬСКИМ ФИЛИАЛОМ АН СССР ИЗДАНЫ КНИГИ

ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ

1. Вып. 9. **Сборник работ лаборатории биофизики. I.** 1957. 292 стр. Ц. 1 р. 96 к.
2. Вып. 13. **Сборник работ лаборатории биофизики. III.** 1960. 86 стр. Ц. 55 коп.
3. Вып. 22. **Сборник работ лаборатории биофизики. IV.** 1962. 92 стр. Ц. 52 коп.
4. Вып. 30. **Е. А. Тимофеева-Ресовская. Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресноводных водоемов.** 1963. 78 стр. Ц. 45 коп.
5. Вып. 45. **Сб. статей. Проблемы радиационной биогеоценологии.** 1965. 136 стр. Ц. 68 коп.
6. Вып. 46. **Сб. статей. Обмен радиоизотопов в животном организме.** 1966. 158 стр. Ц. 80 коп.

Эти книги можно заказать по адресу:

Свердловск, 49, ул. Первомайская, 91, РИСО УФАН СССР
или
Свердловск, 26, «Академкнига»

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
5	5, 6-я сверху	гемоглобина и каталазы	гемоглобин и каталазу
26	22-я снизу	300 *р*	3000 *р*