МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

СВЕРДЛОВСК • 1974

АКАДЕМИЯ НАУК СССР · УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ВЫП. 89. ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ
РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ

МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

СВЕРДЛОВСК, 1974

УДК 612.015.3:621.85:591.471.3

Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Сб. статей. Свердловск, 1974 (УНЦ АН СССР).

В статьях сборника представлены оригинальные сведения о депонировании радиоактивных металлов в органах, тканях и тканевых компонентах, полученные как в опытах на животных, так и на переживающих органах. Рассмотрены особенности обмена стронция, кальция и других металлов в скелете крыс; обсуждается возможное физико-химическое состояние радиоактивных изотопов в сыворотке крови и моче животных. Рассматривается влияние дозы комплексона и времени введения на его эффективность. Методами математического моделирования проведена оценка максимальной эффективности применяемых хелатов. Обсуждается также возможное влияние на скорость выведения комплексонов ионов железа, цинка и марганца.

Несколько работ посвящено вопросам применения методов пенообразования к изучению физико-химического состояния металлов в жидких средах организма, определения функционального состояния переживающей печени, применения методов случайного поиска для определения параметров математической модели метаболизма радиоизотопов.

Сборник рассчитан на биохимиков, радиобиологов, биофизиков, токсикологов, фармакологов, физиологов.

Ответственные редакторы **П. Ф. Солдатенков, В. С. Безель**

© УНЦ АН СССР, 1974

Н. М. ЛЮБАШЕВСКИЙ, Г. А. МЕНЬШИКОВА, В. Ф. УТКИНА

СООТНОШЕНИЕ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ СКЕЛЕТА КРЫС И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В НИХ СТРОНЦИЯ-85 И ИТТРИЯ-91

Изучение распределения излучателей в костной ткани необходимо для разработки методов защиты от радиоактивных осколков деления и выведения их из организма, практического определения баланса радиоизотопов в эксперименте, оценки функционального состояния скелета в клинической практике. Имеются литературные данные о динамике веса костей скелета и удельном вкладе их в сорбцию отдельных радионуклидов [1—3], о количестве костного мозга у разных животных [4]. В отдельных работах [5—9] обращается внимание на концентрацию излучателей в кости, в костном мозге и хряще. Однако сведений о распределении остеотропных радиоизлучателей в названных тканях скелета животных и человека нет. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

1. Определить весовые соотношения костей и скелетных тканей (костной, хрящевой и костно-мозговой).

2. Изучить количественное распределение стронция-85, иттрия-91 в костях и тканях скелета и сравнить его с распределением кальция-45, иттрия-91 в присутствии изотопного носителя, цезия-137 и фосфора-32.

Материал и методика

Опыты проводились на крысах-самцах четырехмесячного возраста линии «Вистар» стадного разведения со средним весом 254±7 *г*. Была принята следующая схема опыта. Выделяли скелет, очищали его от мягких тканей и определяли вес различных костей, количество костной ткани, костного мозга в скелете и хрящевой ткани, а также распределение радиоактивных элементов в костях и тканях скелета.

Очищали скелет механически. Тушки крыс автоклавировали, чтобы облегчить отделение скелета от мягких тканей. Режим автоклавирования, достаточный для отделения мягких тканей, не приводил к заметному размягчению хрящевой и костной тканей или изменению их веса и не влиял на содержание излучателя в них. Таким режимом оказалась обработка в автоклаве при давлении в 2 *атм* в течение 10 *мин*. Выделяли кости скелета, брали костный мозг из диафиза бедренной и большеберцовой кости, хрящ рукоятки грудины и реберный. Все кости взвешивали и озоляли при 400—500° С. Готовили навески по 50 *мг*. Счет проводили на установках ПСТ-100 «Волна». Вели пересчет на каждый костный орган, на костную, мозговую и хрящевую ткани организма. Количество костной ткани в составе скелета определяли по разнице в степени озоления собственно кости, хряща и костного мозга.

Изменения соотношений частей скелета до и после озоления могут быть записаны системой уравнений

$$СК = К + МТ,$$
$$СК' = К' + МТ',$$

где СК и СК′ — вес скелета до и после озоления, К и К′ — вес костной ткани до и после озоления, МТ и МТ′ — вес мягких тканей (костный мозг и хрящ) до и после озоления.

Учитывая, что $К = \lambda_к \cdot К'$, $МТ = \lambda_{мт} \cdot М'$, где $\lambda_к$ и $\lambda_{мт}$ — коэффициент озоления костей и мягких тканей соответственно, получаем

$$К = \frac{\lambda_к (СК' \cdot \lambda_{мт} - СК)}{\lambda_{мт} - \lambda_к}. \quad (3)$$

Для определения коэффициентов озоления костной и мягкой тканей пробы кортикальной кости бедра и навески мышц озоляли в тех же условиях, что и скелет.

Количество костного мозга определяли с помощью радиометки. Для этого использовали меченый по радиоактивному железу гемоглобин или раствор радиоактивного железа. Гемоглобин отлагается преимущественно в органах, богатых ретикулоэндотелием [10, 11], в том числе в костном мозгу, железо — в костном мозгу и печени [12]. Радиоактивный гемоглобин получали, вводя по 200 *мккюри* железа-59 на крысу. Через двое суток животных забивали, эритроциты повторно декантировали в физиологическом растворе, супернатант отсасывали и гемолизировали эритроциты последовательным добавлением небольших порций дистиллированной воды. Полученный гемолизат служил рабочим препаратом гемоглобина — железа-59. Растворы радиогемоглобина и радиожелеза вводили внутривенно в v.dorsalis penis. Крыс забивали через 3 *ч* после введения. Пробы костного мозга, кортикальной кости и хряща анализировали на радиожелезо. По весу всей костной ткани и удельной активности кости оценивали накопление радиожелеза костной тканью скелета.

Для предварительных расчетов радиоактивность костного мозга получали как разность между активностью всего скелета и костной ткани. Используя удельную активность костного мозга, определяли его вес. Вес хряща высчитывали по разнице между весом скелета и весом кости и костного мозга, затем эти предварительные данные использовали для уточнения расчетов следующим образом. Численное значение активности хряща в целом скелете суммировали с активностью костной ткани. Разность между активностью всего скелета и этой суммой давала активность костного мозга. Затем получали вес костного мозга и хряща. По этой же методике определяли вес хряща, собственно кости и костного мозга в бедре, большеберцовой кости и позвоночнике.

Для оценки распределения радиоактивных элементов в костях и тканях скелета вводили внутривенно рабочий раствор радиоизотопов по 4 *мккюри* на крысу в объеме 0,25 *мл*. В каждой группе — по 5—9 крыс. Часть животных забивали через 30 *мин* после введения излучателя, а другие содержались в обменных клетках 48 *ч*, после чего их забивали. Радиоактивность проб кортикальной ткани бедра и большеберцовой кости, проб костного мозга из диафизов этих костей и хряща из ребер и рукоятки грудины считали репрезентативными для всего скелета. Данные по процентному содержанию костного мозга взяты из предыдущей серии опытов. Вес костной ткани определяли у каждого животного, вес хряща — из разницы между весом всего скелета и весом костного мозга и костной ткани. Накопление излучателей выражали в процентах от введенного количества в кости и ткани, а также в процентах на 1 *г* сырого веса. Полученные данные подвергались статистической обработке.

Таблица 1

Вес костей и костной ткани в скелете крыс

Наименование кости	Кости			Костная ткань		
	г	% от веса скелета	% от веса крысы	г	% от веса скелета	% от веса крысы
Бедренная	0,611±0,024	4,46	0,24	0,447±0,011	3,26	0,17
Большая берцовая + малая берцовая	0,493±0,024	3,60	0,19	0,36±0,012	2,63	0,14
Кости стопы	0,679±0,021	4,97	0,27	0,546±0,032	3,99	0,22
Плечевая	0,544±0,020	3,98	0,21	0,405±0,007	2,96	0,16
Лучевая + локтевая	0,328±0,009	2,40	0,13	0,297±0,003	2,17	0,12
Кости кисти	0,161±0,032	1,18	0,06	0,136±0,008	0,99	0,05
Позвоночник	3,125±0,133	22,80	1,26	1,692±0,078	12,34	0,67
Хвост	1,684±0,079	12,27	0,66	1,020±0,051	7,44	0,40
Грудина	0,179±0,033	1,30	0,07	0,077±0,007	0,56	0,03
Ребра	0,579±0,016	4,23	0,23	0,466±0,022	3,40	0,18
Череп	1,803±0,074	13,10	0,71	1,277±0,053	9,32	0,50
Нижняя челюсть	0,513±0,019	3,75	0,20	0,469±0,013	3,42	0,19
Лопатки	0,292±0,014	2,13	0,12	0,225±0,015	1,64	0,09
Тазовые	0,918±0,031	6,70	0,36	0,637±0,034	4,64	0,25
Резцы	0,385±0,016	2,81	0,15	0,375±0,020	2,74	0,15
Коренные зубы	0,148±0,002	1,08	0,06	0,153±0,008	1,12	0,06

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлен вес отдельных костей скелета и количество костной ткани в них. У крыс со средним весом 253,7 *г* и весом скелета 13,7 *г* (5,41% от веса тела) позвоночник составляет 22,8% общего веса скелета, хвост — 12,27%, череп — 11,3%. Наибольшее количество костной ткани в позвоночнике — 12,34% от общего веса скелета, в черепе — 9,32% и в хвосте — 7,44%. Другие кости значительно меньше по размерам и содержат в себе меньше костной ткани.

В табл. 2 приведены данные по количеству костного мозга в скелете крыс со средним весом 232 *г*. Вес костного мозга, определенный при помощи меченого гемоглобина и радиоактивного железа, статистически не различается. Количество костного мозга колеблется от 0,8 до 1,95% от веса тела и 16,1—37,5% от веса скелета. Соотношение других тканей скелета крыс представлено в табл. 3

В табл. 4 приведены данные по распределению иттрия-91 и стронция-85 в отдельных костях скелета и в пробах тканей.

Таблица 2

Костный мозг в скелете крыс

Радиоактивный агент	Вес крыс, *г*	Вес скелета, *г*	Костный мозг		
			г	% от веса тела	% от веса скелета
Fe^{59} — гемоглобин	205	10,01	2,28	1,20	22,8
Fe^{59} — гемоглобин	180	10,33	1,76	0,98	17,1
Fe^{59} — гемоглобин	254	13,87	4,96	1,95	35,7
Fe^{59} — гемоглобин	228	11,39	1,83	0,81	16,1
$Fe^{59}Cl_3$	280	15,10	3,16	1,13	20,90
$Fe^{59}Cl_3$	236	12,82	4,12	1,75	32,10
$Fe^{59}Cl_3$	241	12,18	3,47	1,44	28,40
В среднем	232±12,28	12,24±0,70	3,08±0,46	1,32±0,16	24,73±2,84

Таблица 3

Соотношение тканей скелета крыс

Вес крысы, *г*	Вес скелета, *г*	Костный мозг			Костная ткань			Хрящ		
		г	% к весу скелета	% к весу тела	*г*	% к весу скелета	% к весу тела	*г*	% к весу скелета	% к весу тела
279,3	16,79	3,70	22,01	1,32	11,29	67,24	4,05	1,81	10,75	0,65
273,8	13,87	3,62	26,10	1,32	9,27	66,82	3,38	0,98	7,08	0,36
195,3	12,12	2,55	21,31	1,32	8,34	68,79	4,27	1,20	9,90	0,61
186,0	11,23	2,47	21,90	1,32	8,07	71,83	4,33	0,70	6,27	0,38
204,3	13,45	2,70	20,10	1,32	9,87	73,39	4,82	0,87	6,51	0,42
235,6	14,92	3,12	20,89	1,32	9,67	64,83	4,10	2,13	14,28	0,90
241,2	13,72	3,19	23,25	1,32	9,26	67,48	3,84	1,27	9,27	0,53
230,4	13,62	3,05	22,37	1,32	9,02	66,19	3,92	1,56	11,44	0,68
223,0	11,09	2,95	26,58	1,32	6,77	60,98	3,03	1,38	12,43	0,62
232,0	12,61	3,07	24,30	1,32	8,18	64,91	3,53	1,36	10,79	0,58
216,0	11,31	2,85	25,20	1,32	7,11	62,86	3,29	1,35	11,94	0,62
241,0	13,85	3,49	22,95	1,32	8,72	62,95	3,62	1,65	14,10	0,68
230,0±7,60	13,22±0,48	3,06±0,11	23,08±0,60	1,32	8,80±0,35	66,52±1,06	3,85±0,14	1,35±0,11	10,39±0,96	0,58±0,05

Через 30 *мин* после введения больше всего стронция-85 накапливается в позвоночнике (11,55±0,21%), в черепе — в 2 раза меньше, еще меньше в остальных органах. Через 48 *ч* такое отложение радионуклида в основном сохраняется.

Наиболее значительная концентрация радиоизотопа наблюдается через 30 *мин* в хрящевой ткани — 6,83±0,83% на 1 *г* сырого веса, затем в ребрах и грудине (5,63±±0,41 и 5,31±0,32%, соответственно). Наименьшая концентрация стронция-85 в костном мозгу (1,05±0,31%), коренных зубах (1,21±0,15%), резцах (1,81±0,18%).

Через 48 *ч* количество радионуклида в хряще снижается в два раза (3,34±0,54%). Содержание в костном мозгу уменьшается более чем в 10 раз, возрастает концентрация в резцах, лопатках. В ребрах, грудине и в концах костей сохраняется высокая концентрация. В среднем изменения концентрации радиоизотопа в костях не могут быть названы значительными.

Концентрация иттрия-91 (см. табл. 4) также различается значительно. Наиболее высокая концентрация через 30 *мин* после введения — в эпифизарно - метафизарных концах трубчатых костей, ребрах, лопатках (от 4,44±0,65% до 3,09±±0,66%); низкая — в костном мозгу и коренных зубах. Через 48 *ч* высокая концентрация в резцах, ребрах, позвоночни-

Таблица 4

Накопление и распределение иттрия-91 и стронция-85 в отдельных костях скелета

Наименование кости	% от введенного количества							
	на орган				на 1 *г* сырого веса			
	Y^{91}		Sr^{85}		Y^{91}		Sr^{85}	
	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*
Бедренная	1,20±0,06	2,82±0,05	2,16±0,13	2,84±0,17	2,31±0,23	4,65±0,60	3,31±0,19	4,56±0,28
Большая берцовая и малая берцовая	1,10±0,05	2,22±0,06	1,58±0,05	2,21±0,05	2,68±0,71	4,80±0,30	3,27±0,16	3,76±0,69
Кости стопы	0,77±0,02	1,46±0,06	1,33±0,13	1,02±0,09	1,25±0,09	2,34±0,08	1,87±0,14	1,34±0,14
Плечевая	1,24±0,06	2,57±0,02	1,82±0,45	2,58±0,17	2,52±0,42	4,70±0,21	3,75±0,24	4,74±0,39
Лучевая + локтевая	0,61±0,01	1,23±0,02	1,13±0,12	1,38±0,11	2,10±0,61	3,80±0,28	3,45±0,14	3,50±0,44
Кости кисти	0,30±0,02	0,38±0,04	0,58±0,05	0,27±0,02	1,59±0,34	2,72±0,11	3,25±0,27	1,47±0,14
Позвоночник	6,40±0,32	12,96±0,53	11,60±0,21	15,80±0,97	2,34±0,53	4,78±0,18	3,85±0,44	3,97±0,37
Хвост	2,45±0,22	6,62±0,70	3,19±0,51	3,42±0,15	1,67±0,17	3,29±0,18	2,40±0,52	2,11±0,23
Грудина	0,44±0,03	0,90±0,02	0,79±0,05	0,85±0,04	2,63±0,61	4,42±0,22	5,31±0,32	5,57±0,62
Ребра	1,55±0,07	2,96±0,10	3,61±0,27	3,20±0,16	3,39±0,13	4,87±0,21	5,63±0,41	5,44±0,42
Череп	2,93±0,15	6,23±0,15	5,70±0,10	6,65±0,58	1,69±0,27	3,41±0,22	2,85±0,36	3,38±0,40
Нижняя челюсть	1,01±0,01	2,01∓0,06	2,27±0,16	2,33±0,19	2,31±0,13	3,92±0,21	4,05±0,37	4,11±0,50
Лопатки	0,79±0,07	1,50±0,04	1,42±0,15	1,98±0,18	3,09±0,66	4,39±0,26	4,74±0,79	6,59±1,10
Тазовые	1,85±0,02	4,03±0,07	3,18±0,27	4,13±0,21	2,44±0,34	4,47±0,23	3,32±0,31	4,02±0,44
Резцы	0,65±0,02	2,24±0,12	0,68±0,10	2,60±0,36	1,87±0,32	5,42±0,35	1,81±0,18	7,02±0,81
Коренные зубы	0,11±0,002	0,33±0,03	0,13±0,06	0,21±0,01	0,70±0,01	2,16±0,19	1,21±0,15	1,46±0,14
Хрящ	—	—	—	—	1,82±0,54	0,86±0,06	6,83±0,83	3,34±0,54
Костный мозг	—	—	—	—	0,31±0,19	1,23±0,26	1,05±0,31	0,08±0,02
Концы костей бедра	—	—	—	—	3,28±0,14	—	4,15±0,28	5,25±0,71
Кортикальная кость бедра	—	—	—	—	2,01±0,39	—	2,49±0,11	3,46±0,46
Концы большой и малой берцовой	—	—	—	—	4,44±0,65	—	4,30±0,15	5,94±0,65
Кортикальная кость большой и малой берцовой	—	—	—	—	1,64±0,27	—	2,78±0,28	3,09±0,42

Таблица 4 (окончание)

Наименование кости	% от накопленного в скелете							
	на орган				на 1 *г* сырого веса			
	Y^{91}		Sr^{85}		Y^{91}		Sr^{85}	
	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*
Бедренная	4,64±0,18	5,08±0,04	3,97±0,32	4,80±0,82	8,94±0,37	8,34±0,39	7,18±0,56	7,98±0,43
Большая берцовая и малая берцовая	4,27±0,22	3,99±0,11	3,47±0,17	3,99±0,14	10,4±1,02	8,62±0,53	6,91±0,45	6,89±0,68
Кости стопы	2,97±0,12	2,32±0,12	2,90±0,21	1,81±0,13	4,84±0,22	4,20±0,18	4,06±0,34	2,31±0,16
Плечевая	4,80±0,16	4,60±0,10	4,38±0,27	4,60±0,10	9,69±0,42	8,41±0,42	8,15±0,40	8,07±0,62
Лучевая + локтевая	2,35±0,14	2,22±0,06	2,47±0,21	2,43±0,15	8,11±0,74	6,83±0,38	7,52±0,19	6,82±0,55
Кости кисти	1,15±0,06	7,43±0,07	1,29±0,13	0,48±0,05	6,15±0,40	4,88±0,19	7,19±0,83	2,59±0,13
Позвоночник	2,51±0,12	23,3±0,88	25,3±0,22	28,1±0,78	0,92±0,07	8,61±0,32	7,54±0,38	7,52±0,60
Хвост	0,95±0,08	11,8±1,95	6,92±0,99	6,12±0,85	0,65±0,03	5,91±0,31	5,41±0,88	3,76±0,12
Грудина	1,69±0,08	1,62±0,05	1,73±0,05	1,50±0,06	10,1±0,53	7,93±0,44	11,2±0,84	9,37±0,76
Ребра	5,98±0,19	5,32±0,16	7,86±0,39	5,68±0,27	13,1±0,54	8,76±0,38	12,4±0,56	9,88±0,54
Череп	1,13±0,06	11,2±0,29	11,4±0,73	11,7±0,77	0,66±0,05	6,12±0,39	6,88±0,43	6,63±0,43
Нижняя челюсть	3,92±0,19	3,61±0,12	4,99±0,45	4,10±0,19	9,00±0,71	7,03±0,37	8,88±0,88	7,89±0,64
Лопатки	3,04±0,21	2,70±0,08	3,39±0,33	3,48±0,20	11,9±0,46	9,20±0,64	10,5±1,44	11,9±1,42
Тазовые	7,12±0,31	7,26±0,21	6,95±0,47	7,29±0,12	9,45±0,20	8,04±0,40	7,10±0,36	7,34±0,52
Резцы	2,52±0,15	4,03±0,23	1,48±0,51	4,62±0,58	7,20±0,30	9,72±0,64	3,95±0,31	12,1±1,36
Коренные зубы	0,42±0,03	0,62±0,06	0,35±0,06	0,36±0,18	2,72±0,11	3,90±0,34	2,61±0,21	2,56±0,15
Хрящ	—	—	—	—	7,10±0,72	0,89±0,05	14,9±1,53	5,89±0,71
Костный мозг	—	—	—	—	11,9±0,71	1,26±0,26	1,70±0,32	3,84±0,64
Концы костей бедра	—	—	—	—	12,7±0,56	—	8,91±0,19	9,87±0,96
Кортикальная кость бедра	—	—	—	—	7,82±0,61	—	5,38±0,16	6,42±0,49
Концы большой и малой берцовой	—	—	—	—	17,3±1,16	—	9,39±0,41	11,0±1,02
Кортикальная кость большой и малой берцовой	—	—	—	—	6,33±0,41	—	6,03±0,46	5,84±0,60

Таблица 5

Распределение стронция-85, кальция-45, иттрия-91 невесомого и с изотопным носителем, фосфора-32, цезия-137 в тканях скелета, % от накопленного в скелете

Радиоизотоп	Костная ткань		Костный мозг		Хрящевая ткань	
	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*	30 *мин*	48 *ч*
Стронций-85	75,0±2,1	78,0±2,2	5,4±0,9	13,1±2,3	21,6±2,4	8,9±0,9
Кальций-45	83,9±2,0	94,9±4,6	3,8±0,2	2,3±0,2	12,3±0,9	2,8±0,8
Иттрий-91 (невесомый)	55,7±7,4	95,4±0,8	35,9±6,2	3,5±0,8	8,4±1,7	1,2±0,1
Иттрий-91 (весомый)	24,6±3,3	39,9±2,8	67,5±2,3	57,0±2,1	7,9±0,8	3,1±0,2
Фосфор-32	54,4±7,1	49,4±3,8	33,2±1,0	40,5±0,9	12,4±1,1	10,1±0,8
Цезий-137	18,2±2,2	11,0±0,9	66,5±2,1	76,6±2,6	15,3±1,6	12,4±1,0

ке, трубчатых костях; в три раза она возрастает в коренных зубах, а в хряще, наоборот, уменьшается в два раза и значительно возрастает в костном мозгу.

Таким образом, наиболее значительное количество обоих радиоизотопов накапливается в позвоночнике и черепе, выделяющихся своей массой среди других скелетных органов. Наблюдается много общего в поведении остеотропных элементов, хотя есть и заметные различия. Так, стронций-85 накапливается в начальные сроки хрящом более интенсивно, чем костями, иттрий-91 в хряще накапливается умеренно. Через 48 *ч* содержание обоих излучателей в хряще снижается в 2 раза. Костный мозг накапливает Sr^{85} в начальные сроки несколько более интенсивно, чем иттрий. Через 48 *ч* концентрация иттрия в костном мозгу заметно повышается, а стронция — значительно снижается. В коренных зубах концентрация иттрия к 48 *ч* возрастает в большей степени, чем концентрация стронция. В резцах концентрация обоих изотопов существенно повышается, что может быть связано с постоянным ростом их у грызунов. Через 30 *мин* в среднем по костям наблюдается несколько более высокая концентрация стронция, чем радиоиттрия. Через 48 *ч* их концентрации уравниваются.

В табл. 5 представлено распределение остеотропных катионов стронция-85, кальция-45, иттрия-91 (невесомого), тропного к ретикулоэндотелиальной системе коллоидного иттрия-91 с изотопным носителем в количестве 5 *мкгмолей*, катиона цезия-137, локализующегося интрацеллюлярно, и аниона фосфора-32 в тканях скелета. Показано, что через 30 *мин* после введения изотопов проявляются характерные черты их распределения в тканях скелета. В костной ткани кумулируется больше всего радиокальция, меньше — стронция, фосфора, иттрия (невесомого), еще меньше — иттрия с изотопным носителем и цезия. Через 48 *ч* резко увеличивается накопление в костной ткани невесомого иттрия, заметно повышается содержание стронция, кальция, иттрия с изотопным носителем и снижается относительное содержание фосфора и цезия.

Такое перераспределение можно связать с происходящим в этот промежуток времени вымыванием Sr, Ca и V из мягких тканей, в том числе из костного мозга и хряща, и фиксацией его в кости. Особенно резко выражено это перемещение у иттрия-91 невесомого. Перемещение фосфора незначительно. Цезий сосредотачивается главным образом в костном мозге, и концентрация его в этой ткани скелета даже увеличивается. В хрящевой ткани через 48 *ч* наблюдается относительное снижение количества всех изученных изотопов.

При разработке методики для определения тканевого состава были сделаны допущения, которые могут стать источником незначительной ошибки и поэтому должны быть обсуждены.

1. Считали, что кортикальная кость озоляется так же, как и другие участки костной ткани, и на этом основании коэффициент озоления выводился из данных, полученных по пробе компактной кости бедра. Известно [13], что содержание [12] золы в компакте несколько выше, чем в губчатой ткани (разница в несколько процентов). Коэффициент озоления мягких тканей скелета, к которым причислены как хрящ, так и костный мозг, определялся по озолению мышц. Экспериментально установили, что коэффициент озоления хряща составляет 20% от коэффициента озоления мягких тканей и различных участков костного мозга. Тем не менее, поскольку коэффициент озоления мягких тканей составляет 2300% коэффициента озоления кости, разница в коэффициентах озоления мягких тканей и различных участков костной ткани внутри групп может считаться несущественной по сравнению с различиями между группами.

2. Пробы костного мозга и хряща достаточно репрезентативно представляют накопление радиоизотопов во всем скелете. Показано, что пробы костного мозга, взятые из диафизов трубчатых костей передних и задних конечностей, по накоплению Cs^{137} или Ca^{45} не отличаются, что может служить основанием для экстраполяции значений радиоактивности, полученных для костного мозга бедра, на весь костный мозг организма. Распределение в разных участках хрящевой ткани не изучали из-за технических затруднений в количественном определении излучателей в эпифизарных и суставных хрящах у крыс. Относительно костной ткани известно, что концентрация радиоизотопов в зонах роста может превышать таковую в компактных костях в десятки раз и, следовательно, полученные на основании таких расчетов данные занижены. При сравнительном расчете активности бедра, проведенном указанным методом и путем анализа всего бедра, ошибка не превышала 30%, что дает возможность оценить удельный вклад зон повышенного обмена в общее аккумулирование радиоизотопов костью.

3. По нашим данным, единица веса костного мозга, кости и хряща при введении гемоглобин-Fe^{59} накапливает соответственно 100; 0,08; 0,04%, а при введении $Fe^{59}Cl_3$ 100; 0,08; 0%, т. е. можно использовать оба вещества.

Возможен, по-видимому, подбор других, более специфических метящих различные ткани скелета агентов. Цезий-137 отвергнут нами, так как он накапливается в мягких тканях и костном мозгу в близких концентрациях, поэтому его применение может дать представление лишь о суммарном их содержании. Измерение количества костного мозга методом микроскопического счета отмытых клеточных элементов более трудоемко.

В данной работе подтверждено принятое в радиобиологической литературе [2, 14, 15] и обоснованное в работе [1] мнение, что вес бедра составляет 20-ю часть веса скелета и накопление в нем радиоизотопа репрезентативно для всего скелета.

Нами показано, что весовой коэффициент бедра составляет 22,4, коэффициент пересчета для Sr^{85} через 30 *мин* — 21,4, через 48 *ч* — 19,6; для Y^{91} через 30 *мин* — 21,3, через 48 *ч* — 19,7. Такая близость коэффициентов пересчета по весу и накоплению радиоактивных изотопов может быть объяснена из полученных нами данных по тканевому

составу бедра и всего скелета: в бедре и во всем скелете близкое соотношение костной ткани (67,6 и 66,5%), костного мозга (28,1 и 23,1%) и хряща (5,3 и 10,4%), а также сопоставимые концентрации компактной, губчатой кости и количества формирующейся молодой костной ткани, ростковых зон [15]. Поэтому, несмотря на перераспределение изотопа во времени между костными структурами, хрящом и костным мозгом, существенных изменений коэффициентов пересчета не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. H. Donaldson. The rat. Phyladelphia, 1924.
2. В. В. Борисова, Н. А. Запольская. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М., Атомиздат, 1966, 152—161.
3. Л. А. Булдаков, Ю. И. Москалев. Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней цезия-137, стронция-90, рубидия-106. М., Атомиздат, 1968.
4. П. А. Коржуев. Эволюция, гравитация, невесомость. М., «Наука», 1971.
5. Ю. И. Москалев. Мед. радиология, 1971, 9, 81—94.
6. J. Jowsey, M. Owenand, I. Vaughan. Brit. exp. path., 1953, 34, 6.
7. R. E. Rowland. Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna, Intern. atomic energy agency, 1963, 57—68.
8. Д. И. Семенов, Г. Н. Балашова, Н. Д. Борисова. Обмен радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та биологии, 1966, вып. 46, 5—12.
9. Д. И. Семенов, Н. Д. Борисова. Сравнительное распределение выдержанного неразделительного раствора осколков урана у собак, кроликов, морских свинок и крыс. Там же, 25—40.
10. Н. Н. Аничков. Учение о ретикуло-эндотелиальной системе. М.—Л., Медгиз, 1930.
11. И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. Клиническая гематология. М., Медгиз, 1970.
12. Г. Хевеши. Радиоактивные индикаторы. М., ИЛ, 1950.
13. G. Bournae. The biochemistry and physiology of bone. N. J. Acad. press., 1956.
14. С. Комар. Радиоактивные изотопы в биологии и в сельском хозяйстве. М., ИЛ, 1967.
15. Д. И. Закутинский, Ю. Д. Парфенов, Л. Н. Селиванова. Справочник по токсикологии радиоактивных изотопов. М., «Медицина», 1962.
16. Н. М. Любашевский, Л. М. Шарыгин, В. И. Степина. Статья в наст. сборнике, стр. 12.

Н. М. ЛЮБАШЕВСКИЙ, Л. М. ШАРЫГИН, В. И. СТЕПИНА

НАТИВНЫЕ ПОВЕРХНОСТИ И СОРБЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗРЕЛОЙ И ФОРМИРУЮЩЕЙСЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Большинство радиоизотопов, поступающих в организм, прежде всего оседают на нативных поверхностях костей, омываемых кровью [1, 2]. Эти сорбирующие поверхности отличаются не только топографической близостью к кровотоку, но и определенными морфологическими и биохимическими особенностями [3—6]. Именно со стороны нативных поверхностей, выстланных слоем остеобластов и остеокластов, идет ремоделирование кости. Костная ткань здесь недообызвествлена, богата мукополисахаридами и имеет остеоидный характер.

Однако не ясно, насколько значимы эти отличия для сорбционной способности кости, насколько четко отграничена нативная поверхность от глубоких слоев кости. Нет данных о площади сорбирующих поверхностей скелета позвоночных и по количественной характеристике сорбционной способности поверхностей различных его участков. Выяснение этих вопросов и составило цель работы.

Методика

1. Изучали площади нативных сорбирующих поверхностей костей. В опытах использованы белые лабораторные крысы «Вистар» стадного разведения в возрасте 10—14 месяцев весом 327±9 *г*.

Площадь внешней поверхности кости определяли методом реплик из коллодия, который, высыхая на структурах сложного профиля, снимается в виде тонкой пленки, легко поддающейся измерению. Для оценки поверхности внутренних структур из мелких костей изготовляли шлифы, длинные трубчатые кости распиливали вдоль, для контрастирования костной ткани окрашивали их в течение 3—5 *мин* ализариновым красным и зарисовывали структуры под микроскопом на рисовальном аппарате РА-4 в масштабе, определенном при помощи объектмикрометра.

Для вычисления внутренней поверхности дистальной головки бедра и проксимальной головки большеберцовой кости рассматривали их как полушария с объемом $V=\frac{2}{3}\pi r^3$, где r — радиус шара. Объем шарового слоя с высотой $h=a$

$$V_1=\frac{1}{6}\pi a^3+\frac{1}{2}\pi\left(r_1^2+r_2^2\right)a,$$

где a — средняя ширина трабекулы, пренебрежимо малая по сравнению с радиусом шара;

r_1 и r_2 — радиусы шарового слоя, в данных условиях практически равны r.

Пренебрегая первым слагаемым как величиной относительно малой, получаем формулу шарового слоя:

$$V_1 = \pi r^2 a.$$

Количество таких слоев в объеме полушара равно

$$n = \frac{V}{V_1} = \frac{2r}{3a}.$$

Внутренняя поверхность костных структур головки $S = nS_1$, где S_1 — внутренняя поверхность структур шарового слоя:

$$S_1 = pa,$$

где p — периметр балок. Тогда

$$S = \frac{2}{3} pr.$$

Диафиз трубчатых костей аппроксимирован к цилиндру и соответственно вычислена его внутренняя поверхность.

В губчатой кости имеются лишь единичные гаверсовы каналы, поверхность которых, по предварительным расчетам, меньше 0,1% всей поверхности трабекул и может не учитываться. В компактной кости крыс площадь гаверсовых и фолькмановских каналов составляет 790 *мм*²/*г* [7]. Суммируя полученные значения площадей, находим величину общей сорбирующей поверхности отдельных костей и всего скелета.

Изучив распределение и форму балок в дистальном эпифизе и диафизе бедра и проксимальном эпифизе и диафизе большеберцовой кости, а также в позвонке и других содержащих спонгиозную ткань участках скелета, принимаем, что форма балок и густота расположения их достаточно близки, и, следовательно, поверхность спонгиозной ткани может быть определена по весу. Плоские кости рассматривали как две параллельные пластинки, между которыми вставлены трабекулы.

К естественным сорбирующим поверхностям относятся также стенки костных канальцев и костных телец (лакун), куда метаболиты диффундируют из паракапиллярной жидкости [6, 8]. Для их оценки относительно тонкие костные шлифы (15—20 *мк*) известного веса зарисовывали под микроскопом, оценивали взаимное расположение и количество канальцев и лакун. Количество канальцев, прилежащих к одному костному тельцу, сосчитывали при большом увеличении. Для расчета поверхности и объема костных канальцев аппроксимировали их к цилиндру, объем и поверхность лакун определяли на масштабных макромоделях, как в работе [9].

Приведенная методика дает сведения о геометрических размерах площади нативных поверхностей.

2. Параллельно определяли истинные сорбционные поверхности. Удельную поверхность образца рассчитывали по низкотемпературной адсорбции азота по методу БЭТ. Площадку, занимаемую одной молекулой азота на поверхности, принимали равной 16,2Å.

3. Количественные данные по распределению структур в различных костях скелета использовали также для оценки соотношения губчатой и компактной костной тканей в отдельных костях и во всем скелете.

4. Для анализа сорбционных свойств костный материал обезжиривали в смеси эфир-этанола. Для определения сорбционных характе-

ристик нативных поверхностей костную ткань выделяли в виде фрагментов, периостальную и эндостальную поверхности которых тщательно предохраняли от повреждений.

Трабекулы губчатой кости крысы выделяли вместе с костным мозгом, затем с помощью дифференциального центрифугирования в 130% растворе сахарозы (при 2000 *g*) костные балки переводили в осадок, свободный от костного мозга, и промывали физиологическим раствором. Навески кости помещали в сосуд с раствором радиокальция (pH7). Через различные сроки после начала опыта отбирали аликвотные пробы по 0,1 *мл*.

Показателем сорбционной способности костной ткани являлся коэффициент сорбции *K*, показывающий поток ионов излучателей, проходящий через единицу поверхности костной ткани в единицу времени. Расчет коэффициента сорбции производился по формуле

$$K=\frac{A}{ST},$$

где A — количество кумулированной радиометки (в *имп/мин*, в %, в отн. ед. или в единицах специфической активности и т. д.);
T — время, *мин*;
S — площадь нативной поверхности, *см*^{2}.

Однако фрагменты кортикальной кости кроме естественной поверхности имеют поверхности слома с другими сорбционными характеристиками. Расчет коэффициента *K* нативной поверхности может быть произведен на основании различия в сорбции изотопа крупными и мелкими пластинками с одинаковой площадью нативной поверхности и разной площадью поверхностей сломов при равном весе, что может быть записано соответствующими уравнениями, решив которые, получим:

$$K_{\text{слом}}=\frac{A_{\text{мел}}-A_{\text{кр}}}{(S_{\text{слом.мел}}-S_{\text{слом.кр}})\cdot T},$$

$$K_{\text{нат}}=\frac{A_{\text{кр}}-S_{\text{слом.кр}}\cdot K_{\text{слом}}}{S_{\text{нат}}\cdot T},$$

где $A_{\text{мел}}$ и $A_{\text{кр}}$ — количество изотопа, сорбированного навеской из мелких и крупных пластинок;
$S_{\text{слом.кр}}$, $S_{\text{слом.мел}}$, $S_{\text{нат}}$ — площадь слома крупных и мелких пластинок и площадь нативной поверхности;
$K_{\text{слом}}$ и $K_{\text{нат}}$ — коэффициент сорбции слома и нативной поверхности.

При сравнении сорбционных свойств формирующейся («молодой») трабекулярной кости, сформированных балок и компактной кортикальной кости площадь сломов трабекул принималась (на основании микроскопического анализа) равной $^1/_{30}$ всей площади, коэффициент сорбции слома трабекул полагали одинаковым с $K_{\text{слом}}$ кортикальной кости. Суммарную площадь навески трабекулярной кости находили расчетным путем, исходя из средней величины балок и их количества. Величину поверхностей костных пластин определяли по площади их проекции на бумаге.

5. Формирующаяся трабекулярная ткань механически отделялась от зрелых костных трабекул. «Молодой» тканью считали трабекулы, непосредственно примыкающие к хрящевой эпифизарной пластинке, с заметными остеоидными участками, иногда с интенсивно окрашивающимися грубозернистыми вкраплениями и отдельными хрящевыми клетками. Макроскопически эти участки интенсивно окрашивались

Таблица 1

Площадь нативных поверхностей в 1 *г* кости, *см*²

Поверхность	Лопатка	Череп	Позвоночник	Бедро
Внешняя	32,50	28,24	22,18	5,75
Внутренняя	29,82	31,31	25,71	22,74
Суммарная				
1 *г* костей	62,32±2,63	59,55±3,61	47,89±1,90	28,49±2,48
всей кости	9,94±0,83	107,44±7,48	164,02±8,69	19,23±1,96

Поверхность	Большая берцовая	Малая берцовая	Надколенная	Фаланга	Плюсневая
Внешняя	7,66	34,06	16,80	20,00	19,72
Внутренняя	18,51	21,45	27,15	18,00	16,27
Суммарная					
1 *г* костей	26,17±1,52	55,51±2,40	43,95±7,68	38,00±4,80	35,99±5,03
всей кости	13,27±0,6	1,53±0,21	1,02±0,17	8,02±0,61	6,73±0,78

после прижизненного введения ализаринового красного и выглядели красной полоской с размытым краем, обращенным в сторону диафиза. Подобная картина наблюдалась и на ауторадиограммах костей животных, получивших Ca^{45} внутривенно.

Ауторадиографическая методика применена также для сравнения распределения радиоизотопов в кости in vivo и in vitro и для выявления распределения кровеносных сосудов в различных участках кости с помощью альбумина-J^{131}, а также эритроцитов, меченых по хрому-51, железу-59. Ауторадиографию и гистоаутографию костей производили на фотопластинках для ядерных исследований типа МР и МК.

6. Эритроциты, меченые радиожелезом, получали, вводя крысам по 500 *мккюри* железа-59 внутривенно. Через двое суток гепаринизированную кровь (из расчета 0,1 *мл* гепарина на крысу) собирали в центрифужные пробирки. Часть оставшихся в организме форменных элементов крови вымывали перфузией кровеносной системы 30 *мл* физиологического раствора. Эритроциты, меченые по хрому-51, получали in vitro. В гепаринизированную кровь крысы вносили радиоизотопы и на 2 *ч* помещали в термостат при температуре 37° С.

В результате четырехкратного декантирования в физиологическом растворе в надосадочной жидкости оставались лишь следы железа-59 или хрома-51 (возможно, в результате незначительного гемолиза). После тщательного перемешивания взвесь эритроцитов вводили крысам в хвостовую вену или в v. dorsalis penis.

Результаты опытов

1. Площади геометрических поверхностей изученных костей крыс на единицу веса (*см*²/*г*) существенно различаются (табл. 1). Внешняя поверхность 1 *г* костей конечностей закономерно увеличивается с уменьшением размеров кости (коэффициент корреляции 0,74), в то же время вариации площади внутренних поверхностей костей невелики.

В этой же таблице приведены данные об общей геометрической поверхности костей крысы. Рассчитано, что площадь поверхности трубчатых костей составляет 132,8 *см*², плоских костей — 127,3 *см*², богатых спонгиозной тканью позвоночника и грудины — 172 *см*². Общая площадь поверхности скелета 587,2±12,5 *см*².

2. Истинная сорбирующая поверхность костей крысы, определенная методом газовой сорбции, составляет 0,8 *м*².

Таблица 2

Зрелая и формирующаяся трабекулярная ткань в костях

Кости	Вес, *г*	Трабекулярная кость		Балки из зоны роста	
		г	%	*г*	%
Передняя конечность	1,0342	0,1965	19,6	0,020	2,0
Задняя конечность	3,2072	0,6081	19,2	0,041	1,3
в том числе бедро	0,7308	0,2338	32,0	0,012	1,6
Позвоночник	3,7247	2,1236	62,1	0,096	2,8
Череп	1,8028	0,0360	2,1	0,029	1,6
Ребра	0,6190	0,0170	2,8	0,008	1,3
Лопатка	0,2926	0,0088	2,8	0,001	0,3
Грудина	0,1790	0,1214	67,6	0,005	2,7
Тазовые кости	0,9181	0,0275	3,1	0,001	0,1
Челюсть	0,5130	0,0103	2,3	0,001	0,2
Хвост	1,6844	0,0606	3,6	0,030	1,8
Весь скелет (с поправкой на неисследованные кости и хрящ)	14,6160	3,4436	24,7	0,241	1,6

3. Показано, что в скелете крысы 27,4±5,8% веса составляет губчатая кость. Трабекулы из зон роста составляют 1,6% веса скелета, 50% всей губчатой костной ткани организма сосредоточено в позвоночнике.

В табл. 2 представлены данные о количестве трабекулярной ткани в различных частях скелета, а также о количестве молодой формирующейся губчатой кости из зон роста в отдельных костях.

4. Объем костных канальцев в 1 *г* составляет 5,01 *мм*^{3}, поверхность 200 *см*^{2}; во всем скелете, соответственно 44 *мм*^{3} и 1764 *см*^{2}. Объем костных телец 10,8 *мм*^{3}/*г*, площадь их 46 *см*^{2}/*г*, во всем скелете — 95,3 *мм*^{3} и 401 *см*^{2}, соответственно. Суммарно лакуны и канальцы образуют емкость 16 *мм*^{3}/*г* площадью 246 *см*^{2}/*г*. Эти показатели близки к данным, полученным на человеческой кости [6].

5. Сорбционная способность изученных участков нативных поверхностей кости представляет собой величину одного порядка. Сорбционный коэффициент кортикальной кости меньше, чем у губчатой, почти в два раза. Губчатая ткань, взятая из зоны роста большеберцовой кости, достоверно активнее сорбирует радиокальций, но различие это не превышает 20%. Спонгиозная ткань из различных костей скелета накапливает излучатель в равной степени.

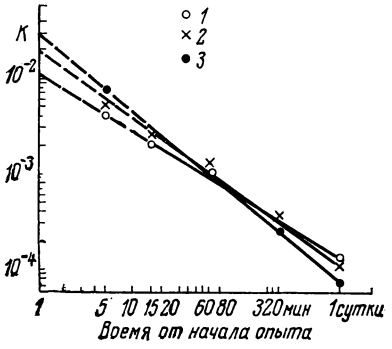


Рис. 1. Динамика коэффициента сорбции К. Штриховые линии — экстраполяция.

1 — кортикальная кость, *2* — зрелые и *3* — формирующиеся трабекулы.

Динамика коэффициента сорбции во времени показана на рис. 1. Кривая удовлетворительно выпрямляется в логарифмическом масштабе. Путем экстраполяции найдено, что ток радиоактивных ионов кальция-45 в первую минуту инкубации равен 1,1—2,0·10^{-2} *отн. ед/см*^{2}·*мин* для поверхности зрелой кости и 3,1·10^{-2} — для поверхности формирующихся трабекул.

6. На ауторадиограммах, полученных после введения животному меченых эритроцитов и меченого по иоду-131 альбумина, отчетливо заметно повышенное кровенаполнение зон роста надкостницы и участков, прилежащих к суставному хрящу.

Заключение

Приведены гистометрические данные костных структур, принимающих непосредственное участие в минеральном обмене и обеспечивающих значительное кумулирование радиоизотопов в скелете в первые же минуты поступления их в организм. Такими структурами являются прежде всего нативные поверхности, прилежащие к кровеносным сосудам, затем каналикулы и костные тельца.

Площадь поверхностей скелета, прилежащих к кровотоку, в среднем 50 *см²/г* (в разных костях от 26,2 до 76,9 *см²/г*), площадь канальцев и лакун — 246 *см²/г*. В сумме геометрические поверхности составляют около 300 *см²/г*, что соответствует 0,8 *м/г* (8000 *см²/г*) истинной сорбирующей поверхности. Известно [2], что поверхность кристаллов минеральной фазы в 1 *г* кости составляет около 200 *м²*. Сопоставление показывает, что геометрическая поверхность кости может рассматриваться как образование, состоящее из многих «слоев» (8000 *см²/г* : 300 *см²/г* = 27) истинных сорбирующих структур, вероятно, кристаллов гидроксилапатита, масса которых равна:

$$\frac{\text{площадь сорбирующих структур } (0{,}8\ м^2)}{\text{площадь кристаллов гидроксилапатита } (200\ м^2/г)} = 0{,}004\ г$$

(на весь скелет — 0,05 *г*). Доступными для диффундирующих в кость молекул азота, таким образом, оказываются только 0,4% массы минеральных кристаллов. Вероятно, эти количественные взаимоотношения применимы для оценки поведения радиоизотопов кальция, поскольку полностью минерализованная костная ткань непроницаема и для его катионов [10].

Данные по сорбирующим поверхностям костной ткани имеют прямое отношение к трофике. Так, интересным представляется то, что между величиной поверхности и весом костей в конечностях существует прямо пропорциональная зависимость (рис. 2). Для сравнения на график нанесены данные по другим костям скелета, не подчиняющимся, как видно, этой закономерности (обозначены крестиками).

Сорбционные показатели поверхностей кортикальной кости зрелой и формирующейся костной ткани отличаются не более чем в 2—3 раза. Между тем при прижизненном введении кальция-45 накопление его в трабекулярной ткани зон роста на два порядка превышает накопление в других балках губчатой кости и составляет существенную долю всей накапливаемой радиометки, несмотря на то, что масса ростковой трабекулярной кости всего 1,6% костей скелета.

Морфобиохимические особенности собственно костных структур не могут объяснить такое резкое различие в сорбции излучателей in vivo и in vitro. В этом отношении может оказаться интересным обнаружение густой сосудистой сети под эпифизарной хрящевой пластинкой, выявленной на специальных ауторадиограммах, особенно, если скорость кровотока через нее повышена.

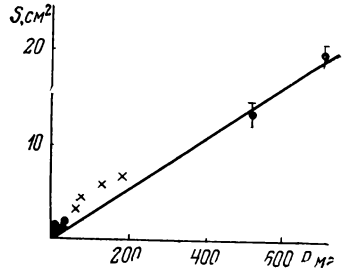


Рис. 2. Зависимость площади поверхности (*S*) костей задней конечности крысы от их веса (*P*).

Отдельно должна быть обсуждена возможность экстраполяции сведений, почерпнутых в опытах на заведомо мертвых препаратах кости, особенно численных значений коэффициентов сорбции, на целостный организм с его сложнейшим биохимическим аппаратом обмена костной ткани [11, 12]. Однако обнаружено, что количественные параметры обмена радиокальция в заведомо

убитой (не фиксирующей метионин-C^{14}) и в свежевыделенной, накапливающей радиоактивную аминокислоту, кости существенно не отличаются. Поэтому разработка проблемы, включающая структурный и физико-химический подходы, может дать полезные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. C. Mc Lean, A. M. Budy. Radiation, isotopes and bone. N.Y.— L., Acad. press., 1964.
2. Э. Энгстрем, П. Бьернерстед, К. Клемедсон, Э. Нельсон. Кость и радиоактивный стронций. М., Медгиз, 1962.
3. W. S. S. Jee. Assesment of radioactivity in man. Vienna, 1964, 1, 369—393.
4. Н. М. Любашевский. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных, 1970, вып. 68, 111—118.
5. W. Eger, H. Kammerer. Callus Formation. Budapest, 1967, 179—189.
6. R. Cooper, J. Milgram, R. Robinson. J. bone joint surgery, 1966, 48A, 7, 76—92.
7. Н. М. Любашевский. Материалы VI Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков (г. Тюмень). Свердловск, Средне-Уральское кн. изд-во, 1969, 269—271.
8. W. Lipp. Acta anatomica, 1954, 20, 2.
9. А. Л. Чижевский. Структурный анализ движущейся крови. М., Изд-во АН СССР, 1959.
10. Н. М. Любашевский. Изучение структурно-биохимических характеристик обменных поверхностей костной ткани в связи с особенностями метаболизма некоторых микро- и макроэлементов. Второй Всесоюзный биохимический съезд, 13 секция. Ташкент, «Фан», 1970, 38—39.
11. Л. И. Слуцкий. Механизмы регенерации костной ткани. М., «Медицина», 1972, 179—189.
12. St. Krompecher. Callus Formation. Budapest, 1967, 275—300.

Н. М. ЛЮБАШЕВСКИЙ

ИЗУЧЕНИЕ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ПОТОКОВ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ-45, ФОСФОРА-32, ЦЕЗИЯ-137, ИТТРИЯ-91 В ОПЫТАХ НА ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ТКАНЯХ

Согласно современным представлениям [1, 2], уровень тканевого обмена в значительной мере определяется функционированием биологических мембран. В частности, их проницаемость влияет на судьбу радиоактивных излучателей в организме, зависящую от ряда сопряженных физиологических процессов. На пути изотопа из крови в интерстициальную среду первой такой мембраной является эндотелиальный пласт стенки капилляров. Дальнейший транспорт изотопов связан с мембранами клеточных элементов. Из жидких сред, окружающих кальцинированные ткани, поток ионов включается в их поверхностные структуры.

Данные о количественных взаимоотношениях между потоками ионов через различные мембранные системы могли бы послужить материалом для обсуждения механизмов межуточного минерального обмена и для обоснования практических мер по детоксикации от радионуклидов.

В настоящей работе сделана попытка определить проницаемость биологических мембран для Ca^{45}, Y^{91}, P^{32}, Cs^{137} in situ на переживающей конечности крысы в условиях перфузии. При постановке опытов в таких условиях концентрация радиоизотопа в притекающей жидкости остается постоянной, удается исключить вмешательство сложных процессов циркуляции и перемешивания, неизбежных в целостном организме. Представляется возможным в одном опыте получить сведения о проницаемости капилляров, объеме межклеточного пространства перфузируемого органа, о потоках ионов через клеточные мембраны и нативные поверхности скелетных тканей.

Параметры проницаемости мышечных мембран сопоставлялись с данными по проницаемости мембран эритроцитов, полученных в отдельных экспериментах.

Материал и методика

Опыты поставлены на 67 белых лабораторных крысах линии «Вистар» стадного разведения в возрасте 8—11 месяцев, весом 342±12 *г*.

Перфузию задних конечностей производили по методике, описанной в работах [3—5]. Канюлю вводили в бедренную артерию, наложение жгута заменяли прошиванием мягких тканей в верхней трети бедра. В качестве перфузионной среды использовали 9%-ный раствор сухой человеческой плазмы, в который вносили исследуемые изотопы кальция-45, цезия-137, иттрия-91, фосфора-32. Количество раствора — до 200 *мл*, объемная скорость перфузата 1 *мл/мин*. Анализировали отте-

кающий перфузат, аликвотные пробы которого брали после пропускания через конечность 1,0—5,0 *мл* раствора. Определяли также накопление радиоизотопов в мягких тканях и костях перфузируемой конечности. Радиоактивные растворы в количестве 0,1 *мл* наносили на алюминиевые тарелочки, разводили водой до полного перемешивания и равномерного распределения по подложке и высушивали. Пробы костной ткани получали озолением ее в муфельной печи при 400—500° С, мягких тканей — после высушивания или озоления; 50 *мг* радиоактивного порошка равномерно распределяли на алюминиевой подложке. Исходным раствором для расчета активности тканей служили препараты, приготовленные из 0,1 *мл* исходного перфузируемого раствора, разбавленного водой, и 0,5 *мл* 10%-ной сахарозы (для нивелирования эффекта самопоглощения). Все пробы готовили в двух повторностях. Измерение радиоактивности β-излучателей проводили на установках УМФ и ПСТ-100. Ошибка счета не превышала 5%. Результаты выражали в процентах от концентрации радиоизлучателя в насыщающем растворе и в относительных единицах:

$$1 \text{ отн. ед.} = \frac{\text{накопленный излучатель, имп/мин}}{\text{радиоактивность 1 мл раствора, имп/мин}}.$$

Для учета разбавления оттекающего перфузата кровью, вытесненной из кровеносной системы конечности, в отдельных опытах определили степень разведения при помощи взвеси меченых по железу-59 эритроцитов [6], пропускаемых через сосудистую сеть, а также динамику вытеснения крови различными объемами воздуха.

Для изучения поведения изотопов в системе плазма — эритроциты кровь, взятую от 2—3 крыс, гепаринизировали из расчета 0,1 *мл* гепарина на 20 *мл* плазмы. Клеточные элементы крови осаждали центрифугированием при 2000 *g*. Плазму отсасывали пипеткой, осадок дважды декантировали, для чего разбавляли его физиологическим раствором до прежнего объема, перемешивали и снова центрифугировали. Супернатант сливали, к осадку эритроцитов доливали до 10 *мл* чистую негепаринизированную сыворотку, полученную от других крыс. Во взвесь эритроцитов вносили радиоизотоп. Динамику радиоактивности в эритроцитах оценивали на основании анализа 0,1 *мл* аликвотных проб супернатанта, получаемых на протяжении 5 *ч* опыта. За исходную (100%) концентрацию принимали активность тщательно перемешанной взвеси, пробу которой брали перед центрифугированием. Осадок составлял 2,1 *мл* на опыт, из него 0,1 *мл* — жидкой среды. Тогда радиоактивность 2 *мл* эритроцитарной массы

$$A = \frac{N - 8n}{N} \cdot 100\%,$$

где A — накопленная эритроцитами активность, %,
N — суммарная активность 10 *мл* взвеси,
n — активность 0,1 *мл* супернатанта,
$8n$ — активность всего супернатанта.

Для определения количества изотопа, сорбированного на оболочке и в строме, а также находящегося в цитоплазме, «заряженные» в результате инкубации с радиоизлучателем эритроциты подвергали гемолизу. Для этого через 24 *ч* инкубации взвесь центрифугировали, супернатант сливали, осадок быстро промывали физиологическим раствором. По 1 *мл* взвеси эритроцитов в физиологическом растворе при концентрации 1 : 1 вносили в пробирки. Через 2 *мин* пробирки центрифугировали, супернатант сливали в отдельную емкость и к осадку вновь добавляли дистиллированную воду. Процедуру повторяли 4 раза.

В контроле вместо дистиллированной воды использовали изотонический раствор хлористого натрия.

Процентное содержание радиоактивности, находящейся в цитоплазме эритроцитов и связанной со стромой, находили по формулам:

$$A=\left(\frac{n}{N}-\frac{n_1}{N_1}\right)\cdot 100\%,$$

$$A_1=100\%-A,$$

где N и N_1 — содержание радиоизотопа в опытной и контрольной пробирках;

n и n_1 — радиоактивность, отмытая при гемолизе и физиологическим раствором;

A и A_1 — количество излучателя в цитоплазме и сорбированного на оболочках и в строме.

Полученные данные подвергали статистической обработке.

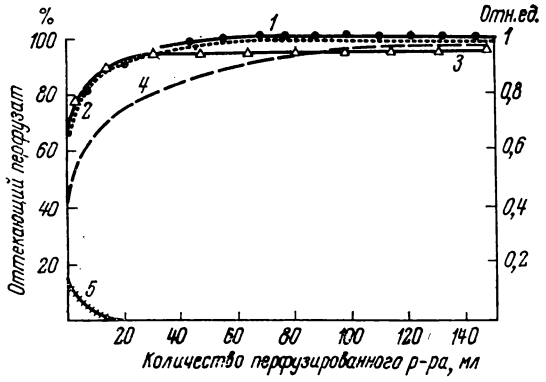


Рис. 1. Динамика концентрации оттекающего перфузата. Предельное насыщение (100%, 1 отн. ед.) — концентрация излучателя в исходном растворе.

1 — Ca^{45}, *2* — Y^{91}, *3* — Cs^{137}, *4* — P^{32}, *5* — поправка на разведение.

Результаты опытов и обсуждение

При перфузии исходного раствора с постоянной концентрацией радиоизотопа концентрация излучателя в оттекающем перфузате меняется. На рис. 1 приведены кривые концентраций перфузируемых растворов (в % от концентраций исходных растворов) кальция-45, цезия-137, иттрия-91, фосфора-32, корректированные с учетом разведения перфузата вытесняемой из сосудов кровью. Из рисунка видно, что концентрации всех рассмотренных радиоизлучателей достигают постоянной величины. Формы кривых близки, различия наблюдаются по двум показателям: скорость достижения и величина предельного насыщения. Предельное накопление кальция-45 — 99,4±0,2%, иттрия-91 — 98,3±0,7%, фосфора-32 — 96,7±0,7%, цезия-137 — 95,3±±04%.

Процессы транспорта изотопов, происходящие в перфузируемой конечности, могут быть изображены схематично (рис. 2). Перенос ионов из камеры A в камеру B характеризует проницаемость капилляров для изучаемого агента, из камеры B в камеру C_1 — сорбционную способность и проницаемость клеточных мембран и внеклеточных волокнистых структур, в C_2 — сорбционную способность нативных костных поверхностей. Выход кривой на плато означает насыщение камеры B. Если из камеры B изотоп не элиминируется, равновесие в концентрациях между камерами A и B устанавливается на одном уровне, т. е. концентрация в камере B достигает 100%. При утечке изотопа из камеры B равновесие устанавливается, когда отток из нее равен притоку из камеры A. Если емкость камер C_1 и C_2 достаточно велика, то суммарная ско-

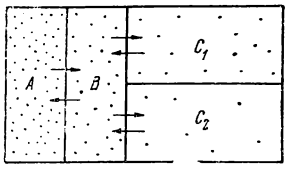


Рис. 2. Схема обмена излучателя в перфузируемой конечности.

A — внутрисосудистое и *B* — интерцеллюлярное пространство, C_1 — клеточные элементы, C_2 — костная ткань.

некоторое время относительно постоянной (поскольку обратный ток ионов незначителен). Эта схема легла в основу расчета трансмембранных потоков ионов в перфузированной конечности.

Первые порции перфузата наиболее полно очищаются от излучателя, так как обратный поток ионов за время, близкое к нулевому, практически отсутствует. Количество радиоактивности, проходящей через капиллярную стенку, определяли экстраполировав выпрямленную в полулогарифмическом масштабе кривую насыщения до пересечения с осью абсцисс. Для цезия-137, кальция-45, иттрия-91 и фосфора-32 оно равно соответственно 0,52; 0,46; 0,45 и 0,42 *отн. ед/мл.*

На начальном этапе обмена насыщение костной ткани может быть принято прямо пропорциональным количеству перфузируемого раствора и равным для радиоактивных цезия — $2{,}0\cdot10^{-4}$, иттрия — $2{,}6\cdot10^{-3}$, фосфора — $1{,}6\cdot10^{-2}$, кальция — $2{,}4\cdot10^{-2}$ *отн. ед/мл.* Доля перешедшего в мягкие ткани излучателя составляет для цезия 0,520, иттрия 0,447, фосфора 0,404 и кальция 0,436 *отн. ед/мл.*

Данные по проницаемости капилляров могут быть представлены в расчете на единицу их поверхности. Методом меченых эритроцитов установлено, что в капиллярах конечности содержится примерно 0,2 *мл* крови. Рассматривая капилляры как цилиндры правильной формы диаметром 10 *мк*, получили среднюю площадь капиллярных мембран равной 51 *см²/г*, или 1290 *см²* в 25,2 *г* мягких тканей конечности крысы. В компактной кости площадь капиллярных стенок равна 10,5 *см²/г*, во всех костях конечности приблизительно 43 *см²* [6].

В 1 *мл* перфузата содержится 1 отн. ед. активности и стабильные ионы в физиологических концентрациях. Считая радиоактивный кальций и фосфор — меткой стабильных ионов, а радиоцезий — меткой стабильного калия, находим:

$$Q_{Ca^+_{м.т}} = 5{,}5\cdot10^{-5}\ м\cdot моль/г\cdot мин = 1{,}1\cdot10^{-6}\ м\cdot моль/см^2\cdot мин,$$

$$Q_{Ca^+_{кости}} = 5{,}0\cdot10^{-5}\ м\cdot моль/г\cdot мин = 5{,}0\cdot10^{-6}\ м\cdot моль/см^2\cdot мин,$$

$$Q_{K^+_{м.т}} = 1{,}2\cdot10^{-4}\ м\cdot моль/г\cdot мин = 2{,}0\cdot10^{-6}\ м\cdot моль/см^2\cdot мин,$$

$$Q_{PO^-_{4м.т}} = 3{,}9\cdot10^{-5}\ м\cdot моль/г\cdot мин = 7{,}6\cdot10^{-7}\ м\cdot моль/см^2\cdot мин,$$

$$Q_{PO^-_{4кости}} = 1{,}6\cdot10^{-5}\ м\cdot моль/г\cdot мин = 1{,}6^{-6}\ м\cdot моль/см^2\cdot мин,$$

где Q — поток ионов стабильного изотопа через мембрану капилляров: $Ca^+_{м.т}$ и $Ca^+_{кости}$ — для кальция в мягких тканях и в кости; $K^+_{м.т}$ — для стабильного калия в мягких тканях; $PO^-_{4м.т}$ и $PO^-_{4кости}$ — для фосфора в мягких тканях и в кости.

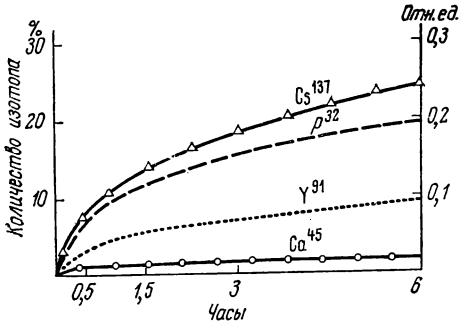


Рис. 3. Динамика накопления радиоизотопов в эритроцитарной взвеси.

Объем межклеточной жидкости вычисляли по количеству накопленного в мягких тканях радиокальция после достижения равновесия («плато»). Этот металл, как видно из графика, почти не подвергается клиренсу из экстрацеллюлярного пространства. Следовательно, количество интерстициальной жидкости равно объему перфузируемого раствора, имеющего такую же радиоактивность. Среднее значение объема экстрацеллюлярного про-

странства 23,4±2,3% веса мягких тканей, на единицу веса клеточной массы — 0,32 *мл/г*.

Скорость перемещения излучателя в клеточные элементы (после поправки на поглощение костью) равна: для цезия 4,7, для фосфора 3,1, для иттрия 1,7, для кальция 0,36% от находящегося в среде (т. е. 0,32 *отн. ед/г·мин*); токи ионов: для цезия — $1{,}5\cdot10^{-2}$ *отн. ед/г·мин*, или $9{,}3\cdot10^{-5}$ *м·моль* калия/*г·мин*, для фосфора $9{,}9\cdot10^{-3}$ *отн. ед/г·мин*, или $9{,}9\cdot10^{-6}$ *м·моль/г·мин*, для кальция $1{,}1\cdot10^{-3}$ *отн. ед/г·мин*, или $3{,}4\cdot10^{-6}$ *м·моль/г·мин*, для иттрия $5{,}4\cdot10^{-3}$ *отн. ед/г·мин*.

Клеточная поверхность в 1 *г* мышечной ткани составляет 650 *см*^{2} (при среднем диаметре мышечного волокна 50 *мк*). Тогда поток ионов калия (из расчета по цезию-137) через единицу поверхности мембраны равен $1{,}4\cdot10^{-8}$, фосфора — $1{,}5\cdot10^{-9}$, кальция — $5{,}2\cdot10^{-10}$ *м·моль/см*^{2}*·мин*.

В опытах с эритроцитами показана динамика сорбции изучаемых радиоизотопов (рис. 3). Методом гемолиза установлено, что 80,4+2,0% иттрия-91 локализуется в оболочке и строме эритроцита и 19,6% — в цитоплазме, цезия-137 содержится соответственно 24,1±1,0 и 75,1±1,0, кальция-45—99,0±0,2 и 1,0%. По литературным данным [17], добиться полного выхода гемоглобина при гемолизе и отмывании дистиллированной водой невозможно: 14—34% его остается в клетке в связанном со стромой состоянии. Однако гемоглобин, по-видимому, не обладает заметными конкурирующими с оболочкой и стромой свойствами. Так, распределение иттрия-91 при инкубации с «тенями» эритроцитов в присутствии гемоглобина не отличалось заметно от контрольного (без гемоглобина). «Тени» эритроцитов по отношению к иттрию обладают сорбционной способностью, сравнимой с сорбцией живыми клетками (10,4±0,5 и 8,7±0,2%, соответственно).

Заключение

Полученные нами в экспериментах на переживающей перфузируемой конечности и эритроцитах данные по потокам ионов через мембраны капилляров, мышечных волокон и эритроцитов согласуются с литературными данными [1,8—11].

Механизм обмена ионов и частиц через пласт эндотелиальных клеток сосуда и через мембрану клеток предполагается различным. Считается [12], что транскапиллярный транспорт ионов осуществляется по межклеточным щелям или порам клеточных мембран. В то же время становится общепринятым [13, 14] представление об исключительно пиноцитозном характере обмена крупных частиц.

Сравнивая накопление изотопов мышечными клетками и эритроцитами (см. таблицу), находим, что это величины одного порядка. Видимо, механизмы сорбции этими клетками одинаковы и данные, полученные на

Потоки радиоактивных ионов в мышечные клетки перфузируемых тканей и в эритроциты

Изотоп	Мышечные клетки		Эритроциты	
	отн. ед/г·мин	*отн. ед/см*^{2}*·мин*	*отн. ед/г·мин*	*отн. ед/см*^{2}*·мин*
Цезий-137	$1{,}5\cdot10^{-2}$	$2{,}3\cdot10^{-5}$	$8{,}0\cdot10^{-2}$	$6{,}5\cdot10^{-6}$
Фосфор-32	$9{,}9\cdot10^{-3}$	$1{,}5\cdot10^{-5}$	$5{,}2\cdot10^{-3}$	$4{,}2\cdot10^{-7}$
Иттрий-91	$5{,}4\cdot10^{-3}$	$8{,}3\cdot10^{-6}$	$4{,}7\cdot10^{-3}$	$3{,}8\cdot10^{-7}$
Кальций-45	$1{,}1\cdot10^{-3}$	$6{,}2\cdot10^{-6}$	$3{,}0\cdot10^{-3}$	$2{,}4\cdot10^{-7}$

таком удобном в эксперименте материале, как взвесь эритроцитов, переносимы на мышечную ткань. Тогда становится ясней локализация изучаемых элементов в клетках и некоторые особенности терапевтической реакции мышечной ткани, например, довольно полное выведение непроникающими в клетки комплексонами лантаноидов и актиноидов, если они, подобно иттрию в эритроцитах, локализуются в основном на поверхности клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. Z. Csaky. Ann. Rev. phys., 1965, 27, 415—442.
2. Д. Л. Рубинштейн. Общая физиология. М., Медгиз, 1947.
3. J. E. Pappenheimer, A. Soto-Rivera. Amer. J. phys., 1952, **3**, 471, 1948.
4. Н. М. Любашевский. Исследование начальных этапов отложения остеотропных радиоизотопов.— Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных, 1970, вып. 68.
5. Н. М. Любашевский. Радиобиология, 1968, **8**, 5, 754—755.
6. Н. М. Любашевский. Количественная оценка кровотока в костной ткани в эксперименте. Материалы VI Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков в г. Тюмени. Свердловск, 1969, 269—271.
7. П. С. Васильев, Р. А. Рутберг, М. П. Петров. Биокомплексоны и их значение. М., «Колос», 1965, 113—124.
8. E. M. Renkin. Amer. J. phys., 1959, **197**, 6, 1205—1210.
9. E. J. Harris. Transport and accumulation in biological systems. L., 1960.
10. А. С. Трошин. Проблема клеточной проницаемости. М.— Л., Изд-во АН СССР, 1956.
11. Биофизика мембран, ч. 1. Каунас, 1971.
12. J. F. Pappenheimer. Phys. Rev., 1954, **33**, 3, 787—423.
13. В. А. Шехламов. Капилляры. М., «Медицина», 1971.
14. И. А. Ойвин. Материалы по патологии белков крови и нарушению сосудистой проницаемости. Труды Сталинабадского мед. института им. Абуали Ибни Сино, 1959, вып. 4.

Н. В. МИКШЕВИЧ

О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ИТТРИЯ-91 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

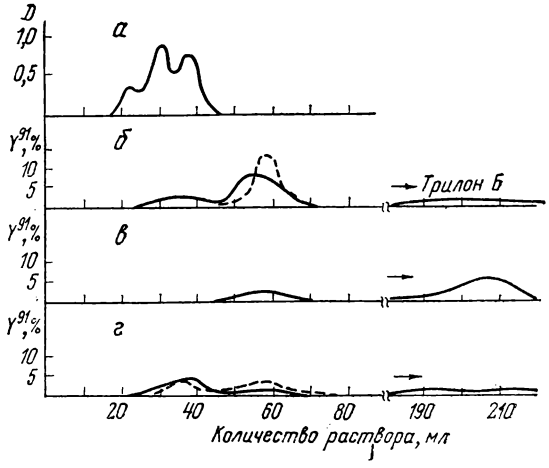
Изучение физико-химического состояния иттрия в крови проводится различными методами (электрофорез, ультрафильтрация, гель-фильтрация и др.) [1—5], выбор которых может в значительной мере влиять на получаемые результаты. Существенное влияние на поведение иттрия в крови может оказывать скорость внутривенной инъекции, определяющая локальную концентрацию вводимого раствора, так как иттрий обладает большой склонностью к гидролизу, а также содержание примесей стабильных легкогидролизующихся элементов во вводимом растворе[1]. Однако в работах, посвященных изучению состояния иттрия в крови [1—5], эти вопросы не находят отражения. И только в некоторых [1, 2] указывается, при каких условиях введения радиоизотопа в кровь проводилось изучение его состояния.

Настоящая статья посвящена изучению состояния иттрия в сыворотке крови методом гель-фильтрации в зависимости от скорости и количества вводимого металла.

Материал и методика

Белым крысам (самцам) шестимесячного возраста инъецировали в хвостовую вену по 0,2 *мл* раствора хлорида иттрия-91 без изотопного носителя (вводимый крысе объем содержал ~100 *мккюри* излучателя и 0,68 *мкг* Fe, pH 1). Было выбрано два режима введения: быстрый (2—3 *сек*) и медленный (20—25 *сек*). Через 4 *мин* после введения животное декапитировали и кровь центрифугировали в течение 10 *мин* при 3,5 тыс. *об/мин*. Полученную таким образом сыворотку наносили в количестве 0,2 *мл*, содержащих ~10^5 *имп/мин*, на колонку размером 1,2×50 *см*, заполненную сефадексом G-200 и промывали трис-HCl буфером при pH 7,2. Скорость элюирования составляла 8 *мл/час*. Элюат собирали фракциями по 1,2 *мл*, разбавляли (1 : 2) раствором 0,2 M NaCl. Из этого объема отбирали 0,5 *мл* на радиометрию, а оставшийся раствор анализировали на белок на спектрофотометре СДФ-2 при $\lambda=280$ *ммк*. Баланс по элюату составлял 98—103% от внесенной с сывороткой в колонку радиоактивности. Были также проделаны опыты с введением животным аликвоты (0,2 *мл*) исходного раствора иттрия-91, разбавленного 1 : 7 1н HCl.

[1] Растворы хлористого иттрия-91, поставляемые Всесоюзным объединением «Изотоп», содержат примеси стабильных элементов, из которых наибольшее влияние на физико-химическое состояние излучателя при pH крови может оказывать железо, количество которого в разных фасовках колеблется, согласно паспортным данным, в пределах 0,1—400 *мкг* на 1 *мк* Y^{91}. Содержание легкогидролизующегося циркония (дочернего продукта Y^{91}) в растворе не может быть рассчитано, так как в паспорте не указывается время выделения радиоиттрия из смеси излучателей.



Элюционные диаграммы сывороточных белков и радиоиттрия на сефадексе G=200 в трис-HCl буфере при pH 7,2 (колонка 1,2×50 *см*). Пунктирная линия — быстрое, сплошная — медленное введение.

а — оптическая плотность вытекающего элюата при λ =280 *ммк*; *б* — радиоактивность вытекающего элюата при фракционировании сыворотки от животных, которым вводили ~ 100 *мккюри* Y^{91}; *в* — активность элюата при промывании 0,2 *мл* раствора $Y^{91}Cl_3$ трис-HCl буфером; *г* — радиоактивность элюата при фракционировании сыворотки от животных, которым вводили аликвоту исходного раствора (~15 *мккюри*) излучателя.

В литературе имеются данные по сорбции микроколичеств радиоизотопов многовалентных металлов стеклом [6]. Сефадекс также может сорбировать катионы, так как он представляет собой карбоксильный ионообменник емкостью 0,1—0,2 *мг·экв/г* [7]. Поэтому нами были поставлены опыты по изучению сорбции иттрия-91 стеклом и сефадексом в статических условиях.

Обсуждение результатов эксперимента

В опытах с медленным внутривенным введением (см. рисунок, *б*) наблюдается пик радиоактивности (содержащий 10—11% иттрия-91 от общего его количества в сыворотке), соответствующий иттрию, связанному с белками, и кроме этого еще два. Один — во фракциях фильтрата, соответствующих полному объему геля, а другой, содержащий незначительное количество металла, появляется только при элюировании колонки 0,025 М раствором трилона Б. Его максимум приходится на те порции элюата, в которых находится практически чистый трилон, что контролировали по водородному показателю собранных фракций. При быстром введении радиоизотопа на элюционной диаграмме отсутствует пик радиоактивности белковосвязанного иттрия. Такая же картина получается и при промывании через колонку 0,2 *мл* раствора хлорида иттрия-91 (см. рисунок, *в*).

В опытах с аликвотой исходного раствора радиоиттрия как при быстром, так и при медленном внутривенном введении на элюционной диаграмме проявляются три пика радиоизотопа (см. рисунок, *г*). Первый соответствует металлу, связанному с белками; второй, имеющий объем выхода, равный свободному объему колонки; третий появляется при использовании в качестве элюата трилона Б. Количество иттрия в первом пике составляло 22% при быстром и 40% при медленном введении.

В статических условиях как стекло, так и сефадекс могут сорбировать иттрий-91 в значительном количестве (см. таблицу).

Как видно из приведенных данных, при различной скорости внутривенного введения и различном количестве вводимого металла его состояние в сыворотке крови неодинаково. По-видимому, основная роль в этом явлении принадлежит процессу гидролиза. С этой точки зрения полученные результаты можно объяснить следующим образом.

Известна большая склонность иттрия к гидролизу. Он может существовать в растворе в виде гидролизованных ионов сложного состава,

Состав пробы	Колич. Y^{91}, %
0,1н HCl (раствор сравнения)	0
Трис-HCl буфер pH 7,2	8,2
Трис-HCl буфер pH 7,2+100 *мг* сефадекса G-10	10,7
Трис-HCl буфер pH 7,2+500 *мг* сефадекса G-10	24,4

Примечание. Объем раствора 25 *мл*, количество сыворотки 0,2 *мл*.

причем глубина гидролиза растет с увеличением концентрации металла в растворе [8]. Есть также указания на то, что при низких концентрациях металла возможно образование коллоидов в условиях, когда величина произведения растворимости, определенная для обычных концентраций, не достигается [9]. Так, в работе [10] показано для трехвалентного церия, что при физиологическом pH и концентрации церия 10^{-10} *моля* образуются коллоидные агрегаты, хотя из справочных [11] данных известно, что произведение растворимости для гидроокиси церия в области умеренных концентраций равно 10^{-20}. Если оценить концентрацию иттрия во вводимом растворе исходя из его удельной активности 0,5 *мк/мл*, то она будет порядка $0{,}1 \cdot 10^{-6}$ *моля*.

Таким образом, при физиологическом pH в наших условиях может идти процесс гидролиза. Глубина этого процесса будет зависеть от скорости введения раствора в русло крови и количества инъецируемого металла, так как они определяют локальную концентрацию радиоиттрия. При быстром введении металл гидролизуется сильнее (при прочих равных условиях), чем при медленном, так как разбавление вводимого раствора в первом случае будет меньшим. Увеличение концентрации раствора также приводит к повышению степени гидролиза. Соответственно этому количество иттрия-91, связанного с белками, увеличивается при снижении концентрации рабочего раствора и скорости введения (см. рисунок, *б*, *г*), так как образование комплексов иттрий — белок происходит при взаимодействии белковой молекулы с ионной формой металла. Судя по полученной нами элюционной кривой сывороточных белков крысы (см. рисунок, *а*), хорошо совпадающей с данными по человеческой сыворотке [12], основную роль в связывании иттрия играет альбумин. Заметной радиоактивности в зоне первых двух белковых пиков обнаружено не было. Иттрий, выходящий с фракциями, соответствующими свободному объему колонки, может находиться в свободном (возможно, гидролизованном) состоянии, так как промывание трис-HCl буфером контрольного раствора $Y^{91}Cl_3$ при pH 7,2 дает пик радиоактивности в том же объеме (см. рисунок, *в*). Не исключено также нахождение металла в виде низкомолекулярных комплексов с полипептидами и аминокислотами [1]. Элюируемая трилоном Б доля излучателя связана с материалом колонки. Возможно, при этом происходит частичный распад комплекса металл — белок вследствие конкуренции за иттрий стекла и сефадекса.

Таким образом, в сыворотке крови устанавливается сложное динамическое равновесие между различными формами металла (связанный с белками, низкомолекулярными соединениями и свободный), на котором существенно сказываются условия введения (скорость, весовая доза) радиоизотопа в русло крови.

Метод гель-фильтрации также частично нарушает истинное равновесие из-за взаимодействия материала колонки с радиоизотопом.

Выводы

Показано, что доля металла в комплексе существенно зависит от концентрации и скорости инъецирования в кровяное русло раствора радиоиттрия (чем выше концентрация раствора и скорость его введения, тем меньше доля металл-белковых комплексов), что объясняется наложением процессов гидролиза ионов иттрия при pH крови на комплексообразование. Сефадекс и стекло частично нарушают равновесие между различными формами иттрия в сыворотке крови вследствие конкуренции с их стороны за ионы металла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ekman, E. Valmet, B. Aberg. Intern. J. Appl. Rad. and Isotopes, 1961, **12**, 32.
2. F. Gensicke. Strahlentherapie, 1962, **118**, 3, 369.
3. Л. М. Разбитная, В. С. Балабуха. Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М., Атомиздат, 1970, 117.
4. С. М. Пучкова. Радиоактивные изотопы и организм. М., «Медицина», 1969, 223.
5. Н. М. Любашевский. Радиобиология, 1968, **8**, вып. 5, 754.
6. И. Е. Старик. Основы радиохимии. Л., «Наука», 1969.
7. Г. Детерман. Гель-хроматография. М., «Мир», 1970.
8. G. Biedermann, L. Ciavatta. Arkiv kemi., 1964, **22**, 3—4, 253.
9. G. K. Schweitzer, H. E. Scott. J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 2753.
10. A. Aeberhardt. Rapp. CEA, 1961, № 1856.
11. Ю. Ю. Лурье. Справочник по аналитической химии. М., «Химия», 1965.
12. P. Flodin, J. Killander. Biochim. biophys. acta., 1962, **63**, 3, 403, oct. 8.

Л. А. СОКОВ

О ПРОЦЕССАХ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ ВЫВЕДЕНИЕ СТРОНЦИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С КАЛЬЦИЕМ ЧЕРЕЗ ПОЧКИ

Природа преимущественного выведения стронция по сравнению с кальцием через почки до конца не выяснена. Неизвестно, какую роль в этом процессе играет величина фильтрационного заряда изотопов в клубочках почек. Одни исследователи [1] причиной непропорционального выведения стронция и кальция считают различное связывание этих ионов белками сыворотки крови. Другие [2] указывают, что величина связывания стронция и кальция белками сыворотки одинакова, и, следовательно, фильтрационный заряд радиоизотопов также одинаков. Принято считать, что причина преимущественного выделения стронция через почки — неодинаковая реабсорбция.

Однако простое сопоставление величин реабсорбции стронция и кальция и количества этих элементов, выделенных с мочой, показывает [2], что причина не только в этом.

Найдено [3], что стронций может поступать в просвет канальцев почек из перитубулярной жидкости и далее в мочу за счет диффузии. Роль секреции и диффузии в выведении стронция и кальция через почки остается неясной.

Целью настоящей работы является выяснение роли фильтрации, реабсорбции, секреции и диффузии в преимущественном выведении стронция по сравнению с кальцием через почки.

Материал и методика

Радиоизотопы стронций-90 и кальций-45 вводили взрослым крысам раздельно в индикаторных дозах в 1 *мл* физиологического раствора внутривенно. Кальций-45 вводили со стабильным носителем по 0,2 *мг* на животное. Через определенные интервалы времени после инъекции собирали мочу, измеряли объем. Одновременно производили отбор проб крови из хвоста в той же группе крыс.

Кровь, полученную при забое другой группы животных, центрифугировали, отделяли плазму. В части плазмы определяли ультрафильтруемость стронция-90 и кальция-45 методом диализа [4].

Парциальные функции почек определяли у интактных животных по инулину через 16—18 *ч* после введения радиоактивных изотопов, после водной нагрузки. При расчетах использовали общепринятые формулы. Радиометрию образцов плазмы крови и мочи проводили в стандартных геометрических условиях относительным методом на установке Б-4 со счетчиком Т-25-БФЛ.

Результаты и обсуждение

При измерении уровня ультрафильтруемости стронция и кальция в плазме крови установлено, что количество этих изотопов (в % от содержания в целой плазме), способное профильтроваться в клубочках почек, незначительно изменяется в суточной динамике. Так, расчет общесуточного фильтрационного заряда для стронция и кальция (проведенный с учетом клиренса инулина) показал, что за сутки в клубочках почек профильтровывается в среднем 160% изотопов от введенного количества, причем стронция несколько больше, чем кальция (на 10—15%).

Найденные величины (см. таблицу) мочетока, фильтрации жидкой части плазмы и ее последующей реабсорбции в двух сериях опытов (Ca^{45} и Sr^{90}) соответствуют нормальным физиологическим величинам [5—7].

Различия в фильтрационном заряде стронция и кальция незначительны и не могут существенно повлиять на величину выделения их с мочой. Аналогичные данные получены и для реабсорбции ионов. Если за 100 принять количество фильтруемого кальция и стронция, а количество реабсорбированного радиоизотопа обозначить как R, то $100-R$ представляет собой количество изотопа, выделяемого с мочой.

Сопоставление величин $100-R_{Sr}=1$ и $100-R_{Ca}=0{,}2$ показывает, что небольшие различия в реабсорбции этих ионов могут иметь большое значение в преимущественном выделении стронция через почки ($\frac{1}{0{,}2}=5{,}0$). На рис. 1 представлено отношение P почасового и кумулятивного выделения стронция и кальция с мочой в течение суток. Почасовое выделение стронция и кальция в течение суток непостоянно. Так, если за первый час кальция выведено вдвое меньше, чем стронция, то в последующем его выделяется уже в 15—18 раз меньше. Если рассматривать P по общему выделению радиоизотопов с мочой за сутки, то характер изменения P аналогичен почасовому. Однако величина этого отношения нарастает менее интенсивно и равна к концу суток 7,5. Из этого следует, что P при выведении кальция и стронция через почки формируется в динамике. Если P по кумулятивному выделению обозначить как основной показатель, то отношение почасового выделения стронция и кальция является «скрытым».

Если принять, что величина реабсорбции стронция и кальция при введении их в кровоток в индикаторных количествах будет относительно постоянна, то изменение величины P может быть обусловлено активностью секреторно-диффузионных процессов, меняющихся с течением времени. Следовательно, зная величины выделенных стронция и кальция за счет фильтрационно-реабсорбционных процессов в общем выделении можно вычислить вклад секреторно-диффузионных процессов в общее выделение стронция и кальция через почки и оценить роль этих процессов в преимущественном выделении стронция перед кальцием.

Полученные величины степени очистки сыворотки крови от стронция и кальция почками (рис. 2) становятся постоянными лишь с 4—5-го

Парциальные функции почек (на 16—18-й час после поступления изотопов)

Изотоп	Мочеток, *мл·мин/кг*	Фильтрация плазмы, *мл·мин/кг*	Реабсорбция, % от профильтрованного	Фильтрация изотопов	Выделение изотопов с мочой	Реабсорбция изотопа, % к профильтрованному
				% от введенного		
Ca^{45}	0,15±0,06	6,8±2,5	97,2±0,5	0,06±0,02	0,00013±0,00001	99,8±0,06
Sr^{90}	0,12±0,03	9,0±1,2	98,2±1,2	0,09±0,02	0,00053±0,00010	99,0±0,12

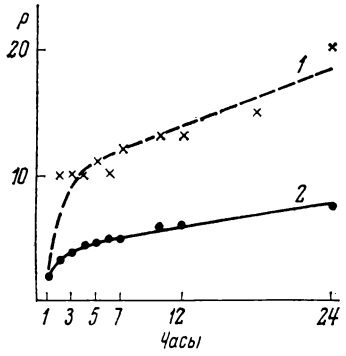


Рис. 1. Отношение выделенных стронция-90 и кальция-45 с мочой в динамике за сутки.

Выведение: *1* — почасовое, *2* — кумулятивное.

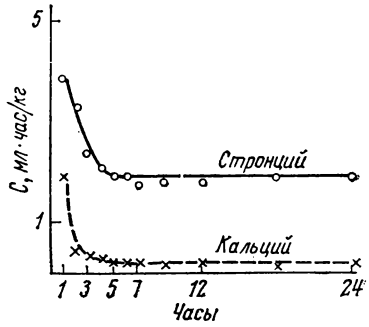


Рис. 2. Клиренсы (*C*) радиоизотопов при выведении через почки (данные представлены с ошибкой не более 20%).

часа наблюдения, в то время как с 1-го по 4—5-й час клиренсы *C* радиоизотопов интенсивно уменьшаются. Приняв стабильную часть клиренса за единицу, можно высчитать кратность изменения клиренсов за отрезок 1—5 *ч*. Интенсивное изменение клиренса обусловлено, по-видимому, добавочными процессами выделения — секреторно-диффузионными. Используя коэффициенты почасового выделения изотопов с мочой, можно определить количество стронция и кальция, выделенных с помощью секреции — диффузии (в % к введенному за сутки):

$$\frac{U_1}{U} \cdot 100,$$

где U_1 — количество радиоизотопа, выделенное с мочой с помощью дополнительных механизмов экскреции;

U — общее выделение радиоизотопов с мочой за сутки.

Для Sr^{90} эта величина равна 25%, для Ca^{45} — 46%. Таким образом, значительная часть стронция и кальция выводится из организма с помощью дополнительных механизмов, по-видимому, секреторно-диффузионных, причем кальция выводится в 2 раза больше, чем стронция. Действие секреторно-диффузионных процессов (см. рис. 2) наиболее выражено в течение первых часов и очень незначительно в последующие (см. рис. 1).

Количество выделенного стронция и кальция с помощью секреторно-диффузионных процессов за период с 5-го по 24-й *ч* вычислить данным способом невозможно, так как величина выделенных с мочой стронция и кальция этими процессами за данный период незначительна и не превышает ошибки определения клиренса.

Различный вклад секреторно-диффузионных процессов в общее выделение стронция и кальция с мочой, а также видимая «ограниченность» и изменчивость действия этих дополнительных процессов приводят к изменению соотношения в динамике количеств выделенных стронция и кальция.

Таким образом, преимущественное выделение стронция перед кальцием может быть обусловлено следующими факторами:

а) неодинаковой связью радиоизотопов с белками сыворотки крови и, следовательно, различной величиной фильтрационного заряда стронция и кальция в клубочках почек;

б) различной интенсивностью реабсорбции их в канальцах почек;

в) неодинаковым значением секреторно-диффузионных процессов при переносе стронция и кальция из перитубулярной жидкости в просвет канальцев почек.

Если различия в величине фильтрационного заряда не имеют решающего значения в преимущественном выделении стронция по сравнению с кальцием, то два последних фактора играют, как видно, значительно более важную роль.

ЛИТЕРАТУРА

1. C. R. Creger, M. N. A. Ansary, L. B. Colvin, J. R. Couch. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, **124**, 3, 799.
2. R. J. Della-Rosa, F. A. Smith, S. M. Stannar. Int. J. Rad. Biol., 1961, **3**, 6, 557.
3. J. Vostal, J. Heller. Ceskol. fysiol., 1966, **15**, 3, 178.
4. С. М. Пучкова. Об исследовании диализа с ультрафильтрацией и колоночного разделения на сефадексах для оценки связи белков с минеральными элементами. Мат-лы конференции. Уфа, 1966, 320.
5. F. Berglund. Scand. J. Clin. and Lab. Lubest., Suppl. 14, 1962, 64, 12.
6. F. Berglund. Acta Phys. Scand., 1965, **64**, 3, 238.
7. M. F. A. Bonet, G. Pehling. Rev. Soc. Argent. Biol., 1963, **39**, 5—8, 240.

1974 | АКАДЕМИЯ НАУК СССР · УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

З. В. ДУБРОВИНА, В. А. ОТЛЫГИН, П. М. МАЛКИН, Л. А. СОКОВ

О ДИНАМИКЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЗИЯ-137 ПО ОТНОШЕНИЮ К КАЛИЮ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ И СИСТЕМАХ

При изучении механизмов обмена радиоактивного цезия в организме одним из ключевых вопросов является его связь с калием. Известно, что при равновесии между рационом и организмом отношение Cs^{137}/K в целом организме в 2,5—3 раза выше, чем в рационе, т. е. наблюдается усиленная концентрация радиоцезия по сравнению с калием. Поскольку основная масса регистрируемого прижизненно цезия-137 находится в мышечной ткани, можно предположить, что отмеченное выше относится в основном к этой ткани. Но для более полного познания закономерностей обмена цезия в организме необходимы сведения о накоплении цезия по отношению к калию в других органах и системах, с другим составом тканевых белков, с другими скоростями обмена.

Определение динамики распределения цезия по отношению к калию в отдельных органах и системах и сопоставление коэффициентов концентрации цезия и калия в клеточной массе различных органов составило цель нашей работы.

Методика

Было поставлено два опыта. Первый проведен на 94 белых крысах (самцы), весом от 200 до 290 *г* (в среднем 242±2 *г*). В течение всего эксперимента животные получали нормальный виварийный рацион, в который вносили раствор Cs^{137} Cl из расчета 2 *мккюри* на крысу в сутки.

В течение опыта многократно определяли содержание цезия-137 в различных органах и тканях. Забой животных, по 5—6 особей, производили через 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75 и 90 дней после начала эксперимента. За сутки до забоя по шесть крыс помещали в обменные клетки для сбора выделений. При забое отбирали различные органы и ткани, плазму из крови получали обычным путем.

Содержание Cs^{137} в золе проб определяли относительным методом на счетчиках типа БФЛ-Т-25 (эффективность счета составляла 14%, статистическая ошибка измерения была в пределах 1—5%), содержание калия[1] в пробах — на пламенном фотометре ФПФ-58, ошибка±7%.

Условия второго эксперимента были аналогичны условиям первого, только крыс умерщвляли на 50, 100, 120 и 150-е сутки после введения радиоцезия.

Результаты

Анализ суточных порций рационов крыс на содержание в них Cs^{137} показал, что коэффициент вариации величины суточного поступления этого радиоизотопа равнялся 20%, т. е. был невелик. Корм животные поедали полностью.

[1] Содержание калия в пробах определяли В. М. Лебедев и И. Г. Водовозова.

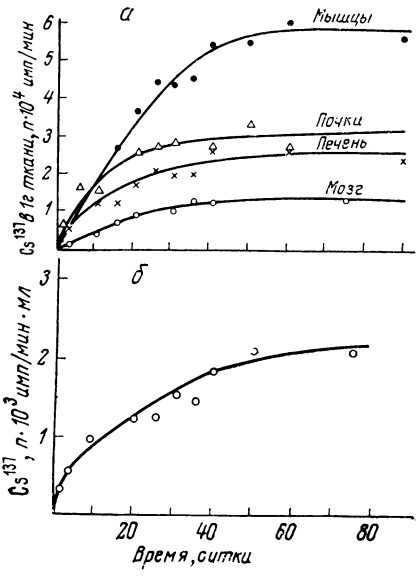


Рис. 1. Концентрация Cs^{137} в тканях (*а*) и плазме крови (*б*) крыс при длительном поступлении его с пищей.

Динамика накопления цезия-137 в некоторых органах и тканях представлена на рис. 1. Видно, что через 40—50 дней устанавливается относительно постоянное содержание радиоцезия в отдельных органах и тканях. Это же подтверждают и литературные данные [1—3].

По концентрации Cs^{137} в период от 50-х до 90-х суток все исследованные ткани можно расположить в следующий ряд: мышцы > почки > печень > кость > мозг > эритроциты > > плазма. Этот ряд соответствует приведенному в работах [1, 4].

В табл. 1 приведены параметры степеней функции, описывающей с высоким коэффициентом корреляции накопление радиоактивного цезия в тканях за период от 1 до 40 суток.

Из табл. 1 видно, что сначала ($t=1$ сутки) скорость включения цезия-137 была максимальна для печени и почек, минимальна — для мозга. В последующий период, судя по показателю и степени b, изменение концентрации радиоцезия в почках и печени относительно первоначальной концентрации при $t=1$ равно относительной скорости увеличения его концентрации в плазме и значительно ниже скорости прироста содержания цезия в мышцах или мозговой ткани. Это свидетельствует о высокой скорости обмена цезия в печени и почках, что подтверждается и при анализе соотношения Cs^{137}/K в системе ткань — плазма (рис. 2).

В печени и почках уже к концу первых суток (а возможно, и раньше) устанавливается постоянное соотношение между содержанием цезия и калия в ткани и в жидкой части плазмы, в то время как в мозгу и мышцах — после 15—20-х суток.

В табл. 2 приведено среднее отношение $\frac{Cs^{137}/K \text{ ткань}}{Cs^{137}/K \text{ плазма}}$ за период от 20-х до 90-х суток (I опыт) и от 100-х до 150-х (II опыт).

Как видно, для всех органов отмечается усиленная концентрация цезия по сравнению с калием из плазмы, однако неодинаковая для различных тканей. Интересным представляется найденное соотношение для мозга: если учесть, что в цереброспинальной жидкости содержание калия примерно в два раза ниже, чем в плазме [5], то соотношение $\frac{Cs^{137}/K \text{ мозг}}{Cs^{137}/K \text{ цер. сп. ж}}$ оказывается также равным 2—3.

Соотношение Cs^{137}/K в системе моча — плазма, рав-

Таблица 1

Параметры функции $y=At^b$ (y — накопление Cs^{137} в тканях за 40 дней опыта, t — в сутках)

Ткань	A, $\frac{имп/мин}{г}\cdot 10^3$	A, в цезиевых единицах	b	ρ
Мышцы .	2,09	830	0,921	0,991
Печень . .	5,09	3200	0,406	0,976
Почки . .	6,58	3800	0,415	0,955
Мозг . . .	0,47	225	0,962	0,992
Плазма . .	0,36	1450	0,410	0,949

Примечание. Для всех коэффициентов корреляции ρ $p<0,01$.

ное единице, свидетельствует об одинаковой скорости выделения обоих элементов из плазмы крови через почки в условиях равновесия.

Целесообразно оценить коэффициент концентрации цезия ($K_{цезия}$) в воде клеток различных тканей по сравнению с его содержанием в жидкой части плазмы.

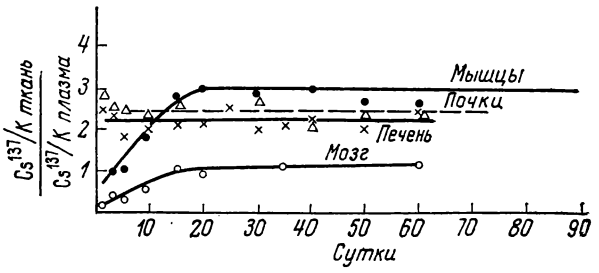


Рис. 2. Отношение $\frac{Cs^{137}/К\ ткань}{Cs^{137}/К\ плазма}$ в тканях при длительном поступлении с пищей.

Расчет произведен по формуле

$$K_{цезия}\ \frac{Cs_{in\ уд}}{Cs_{ex\ уд}} = \frac{[Cs_{орг} - (Cs_{пл} V_{ex})]}{V_{in} \cdot Cs_{пл}},$$

где $Cs_{in\ уд}$ и $Cs_{ex\ уд}$ — содержание цезия в 1 *мл* внутриклеточной и внеклеточной воды, соответственно;

$Cs_{орг}$ и $Cs_{пл}$ — содержание Cs^{137} в 1 *г* ткани и 1 *мл* жидкой части плазмы (составляющей 93% от веса плазмы);

V_{ex} и V_{in} — количество внеклеточной и внутриклеточной жидкости в 1 *г* ткани и в 1 *мл*, соответственно.

Принцип подобного расчета использован Ф. Б. Штраубом [6].

Количество вне- и внутриклеточной жидкости в тканях определено следующим образом. Предварительно на группе крыс аналогичного веса было найдено общее содержание воды в каждой ткани ($V_в$) при высушивании образцов до постоянного веса. Размер внеклеточного пространства (в % к весу ткани — $V_{\%}$) взят из работы [7].

Тогда $V_{ex} = V_в \cdot V_{\%}$ и $V_{in} = V_в \cdot V_{ex}$.

Аналогичным путем определены коэффициенты концентрации калия (табл. 3). Из таблицы видно, что коэффициенты концентрации цезия, как и калия, в воде клеток различных органов далеко не одинаковы. По величине *K* цезия исследованные ткани можно разделить на следующие группы: мышцы бедренные, почки, семенники и кожа (40—50), печень и сердечная мышца (25—30) и мозг (12—14).

Следует отметить однозначность результатов отношения *K* калия и цезия: для большинства исследованных органов (печени, почек, кожи, семенников) оно равно 1,9—2,2, для мышечной ткани 2,7—3,3.

Это позволяет предположить, что причина различия цезия и калия при включении их в клеточную фазу одинакова для большинства тканей и несколько отлична для мышечной ткани. Возможно, в мышцах

Таблица 2

Среднее отношение $\frac{Cs^{137}/К\ ткань}{Cs^{137}/К\ плазма}$

Ткань	I опыт	II опыт	Ткань	I опыт	II опыт
Мышцы бедра	3,15	3,20	Семенники	—	1,50
Печень	2,26	1,74	Кожа	—	1,95
Почки	2,60	1,90	Легкие	—	1,88
Мозг	1,02	1,50	Cs^{137}/К моча — плазма	1,05	—
Сердечная мышца	—	3,14			

Таблица 3

Коэффициент концентрации калия и цезия-137 в водной клеточной фазе различных тканей на период равновесия

Ткань	Колич. воды, % к весу органа		Колич. калия, *мг* на 1 *г* ткани		$K_к$		$K_к$ цезия / $K_к$ калия
	V_Σ	V_{ex}	всего	в том числе внеклеточного	калия	цезия	
Мышца бедра	74,5	12,5	2,98	0,034	17,6	47,5 (56*)	2,7
Мышца сердечная	78,5	31,5	1,20	0,085	8,8	29,3	3,3
Печень	71,0	20,0	1,91	0,054	13,5	25,0 (24*)	1,9
Почки	74,5	43,5	2,08	0,117	32,0	50,0	2,2
Мозг	79,0	27,5	1,30	0,073	8,9	12,3 (14*)	1,5
Кожа	57,0	43,5	0,93	0,117	22,0	46,3	2,1
Семенники	52,0	28,0	1,75	0,070	26,6	49,6	1,9

* По данным II опыта.

существует еще и дополнительный фактор, обусловливающий повышенную дискриминацию калия по сравнению с цезием при их отложении в клеточной массе. Одним из таких факторов может быть специфический белок мышечной ткани — актомиозин [8].

Полученные данные свидетельствуют о полной аналогии в распределении цезия и калия по отдельным органам и системам с постоянно большим коэффициентом фиксации первого элемента по сравнению со вторым. Следует ожидать их конкурентных отношений при включении в клеточную массу, при условии, конечно, ограниченной обменной емкости структур, ответственных за это включение.

Учитывая очень быстрое установление равновесия между содержанием радиоцезия в плазме и в некоторых тканях (например, в печени и почках), можно сделать вывод о том, что в этих тканях нет фракций с малой скоростью обмена, во всяком случае их вклад в общее содержание цезия в этих органах очень незначителен. Поэтому приведенные в ряде работ величины медленнообменных фракций и эффективный период полувыведения Cs^{137} из этих фракций для печени или почек отражают, по-видимому, только условия обмена мышечной ткани, с которой эти органы быстро приходят в равновесие через плазму. Отсюда следует сделать вывод о трудности определения истинной скорости обмена в таких тканях в условиях in vivo, если основная масса радиоизотопа содержится в другой ткани с меньшей скоростью обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Булдаков, Ю. И. Москалев. Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней Cs^{137}, Sr^{90}, Ru^{106}. М., Атомиздат, 1968.
2. J. Ballou, R. Thompson R. Health. Physics, 1958, **85**, 1.
3. R. Wasserman, C. Comar. Rad. Res., 1961, **15**, 1, 70.
4. J. Furchner, G. Tratton, C. Richmond. Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, **116**, 2, 375.
5. В. М. Боголюбов. Патогенез и клиника водно-электролитных расстройств. М., Медгиз, 1968.
6. Ф. Б. Штрауб. Биохимия. Будапешт, Изд-во АН Венгрия, 1965.
7. J. Mannery, W. Bale. Amer. J. Phys., 1941, **132**, 1, 215.
8. В. А. Твердислов. Молекулярная биофизика. М., «Наука», 1965, 104.

А. В. БАЖЕНОВ, Г. А. МЕНЬШИКОВА

ЗАВИСИМОСТЬ ВЕЛИЧИНЫ ВЫВЕДЕНИЯ ИТТРИЯ-91 ИЗ ОРГАНИЗМА ОТ ДОЗЫ И СРОКА ПРИМЕНЕНИЯ Са-ЭДТА

В настоящее время накоплен большой экспериментальный материал по выяснению закономерностей поведения инкорпорированных радиоизотопов. Для ускорения выведения инкорпорированных металлов применяли комплексоны. Впервые комплексон ЭДТА для выведения из организма иттрия и плутония использовали А. З. Кач и И. П. Трегубенко. Имеющиеся в литературе данные по эффективности этого комплексона относятся к начальному периоду инкорпорации изотопов — в течение первых двух недель. Данные по применению ЭДТА на поздних стадиях инкорпорации радиоиттрия отсутствуют.

Целью нашей работы было изучение зависимости величины выведения иттрия-91 из организма от разных доз комплексона Са-ЭДТА, применяемых однократно в более поздние сроки (несколько месяцев) после его инкорпорации. Постановка таких экспериментов дает нам возможность, во-первых, судить о максимально доступной доле радиоиттрия в зависимости от дозы комплексона, во-вторых, определить оптимальную дозу комплексона для выведения иттрия-91 из организма в зависимости от сроков его применения и, в-третьих, о содержании излучателя в организме можно судить по количеству радиоактивности, выведенной Са-ЭДТА с мочой.

Материал и методика

Опыт проводили на 88 белых лабораторных крысах-самцах пятимесячного возраста. Животных разделили на 5 групп (I—V) по срокам введения им комплексона: на 3, 8, 32, 64 и 128-е сутки. В I—III группах было по 16, в IV—V по 20 крыс. Группы разбили на 4 подгруппы. Каждой подгруппе вводили определенные дозы комплексона.

Раствор хлорида иттрия-91 без носителя (pH 2) в объеме 0,4 *мл*, что соответствовало 40 *мккюри* на крысу, инъецировали в отпрепарированную хвостовую вену. Кальциевую соль ЭДТА (pH 7) в объеме 1 *мл* вводили внутрибрюшинно всем группам животных однократно по 10, 50, 100 и 200 *мкгмолей* на 3, 8, 32, 64 и 128-е сутки.

Подопытных животных забивали в разные сроки, предварительно высаживая их в обменные клетки за 4 дня до забоя (I группу животных высадили сразу же после введения радиоиттрия).

Измерение кратных образцов тканей и кала, а также упаренных образцов мочи проводили на полуавтоматическом аппарате «Тесла». После внесения поправок на самопоглощение в образцах содержание излучателя в тканях и выделениях выражали в процентах от введенного количества иттрия-91. Полученные данные по каждой группе живот-

Таблица 1

Содержание иттрия-91 в суточных порциях мочи крыс, % от введенного излучателя

Группа	Дни опыта	Доза Са-ЭДТА, *мкгмоль*			
		10	50	100	200
I	1-й	10,30±0,94	10,05±2,246	10,66±1,032	10,67±1,765
	2-й	1,14±0,079	1,63±0,105	1,22±0,112	1,154±0,092
	3-й*	1,62±0,0935	2,55±0,145	2,706±0,145	2,717±0,102
	4-й	0,52±0,058	0,69±0,055	0,795±0,043	0,905±0,046
II	6-й	0,095±0,005	0,081±0,007	0,071±0,008	0,091±0,026
	7-й	0,104±0,014	0,094±0,005	0,089±0,015	0,101±0,008
	8-й*	1,034±0,125	1,52±0,116	1,475±0,07	2,077±0,134
	9-й	0,252±0,025	0,271±0,033	0,418±0,046	0,466±0,034
III	30-й	0,032±0,006	0,028±0,002	0,025±0,003	0,031±0,005
	31-й	0,049±0,004	0,033±0,002	0,030±0,005	0,036±0,001
	32-й*	0,864±0,065	0,912±0,033	1,179±0,167	1,635±0,154
	33-й	0,163±0,026	0,199±0,027	0,252±0,032	0,385±0,007
IV	62-й	0,02±0,002	0,02±0,004	0,02±0,001	0,016±0,002
	63-й	0,023±0,004	0,024±0,001	0,025±0,002	0,020±0,018
	64-й*	0,445±0,031	0,673±0,077	0,932±0,103	1,156±0,198
	65-й	0,094±0,006	0,144±0,022	0,196±0,019	0,267±0,051
V	126-й	0,021±0,007	0,021±0,007	0,018±0,001	0,021±0,002
	127-й	0,022±0,002	0,025±0,001	0,022±0,002	0,024±0,001
	128-й*	0,265±0,041	0,502±0,068	0,608±0,055	0,641±0,046
	129-й	0,061±0,010	0,119±0,017	0,106±0,028	0,177±0,025

* Инъекция комплексона.

ных подвергали статистической обработке — вычисляли средние величины и стандартное отклонение, характеризующее дисперсию опытных данных.

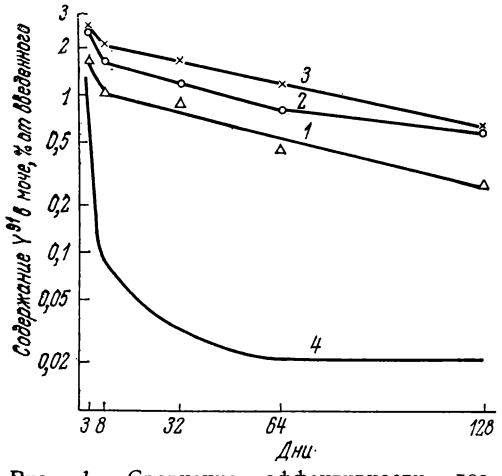


Рис. 1. Сравнение эффективности доз Са-ЭДТА в выведении иттрия-91 с мочой. Доза комплексона, *мкгмоль*: *1* — 10, *2* — 50—100, *3* — 200 и *4* — контроль.

Результаты и обсуждение

Анализ данных табл. 1 показывает, что естественное выделение невесомого иттрия-91 с мочой в первый день составляет в среднем 10,4% и резко снижается на второй день (до 1,3%). В дальнейшем содержание излучателя в моче (6—7-й день) падает до 0,1%, что согласуется с ранее полученными данными [1—7]. В более поздние сроки, начиная с 30-го и по 127-й день, экскреция металла с мочой колеблется в небольших пределах и составляет

Таблица 2

Содержание иттрия-91 в суточных порциях кала крыс,
% от введенного излучателя

Группа	Дни опыта	Доза Са-ЭДТА, *мкгмоль*			
		10	50	100	200
I	1-й	0,60±0,274	1,16±0,381	1,538±0,351	1,784±0,585
	2-й	1,62±0,329	0,68±0,080	0,902±0,359	0,850±0,114
	3-й*	0,62±0,226	0,502±0,212	0,582±0,167	0,489±0,186
	4-й	0,36±0,037	0,351±0,052	0,337±0,041	0,281±0,074
II	6-й	0,227±0,052	0,275±0,032	0,171±0,026	0,302±0,036
	7-й	0,154±0,055	0,205±0,036	0,156±0,019	0,166±0,044
	8-й*	0,176±0,027	0,09±0,024	0,113∓0,020	0,142±0,006
	9-й	0,156±0,046	0,272±0,051	0,243±0,082	0,163±0,089
III	30-й	0,023±0,007	0,041±0,009	0,031±0,008	0,051±0,008
	31-й	0,072±0,017	0,05±0,010	0,067±0,014	0,044∓0,012
	32-й*	0,038±0,004	0,047±0,003	0,041±0,005	0,054±0,016
	33-й	0,052±0,009	0,042±0,004	0,094±0,027	0,054±0,016
IV	62-й	0,055±0,036	0,055±0,015	0,089±0,026	0,089±0,025
	63-й	0,176±0,024	0,145±0,010	0,091±0,032	0,078±0,021
	64-й*	0,053±0,007	0,074±0,017	0,054±0,020	0,098±0,016
	65-й	0,069±0,002	0,075±0,021	0,097±0,019	0,107±0,009
V	126-й	0,011±0,004	0,019±0,005	0,011±0,005	0,011±0,005
	127-й	0,007±0,001	0,012±0,0001	0,021±0,004	0,017±0,004
	128-й*	0,016±0,004	0,016±0,005	0,027±0,008	0,014±0,005
	129-й	0,015±0,003	0,022±0,008	0,026±0,005	0,022±0,005

* Инъекция комплексона.

0,019—0,037%. Изменения интенсивности выделения иттрия-91 с мочой в зависимости от дозы комплексона представлены на рис. 1. Дозы Са-ЭДТА 50 и 100 *мкгмоль* из-за отсутствия достоверных различий между ними на протяжении всех сроков их применения представлены суммарной кривой. Как видно из рисунка, дозы комплексона резко повышают выделение иттрия с мочой; естественное выделение иттрия с мочой (см. рис. 1, *4*) вплоть до 64-го дня снижается более резко, чем выделение излучателя комплексоном Са-ЭДТА. Отсюда можно сделать вывод, что доступная для выведения комплексоном доля излучателя, находящегося в организме, уменьшается медленнее, чем для естественных механизмов мобилизации радиоиттрия.

Если теперь сопоставить эффективность разных доз Са-ЭДТА отдельно для каждого срока опыта, станут заметными некоторые закономерности в ходе кривых.

Таблица 3

Содержание иттрия-91 во всем организме и скелете крысы по срокам,
% от введенного излучателя

День	Весь организм	Скелет
3-й	84,05±0,84	59,20±2,09
8-й	77,74±0,82	60,92±1,25
32-й	69,49±1,61	58,85±1,71
64-й	68,94±1,14	59,30±1,55
128-й	70,57±0,48	59,85±1,37

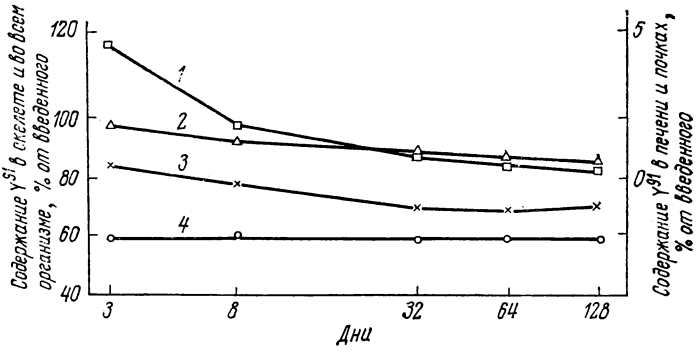


Рис. 2. Изменение во времени содержания иттрия-91 в тканях и органах крыс.

1 — печень, *2* — почки, *3* — весь организм ко дню введения комплексона, *4* — скелет.

Так, на 3-й день опыта наблюдается быстрый начальный рост эффективности комплексона для всех доз. Ход кривых для этих доз одинаковый, хотя и имеются значимые различия между 10 и 200 *мкгмолями* Са-ЭДТА ($p=0{,}007$). Поскольку достоверной разницы между кривыми *2* и *3* нет, практически можно применять в этот период 100 *мкгмоль*. С отдалением срока применения комплексона зависимость эффективности от его дозы описывается параллельными прямыми до 64-го дня, т. е. в пределах малых доз нарастание эффективности идет медленно и одинаково для всех доз, но значительно ускоряется при больших дозах. Четко заметно это лишь с 8-х по 64-е сутки.

По-видимому, в ранние сроки опыта излучатель фиксирован в тканях не очень прочно, поэтому уже в пределах малых доз быстро нарастает эффективность комплексона. Это можно рассмотреть и с иной точки зрения: в ранние сроки значительная доза депонированного в тканях излучателя легко доступна для комплексона, поэтому уже в пределах от 10 до 100 *мкгмолей* достигается максимум эффективности ЭДТА; на поздних стадиях опыта, когда оставшийся в тканях излучатель уже фиксирован прочно, т. е. легко доступная для комплексона доля его незначительна, заметного выведения иттрия-9 удается добиться лишь большими дозами комплексона.

Содержание иттрия в кале (табл. 2) в первые двое суток меньше (1,27—1,01%), чем в моче, но затем, начиная с 6-го дня, превышает количество иттрия, выделяемого с мочой (0,036—0,224 и 0,036—0,1%, соответственно). Ни одна из испытуемых доз комплексона не дала повышения содержания иттрия в кале по сравнению с естественным выделением его до применения комплексона.

Выяснив закономерности выведения иттрия в зависимости от срока и дозы применения комплексона, рассмотрим естественное поведение излучателя в организме. Подопытных животных мы забивали в разные сроки, а это позволяет получить данные о естественном содержании инкорпорированного иттрия в организме на протяжении длительного времени. Для этого к сумме содержания иттрия во всех тканях и органах в день забоя мы прибавили количество иттрия, выведенного с мочой и калом в «комплексонный» и «послекомплексонный» дни (табл. 3).

Естественное выведение иттрия из организма со временем уменьшается с 84 до 69,5% (рис. 2, *3*). Снижение хорошо выражено до 32-го дня, на более поздних сроках, когда естественное выделение с мочой и калом незначительно, содержание иттрия в организме почти не изме-

няется и держится примерно на одном уровне до 128-го дня (69%). Действие разных доз комплексона не изменяет количества инкорпорированного иттрия и в скелете (см. рис. 2, *4*). Содержание металла на протяжении всех сроков, как это было установлено и раньше [1, 4, 6], не изменяется, а комплексон эффективен в течение всего эксперимента. Интересно выяснить, в какой степени доступен для комплексона радиоиттрий, депонированный в разных тканях.

Попытка определения доступности иттрия из мягких тканей не дала положительного результата. Содержание иттрия в печени и почках уменьшается быстро (рис. 2, кривые *1* и *2*) и не зависит от дозы. Однако, как видно из приведенных данных, общий эффект однократной инъекции комплексона, т. е. выведенное им количество радиоиттрия из организма, составляет малую величину. Поэтому если бы к моменту инъекции комплексона в тот или иной временной срок эксперимента мы забивали контрольных крыс, нам не удалось бы заметить статистически достоверного снижения содержания излучателя в отдельно взятом органе. Для установления преимущественной мобилизации радиоиттрия комплексоном из той или иной ткани необходимы эксперименты с многократным ежедневным применением комплексона [8, 9].

Методом количественной диагностики показано, что выводимая комплексоном доля содержащегося в организме токсического металла должна зависеть, в частности, от времени применения комплексона после отравления токсическим металлом и от дозы комплексона. В ранние сроки после отравления (рис. 3) наблюдается довольно резкое падение выводимой доли металла в зависимости от момента применения комплексона. В дальнейшем (после 8-х суток) снижение его эффективности идет по экспоненциальному закону. Разница в выводимой доле от находящегося в организме металла составляет около 2, 3 при изменении дозы комплексона от 10 до 200 *мкгмолей*. Отсюда следует, что без учета применяемой в терапии, а параллельно и для диагностики дозы комплексона мы можем допустить ошибку в расчете дозы более чем в два раза. В пределах изученного срока (до 128-го дня) выводимая доля изменяется в четыре раза для максимальной дозы комплексона и более чем в пять раз — для минимальной. Поэтому надо строго учитывать, через какой срок после отравления проводится количественная диагностика.

Выводы

1. Выделение радиоактивного иттрия из организма происходит наиболее интенсивно в течение первых суток после его внутреннего введения (с мочой 10,4%, с калом 1,3%). В последующие дни интенсивность выделения, в особенности через почки, резко снижается и уже с 6-го дня преобладает экскреция с калом. Уменьшение содержания иттрия в организме происходит за счет мобилизации его из мягких тканей, в то время как содержание в скелете остается постоянным в течение всего опыта (128 дней).

2. Инъекция комплексона Са-ЭДТА повышает выделение излучателя с мочой. Чем поз-

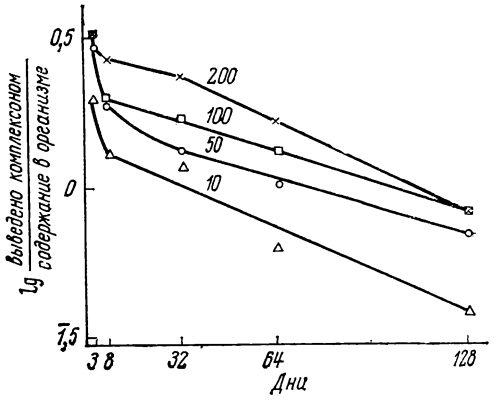


Рис. 3. Доступность иттрия-91 для разных доз Са-ЭДТА (цифры на кривых) во времени.

же он применяется, тем ниже его эффективность. Существует явная зависимость эффективности комплексона от его дозы, которая сохраняется на протяжении всего опыта.

3. Доступная для Са-ЭДТА доля иттрия, находящегося в организме, уменьшается медленнее, чем для естественных механизмов мобилизации. Это наблюдается для всех испытанных доз и на протяжении всех сроков эксперимента.

4. Установленная зависимость изменения доступности иттрия-91 для разных доз комплексона с учетом времени применения позволяет определить содержание излучателя в организме по количеству выведенной Са-ЭДТА радиоактивности с мочой, что может лечь в основу количественной диагностики отравления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1957, вып. 9, 4—19.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Там же, 20—58.
3. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Комплексоны. Свердловск, 1958, 75—78.
4. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Там же, 89—96.
5. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, 64—73.
6. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Биохимия, 1961, **26**, 1, 177—187.
7. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, 74—83.
8. И. П. Трегубенко. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1967, вып. 13, 48—56.
9. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных Урал. фил. АН СССР, 1970, вып. 68, 95—103.

Е. И. СУХАЧЕВА, С. С. ЛЕКОХМАХЕР, Т. П. АРХИПОВА

УРОВЕНЬ РАСПАДА КОМПЛЕКСА Y-ЭДТА В ОРГАНИЗМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВВОДИМОЙ ДОЗЫ

Полиаминополикарбоновые кислоты в водных растворах образуют прочные комплексы с рядом металлов, однако в условиях организма эти соединения в большей или меньшей степени распадаются. Даже при избытке ЭДТА наблюдается распад комплексов иттрия, цинка, марганца и железа [1—3] в результате конкуренции эндогенных металлов за комплексон, биокомплексонов и активных поверхностей — за радионуклид [1—5]. Взаимоотношения внутренней среды организма и комплексных соединений все еще изучены недостаточно, а между тем выяснение условий распада хелатных соединений в организме имеет существенное значение как с точки зрения повышения эффективности комплексонов и направленного синтеза специфических комплексообразователей, так и для выяснения некоторых вопросов минерального обмена.

Один из путей решения этой задачи — изучение степени распада комплексов в организме в зависимости от инкорпорируемой весовой дозы. По данным работы [6], через 24 *ч* после внутривенного введения крысам Y^{88}-ЭДТА в дозах 1 и 100 *мкгмолей* в организме остается 35 и 15% излучателя, соответственно, что указывает на более высокий уровень распада низкой дозы комплекса. Распределение оставшейся в организме доли излучателя также подчиняется дозовой зависимости. Авторы не приводят данных по выделению иттрия через почки. Между тем изучение уровня выбывания комплексных соединений с мочой позволило бы получить дополнительную информацию о скорости и величине распада хелатных соединений в организме.

Целью наших исследований являлось изучение динамики выделения и степени распада комплексного соединения Y^{91}-ЭДТА в широком диапазоне инкорпорируемых доз в организме крыс.

Методика исследований

Опыты проводили на самках белых крыс (вес 232,3±4,3 *г*). Растворы комплекса Y-ЭДТА, меченого по иттрию-91, готовили с 10%-ным избытком комплексона в соотношении 1 : 1,1. Хелаты инъецировали в v. jugularis в дозах от 10^{-5} до 250 *мкгмолей* на крысу в объеме 0,4 *мл* при pH≈7,4. Для усиления диуреза крысам до инъекции комплекса подкожно вводили по 5 *мл* 0,9%-ного раствора NaCl, а после инъекции — по 5 *мл* дистиллированной воды перорально. После введения комплекса крыс катетеризировали, порции мочи отбирали через каждые 30 *мин* в течение 4 *ч*, затем животных помещали в обменные клет-

Органы и выделения	Y^{91} невесомый	Дозы комплекса,			
		0,00001	0,001	0,01	0,1
Печень	7,895±0,926	56,736±2,275	9,986±1,294	2,448±0,071	1,969±0,161
Почки	4,113±0,159	3,447±0,253	2,739±0,719	1,365±0,165	1,303±0,247
Селезенка . . .	0,176±0,026	1,399±0,201	0,274±0,040	0,062±0,007	0,030±0,005
Скелет	51,907±1,221	18,961±1,143	13,166±2,080	9,445±0,478	9,040±1,394
Мягкие ткани тушки . . .	19,602±0,765	10,595±0,979	10,141±1,320	5,701±0,373	5,103±0,428
Кровь	0,182±0,006	0,235±0,022	0,143±0,037	0,073±0,017	0,065±0,007
Моча	15,026±0,413	8,543±1,123	63,169±2,558	80,026±1,041	81,772±1,599
Кал	1,594±0,153	0,334±0,047	0,659±0,252	0,804±0,123	0,604±0,078

Примечание. В каждой группе 5—8 крыс; баланс составляет 99,57±1,18%.

ки и через 24 *ч* их забивали под эфирным наркозом. Пробы крови брали из хвостовых вен в разные сроки после инъекции.

Подготовку проб для определения содержания излучателя в выделениях и тканях животных проводили по методике, принятой в лаборатории. Результаты выражали в процентах от введенной дозы иттрия-91 после внесения поправки на самопоглощение в толщине слоя навески.

Результаты и обсуждение

Результаты опытов показывают, что распад комплекса Y^{91}-ЭДТА в организме крыс зависит от введенной дозы хелата, причем степень расщепления его значительно возрастает с уменьшением дозы (см. таблицу). После инъекции комплекса в количестве 10^{-5} *мкгмоль* на крысу в организме задерживается свыше 90% от введенного излучателя, а выделение с мочой составляло всего 8,5%. Характер распределения оставшейся в организме доли иттрия-91 приближается к ретикуло-эндотелиальному, поскольку около 57% радиоактивного иттрия депонировалось в печени, 1,4% в селезенке и лишь 18,9% в скелете. При повышении дозы инъецируемого комплекса до 10^{-31} *мкгмоль* на крысу резко возрастает уровень выделения комплекса через почки (63%) и значительно снижается депонирование в печени и селезенке. Дальнейшее увеличение вводимой дозы комплекса с 0,1 до 250 *мкгмоль* лишь незначительно влияет на величину выделения Y^{91}-ЭДТА с мочой (81,78—87,67%), но характер распределения иттрия-91, оставшегося в организме, существенно изменяется. Наблюдается дальнейшее снижение отложения излучателя в органах ретикуло-эндотелиальной системы и костной ткани с возрастанием от дозы к дозе накопления в мягких тканях тушки с 5,1% при дозе в 0,1 *мкгмоль* до 11,2%. Абсолютное накопление иттрия, выраженное в микрограмм-молях на всю ткань или орган, с увеличением дозы резко возрастает (рис. 1). При этом не было установлено превышения емкости какого-либо органа или ткани, что ясно видно из характера кривых.

Анализ данных по динамике выделения комплекса через почки позволил установить, что выделение низких доз Y^{91}-ЭДТА (до 0,1 *мкгмоль*) подчиняется сложной экспоненциальной зависимости (рис. 2), описывающейся уравнением $A_t = A_1 e^{-\lambda_1 t} - A_2 e^{-\lambda_2 t}$, где A_t — процент активности, выделившейся через почки за время t.

Содержание иттрия-91 в органах и выделениях крыс через 24 *ч* после внутривенного введения комплекса Y^{91} ЭДТА, % баланса

мкгмоль на крысу					
1,0	10,0	25,0	50,0	100,0	250
1,053∓0,051	0,671±0,060	0,788±0,041	0,992±0,223	1,113±0,186	0,916±0,052
2,062±0,288	1,105±0,096	0,868±0,067	0,758±0,225	0,750±0,083	0,583±0,039
0,028±0,001	0,034±0,003	0,027∓0,003	0,046±0,007	0,036±0,005	0,065±0,012
7,180±0,666	2,437±0,152	1,644±0,121	1,315±0,279	2,493±0,136	1,667±0,197
6,173±0,449	10,591±1,058	11,894±0,631	10,516±0,401	11,171±0,116	8,107±0,322
0,030±0,001	0,033±0,004	0,029±0,012	0,010±0,002	0,018±0,002	0,023±0,002
82,555±0,947	84,891±1,170	83,485±2,831	86,026±0,440	83,649±1,612	87,655±0,651
0,992±0,291	0,273±0,083	1,056±0,292	0,419±0,232	0,671±0,108	0,785±0,456

Динамика выделения через почки комплекса в пределах доз 0,1—100 *мкгмоль* за 4 *ч* после инъекции подчиняется экспоненциальной зависимости, которая может быть описана уравнением прямой (рис. 2, *б*). Регрессионный анализ данных в пределах этих доз выявил недостоверность различий как средних значений, характеризующих выделение за каждые 30 *мин*, так и углов наклона прямых ($p=0{,}44$ и 0,09 соответственно). Динамика выделения Y^{91}-ЭДТА с мочой при дозе в 250 *мкгмоль*

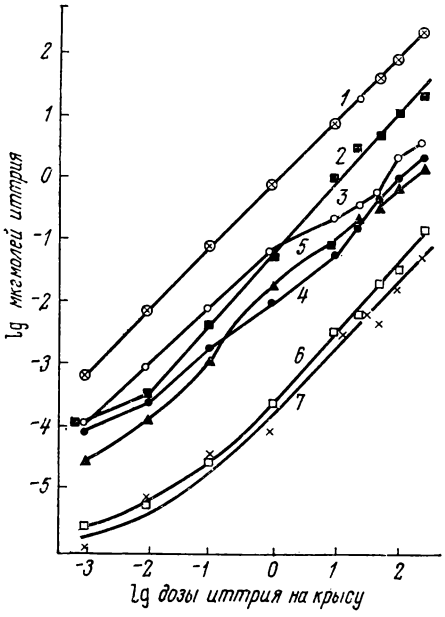


Рис. 1. Содержание иттрия в тканях и выделениях через 24 *ч* после внутривенной инъекции возрастающих доз Y^{91}-ЭДТА:

1 — моча, *2* — мягкие ткани тушки, *3* — скелет, *4* — печень, *5* — почки, *6* — селезенка, *7* — кровь.

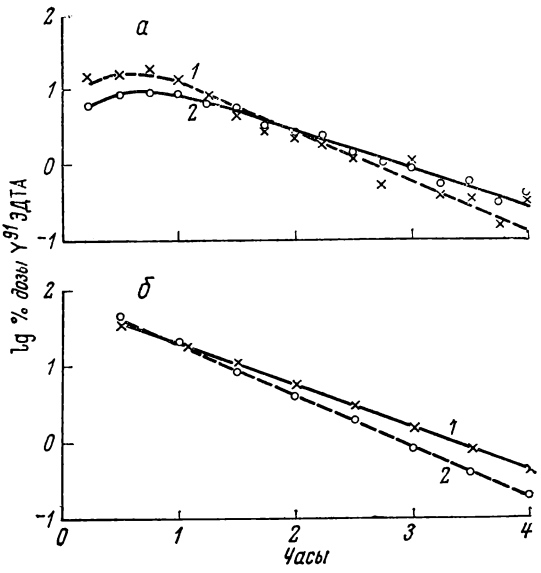


Рис. 2. Динамика выделения Y^{91}-ЭДТА с мочой после внутривенной инъекции комплекса.

а: *1* — 0,01 *мкгмоля*, $A_t = 58{,}96e^{-1{,}482t} - 70{,}03e^{-3{,}625t}$, $T_{1/2}=28{,}4$ и 11,4 *мин*; *2* — 0,001 *мкгмоля*, $A_t = 29{,}91e^{-1{,}182t} - 36{,}98e^{-3{,}126t}$, $T1/2=35{,}1$ и 13,3 *мин*;

б: *1* — 0,1 — 100 *мкгмоль*, $A_t=78{,}1e^{-1{,}33t}$, $T1/2=31{,}2$ *мин*; *2* — 250 *мкгмоль*, $A_t = 97{,}0e^{-1{,}562t}$, $T_{1/2}=26{,}5$ *мин*.

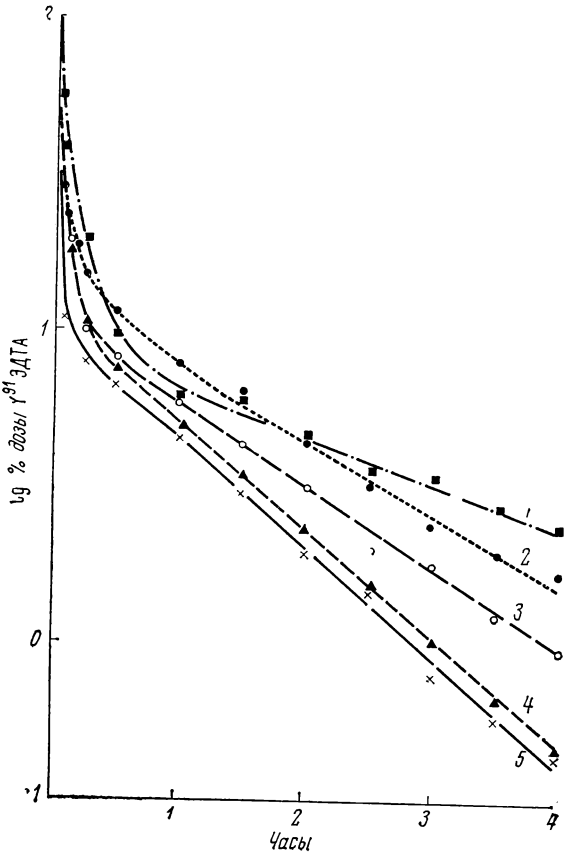


Рис. 3. Клиренс крови после внутривенной инъекции возрастающих доз Y^{91}-ЭДТА. Дозы, *мкгмоль*: *1* — 0,00001, $A_t = 51{,}79e^{-17{,}8t} + 39{,}15e^{-5{,}809t} + 9{,}068e^{-0{,}344t}$, $T_{1/2} = 2{,}3$; 7,2 *мин*; 2,01 *час*, соответственно; *2* — 0,001, $A_t = 78{,}80e^{-21{,}65t} + 8{,}32e^{-3{,}322t} + 12{,}88e^{-0{,}525t}$, $T_{1/2} = 1{,}9$; 12,5 *мин*; 1,32 *ч*, соответственно; *3* — 0,01 — 0,1, $A_t = 87{,}02e^{-22{,}84t} + 1{,}44e^{-0{,}779t} + 10{,}81e^{-0{,}651t}$, $T_{1/2} = 1{,}8$; 53,3 и 63,8 *мин*, соответственно; *4* — 1,0 — 100, $A_t = 85{,}33^{e-24{,}84t} + 2{,}94e^{-1{,}876t} + 11{,}73e^{-0{,}785t}$, $T_{1/2} = 1{,}8$; 21,1; 52,9 *мин*, соответственно; *5* — 250, $A_t = 91{,}20e^{-34{,}197t} + 5{,}531e^{-1{,}009t} + 4{,}70e^{-0{,}59t}$, $T_{1/2} = 1{,}2$; 41,2; 77 *мин*, соответственно.

также описывается уравнением для прямой, однако по сравнению с более низкими дозами скорость выделения через почки комплекса при этой дозе несколько возрастает. Найдены достоверные различия как в величине средних временных значений выделения ($p = 0{,}0002$), так и в углах наклона прямых ($p = 0{,}0002$).

Суточное выделение иттрия с мочой в пределах доз от 0,1 до 250 *мкгмоль*, выраженное в весовых количествах, возрастает прямо пропорционально введенной дозе хелата (см. рис. 1). Клиренс крови для всех изученных доз в течение первых 4 *ч* после инъекции комплексов удовлетворительно описывается трехэкспоненциальным уравнением (рис. 3). Содержание Y^{91}-ЭДТА в крови при $t = 0$ определяли экстраполяцией из точек 5 и 15 *мин* после инъекции. Основная фракция излучателя (81—91%) выбывает из крови с $T_{1/2} = 1{,}1$—$1{,}8$ *мин*, что можно объяснить разведением его в межтканевой жидкости. Вторая фракция, составляющая 1,35—5,53% от введенной дозы излучателя, выбывает

значительно медленнее ($T_{1/2}$=21,1—53,3 *мин*) и самая медленная фракция (4,7—11,13%), характеризующая относительно прочную фиксацию излучателя в крови, имеет период полувыведения от 53 до 77 *мин*. Как видно из этих данных, клиренс крови изменяется в зависимости от дозы инъецированного комплекса. Наиболее быстро происходит очищение крови при дозе в 250 *мкгмоль*, что совпадает с данными по выбыванию Y^{91}-ЭДТА через почки. С уменьшением дозы вводимого комплекса замедляется клиренс крови.

Заключение

Проведенные исследования показали, что степень распада хелатного соединения Y^{91}-ЭДТА, характер распределения оставшейся в организме доли излучателя, а также динамика выбывания иттрия-91 из крови и через почки определяются дозой инъецированного комплекса. В наибольшей степени подвергается расщеплению комплекс Y^{91}-ЭДТА в дозе 10^{-5} *мкгмоль* на крысу. Характер распределения оставшейся в организме доли излучателя приближается к ретикуло-эндотелиальному, поскольку отмечается повышение накопления радиоизотопа в печени и селезенке и снижение — в скелете. Однако трудно представить, чтобы количество металла в $9 \cdot 10^{-6}$ *мкгмоль*, освобождающееся при распаде комплекса, распределялось в организме аналогично 10 *мкгмолям* иттрия при внутривенном введении [1, 2]. Это требует экспериментального изучения.

С увеличением дозы инкорпорируемого комплекса возрастает уровень выделения его с мочой и снижается, соответственно, отложение в органах и тканях, а также изменяется и характер распределения излучателя. Отложение излучателя в печени и селезенке снижается, что указывает на то, что распад комплекса происходит в организме не сразу после инъекции, а постепенно, иначе трудно объяснить, почему при дозе в 50 или 100 *мкгмоль*, распадающихся за сутки в организме почти на 20% (что в переводе на весовые количества составляет 10 и 20 *мкгмоль* на крысу соответственно), отложение в органах ретикуло-эндотелиальной системы не возрастает, а, наоборот, падает по сравнению с более низкими дозами.

Более того, снижение отложения иттрия-91 в скелете и возрастание накопления в мягких тканях тушки с увеличением дозы инкорпорируемого комплекса дает возможность сделать еще одно предположение о том, что освобождающийся при распаде комплекса металл находится не в ионной форме (в этом случае наблюдалось бы повышенное отложение излучателя в костной ткани), а, возможно, в виде каких-то мелкодисперсных комплексов, обеспечивающих перенос катионов и в мягкие ткани тушки.

Анализ данных по выбыванию иттрия-91 из крови и через почки позволяет сделать вывод о том, что с увеличением инкорпорируемой дозы комплекса возрастает скорость очищения крови от излучателя и выделения Y^{91}-ЭДТА с мочой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Сборник работ лаборатории биофизики. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1957, вып. 9, стр. 4—19.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Комплексоны. Свердловск, 1958, 75—88 (Урал. фил. АН СССР).
3. Е. И. Сухачева. Влияние катионов цинка, марганца и железа на выделение ЭДТА через почки. Статья в настоящем сборнике, стр. 57.
4. С. С. Лекохмахер, Е. И. Сухачева. Вопросы радиационной медицины. Свердловск, 1970, 16—17.
5. Н. М. Любашевский. Синтез, изучение свойств и применение детоксирующих соединений. Свердловск, 1971, 118—120.
6. V. Volf, A. Seidel, M. Vladáz. Atomkernenergie, 1970, 15, 141—146.

Б. В. ПОПОВ, В. С. БЕЗЕЛЬ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСОНА

Актуальной задачей комплексонотерапии является изучение механизма действия комплексонов на инкорпорированные токсические металлы. Значительные трудности в ее решении связаны со сложностью взаимоотношений, в которые вступает комплексон в живом организме, и с нестационарностью этих процессов. Кроме того, сами токсические металлы «содержатся в тканях организма в разных состояниях, неодинаково доступных для комплексона. Причем доступность эта может быть как гистологического (микролокализация), так и физико-химического порядка» [1].

Определенный вклад в решение данной проблемы могут внести методы математического моделирования, позволяя выделить из сложной картины наиболее существенные моменты и оценить степень влияния каждого из них на изучаемый процесс. В настоящей работе сделана попытка создать математическую модель действия комплексона, учитывающую динамику изменения концентраций комплексона и токсического металла в условиях живого организма. Для этого использованы принципы построения и анализа многокамерных моделей [2, 3].

Построение модели

Будем считать, что инкорпорированный токсический металл находится в организме в двух формах: одна (x_1) выводится из организма за счет естественных механизмов экскреции, а другая (x_2) — лишь путем перехода в первую форму. Назовем их лабильной и депонированной формами. Не связывая эти формы с конкретным физико-химическим состоянием и местом локализации металла, их можно представить в виде отдельных камер, связанных между собой (рис. 1). Построенная таким образом двухкамерная модель процессов естественного обмена токсического металла в организме описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -(K_{13}+K_{12})\,x_1+K_{21}x_2\,, \\ \dot{x}_2 &= K_{12}x_1-K_{21}x_2\,, \\ \dot{x}_3 &= K_{13}x_1, \end{aligned} \tag{1}$$

где $\dot{x}_1$, $\dot{x}_2$ и $\dot{x}_3$ — концентрации (в отн. ед.) токсического металла в лабильной и депонированной формах и в системе выведения, соответственно (точка над переменной обозначает производную по времени);

K_{ij} — коммуникационные константы скорости перехода вещества из i-й камеры в j-ю $\left(\frac{1}{\text{сутки}}\right)$.

Поскольку комплексон проникает прежде всего в жидкости организма [4], можно предположить его воздействие на ту часть инкорпорированного металла, которая выводится из организма естественным образом, т. е. на металл в лабильной форме. Подобных взглядов придерживаются и другие исследователи [5]. Следовательно, доступный комплексону металл включает в себя и излучатель, выводящийся естественным образом.

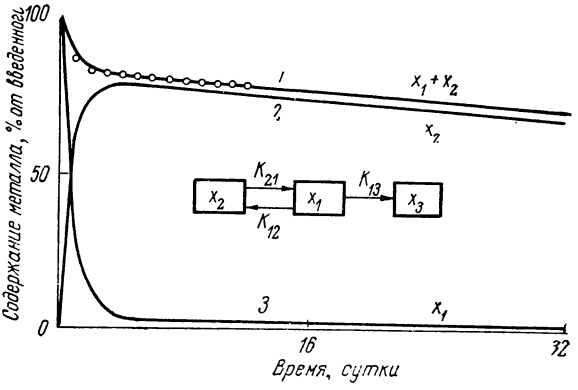


Рис. 1. Модель метаболизма токсического металла.
1 — экспериментальные данные [5]; 2, 3 — расчетные кривые.

Если теперь принять, что доступной для комплексона является только лабильная форма, то можно считать, что комплексон реагирует лишь с металлом камеры x_1. Предположив, кроме того, что комплексон не влияет на коммуникационные константы, его действие на инкорпорированный токсический металл можно представить четырехкамерной математической моделью (рис. 2), т. е. добавить еще две камеры, обозначающие связанный с металлом и свободный комплексон. Концентрация вещества в них x_4 и x_5, соответственно.

Будем считать, что скорость образования комплекса металл — комплексон пропорциональна произведению концентраций металла (x_1) и комплексона (x_5) на коэффициент пропорциональности k:

$$\dot{x}_4 = kx_1x_5. \tag{2}$$

Процесс образования комплекса в условиях живого организма зависит от ряда факторов: константы скорости химической реакции (K), константы устойчивости комплекса ($K_{\text{уст}}$), дозы комплексона ($D_{\text{к}}$), конкуренции за комплексон со стороны эндогенных металлов (ЭМ) и т. д.:

$$k = f(K,\ K_{\text{уст}},\ D_{\text{к}},\ \text{ЭМ},\ \ldots). \tag{3}$$

Следовательно, данный коэффициент является некоторой обобщенной характеристикой рассматриваемого процесса.

Система уравнений, описывающая модель, в которой учтено изменение концентраций как токсического металла, так и комплексона, имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -(K_{12}+K_{13})x_1 + K_{21}x_2 - kx_1x_5,\\
\dot{x}_2 &= K_{12}x_1 - K_{21}x_2,\\
\dot{x}_3 &= K_{13}x_1 + K_{43}x_4,\\
\dot{x}_4 &= -K_{43}x_4 + kx_1x_5,\\
\dot{x}_5 &= -K_{53}x_5 - kx_1x_5.
\end{aligned} \tag{4}$$

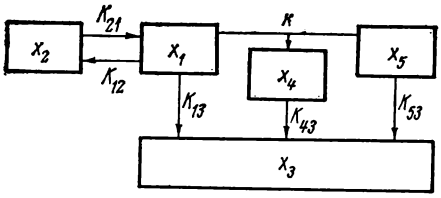


Рис. 2. Модель действия комплексона на инкорпорированный токсический металл.

Применим теперь математическую модель для описания процессов метаболизма и выведения под действием комплексонов радиоактивного изотопа иттрия-91. Для определения параметров модели метаболизма использованы литературные данные по содержанию радиоактивности в суточных выделениях крыс [5]. После идентификации решений системы (1) с этими результатами получены значения коммуникационных констант: $K_{13}=1{,}127$ 1/сутки, $K_{31}=0{,}030$ 1/сутки, $K_{12}=0{,}248$ 1/сутки, что позволило рассчитать изменение содержания радиоактивного металла в камерах x_1 и x_2 (см. рис. 1). Примем константу скорости выведения комплекса металл-комплексон равной константе скорости выведения самого комплексона. Комплексоны ЭДТА и ДТПА имеют период полувыведения $T_{1/2}\approx 1$ *час* [4], поэтому $K_{43}=K_{53}=16{,}6$ 1/сутки. Неопределенным остается лишь коэффициент k.

При одинаковых условиях проведения эксперимента в фиксированном типе металла и комплексона коэффициент k, как это следует из выражения (3), будет являться функцией только дозы комплексона, т. е. $k=f(D_к)$. Поэтому, задавая различные значения этого коэффициента, можно получить набор решений системы (4) при различных дозах комплексона. Интегрирование системы производилось на ЭЦВМ с использованием усовершенствованного метода Эйлера.

Анализ модели

Важнейшей характеристикой комплексона является его эффективность. Поскольку не существует общепринятого определения этого понятия, то в данной работе под эффективностью действия комплексона $E_к$ будем понимать количество токсического металла, выведенное в течение суток после применения комплексона. Построенная модель позволяет рассчитать зависимость эффективности от дозы: $E_к=f(D_к)$ (рис. 3) и от срока применения комплексона: $E_к=f(t)$ (рис. 4). Дозовая зависимость носит нелинейный характер и имеет тенденцию к насыщению, что позволяет оценить предельное значение эффективности $E_{макс}$ при условии $k\to\infty$. В этом случае комплексон выведет всю доступную часть металла x_1 и весь металл, перешедший в течение суток из депонированной части в доступную:

$$E_{макс}=x_1(t)+\int_t^{t+1} K_{21}x_2(\tau)\,d\tau. \qquad (5)$$

Оба слагаемых равенства (5) определяются исключительно процессами метаболизма токсического металла. Сле-

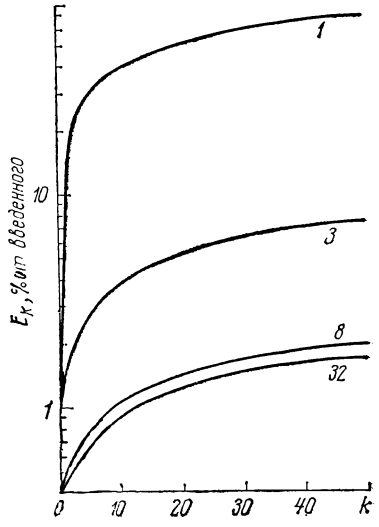


Рис. 3. Зависимость эффективности комплексона $E_к$ от дозы. Цифры у кривых — срок введения комплексона (сутки).

довательно, кривая $E_{макс}(t)$ служит предельной оценкой эффективности для любого комплексона.

На рис. 4 приведена также кривая содержания металла в камере x_1 к моменту инъекции комплексона. Оказалось, что суточное выведение металла под действием комплексона может превышать величину доступной части. Это превышение обеспечивается металлом, переходящим по естественным коммуникациям из депонированной части (x_2) в доступную (x_1) в период действия комплексона. На рис. 4 нанесены также экспериментальные точки, соответствующие суточному выведению радиоиттрия после внутривенной инъекции комплексонов Са-ЭДТА и Са-ДТПА в дозе 100 и 200 *мкгмолей*, приведенные в работах [5—7]. Наблюдаемое в опыте уменьшение эффективности действия комплексонов удовлетворительно согласуется с ходом расчетных кривых, а эффективность Са-ДТПА оказывается близкой к предельной.

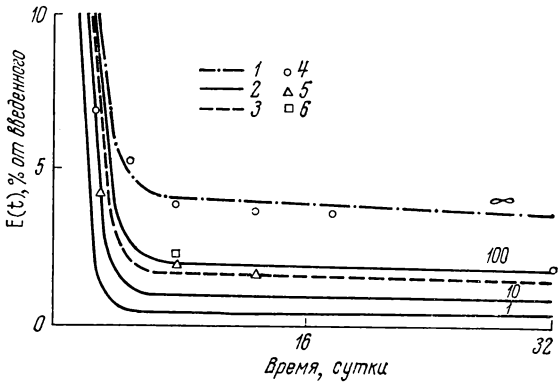


Рис. 4. Зависимость эффективности комплексона $E_к$ от срока его применения.

1 — кривая максимальной эффективности $E_{макс}$; *2* — расчетные кривые при разных значениях k (цифры на кривых); *3* — кривая содержания металла в камере x_1 к моменту инъекции комплексона; *4—6* — экспериментальные точки из работ [5—7]; *4* — 200 *мкгмолей* Са-ДТПА [5], *5* — 200 *мкгмолей* Са-ЭДТА [6], *6* — 100 *мкгмолей* Са-ЭДТА [7].

Чтобы установить, какую роль играет изменение периода полувыведения комплексона из организма, обратимся к рис. 5. На нем изображены графики изменения содержания токсического металла в доступной части (x_1) под влиянием инъекции комплексона. Кривые рис. 5, *а* соответствуют различным значениям коэффициента k, т. е. различным дозам, при постоянном периоде полувыведения, а кривые рис. 5, *б* — различным периодам полувыведения при неизмененном значении коэффициента k, т. е. при постоянной дозе.

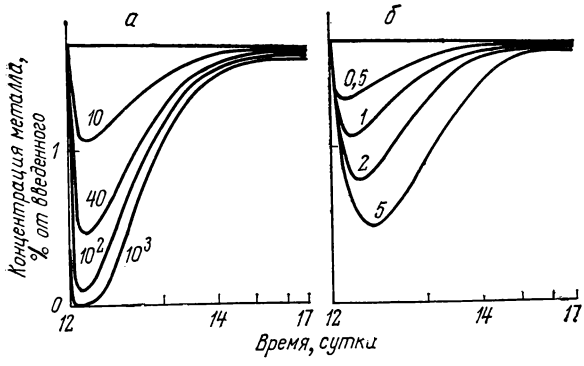


Рис. 5. Изменение содержания металла в камере x_1 под действием комплексона.

а — $T_{1/2}$=const (1 *ч*), цифры у кривых — значение коэффициента k (отн. ед.); *б* — k=const (10), цифры у кривых — периоды полувыведения, *ч*.

Из сопоставления их видно, что несмотря на некоторое различие в форме кривых, замедление выведения комплексона из организма оказывает на эффективность препарата такое же действие, как и увеличение дозы.

В заключение следует отметить, что математическая модель, позволяя объяснить некоторые особенности действия комплексона, все же не охватывает их полностью, в частности модель не описывает эффект последействия.

Выводы

1. Рассмотрена математическая модель действия комплексона на инкорпорированный токсический металл, учитывающая изменение концентраций комплексона и токсического металла в животном организме.

2. Показано, что суточное выведение токсического металла под влиянием инъекции комплексона может превышать величину доступной доли металла из-за пополнения ее из депонированной части.

3. Увеличение периода полувыведения комплексона из организма эквивалентно увеличению дозы препарата.

4. Рассчитана кривая максимальной эффективности комплексонов.

5. Наблюдаемое в экспериментах изменение эффективности комплексона удовлетворительно согласуется с ходом расчетных кривых, причем эффективность комплексона Са-ДТПА оказалась близкой к максимальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных Урал. фил. АН СССР, 1970, вып. 68, 87.
2. Д. П. Осанов, И. А. Лихтарев, Г. Б. Родзиевский. Дозиметрия инкорпорированных радиоактивных веществ. М., Атомиздат, 1970.
3. C. W. Sheppard. Basic principles of tracer method. N.Y.— London, 1962.
4. A. Catsch. Dekorporierung radioaktiver und stabilier Metallionen. Munchen, 1968.
5. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных Урал. фил. АН СССР, 1970, вып. 68, 95.
6. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, 64.
7. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Биохимия, 1961, **26**, 1, 177.

Т. П. АРХИПОВА, Е. И. СУХАЧЕВА

ПОПЫТКА УСКОРЕНИЯ ВЫВЕДЕНИЯ ИТТРИЯ-91 ИЗ ОРГАНИЗМА ПУТЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭДТА И ДИУРЕТИКОВ

При исследовании влияния ряда диуретиков (ДОКСА, гидрокортизон, фонурит, новурит и осмотический диурез) на выделение цезия-134 из организма установлено, что самостоятельно ни один из препаратов не оказывает заметного влияния на поведение излучателя, а при сочетании осмотического диуреза, гидрокортизона и фонурита выведение радиоцезия с мочой заметно повышается [1]. Однако введение диуретиков совместно с комплексонами через несколько минут после инкорпорации иттрия-91, церия-144 и плутония-239 не только не повышает эффективности комплексонов, но и снижает выделение излучателей по сравнению с действием одного ЭДТА [2]. Влияние диуретиков на динамику выделения радиометаллов и хелатов из организма ранее не изучалось. С этой целью мы исследовали влияние диуретиков на динамику выделения иттрия-91 Са-C^{14} ЭДТА, а также комбинированное воздействие их с ЭДТА на выведение иттрия-91 из организма.

Материал и методика

Опыты проводили на белых лабораторных крысах-самках (средний вес 275+5,3 *г*), которые в течение 18 *ч* до начала и во время опыта не получали воды и пищи.

В первой и второй сериях опытов изучали влияние диуретиков (новурита и дегидратина) на динамику выделения $Y^{91}Cl_3$ и Са-C^{14} ЭДТА. Меченый комплексон (20 *мкгмоль*) или иттрий-91 (3 *мкк*) инъецировали в отпрепарированную хвостовую вену через 2 *ч* после введения новурита или дегидратина, так как в предварительных экспериментах установлено, что более высокий диурез у крыс под влиянием дегидратина и новурита наблюдается в этот срок. Новурит инъецировали внутримышечно по 1,75 *мг* на крысу в 0,5 *мл* 0,9% NaCl, а 0,4 *мг* дегидратина вводили перорально в 0,5 *мл* физиологического раствора.

В третьей серии опытов изучали комбинированное воздействие диуретиков и ЭДТА на динамику выделения радиоиттрия. Крысам внутривенно вводили по 3 *мкк* $Y^{91}Cl_3$, а через 2—3 *мин* также внутривенно инъецировали по 20 *мкгмоль* Са-C^{14} ЭДТА. Дозы и методика введения диуретиков были идентичны с первой серией опытов. Сразу же после инъекции в мочевой пузырь крысы вставляли металлический катетер и

[1] Ю. Ф. Коваль, В. М. Кондрашев. Радиобиология, 1969, т. 9, вып. 1, стр. 94.
[2] И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Обмен радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1966, вып. 46, стр. 147.

Таблица 1

Распределение иттрия-91 в организме крыс под влиянием диуретиков через 24 *ч* после внутривенного введения, % баланса

Ткани и выделения	Контроль	Новурит	Дегидратин
		за 2 *ч* до внутривенного введения иттрия-91	
Печень	18,016±0,705	19,178±1,830	13,790±0,576
Почки	7,087±2,081	6,676±2,659	4,808±0,944
Селезенка	0,195±0,039	0,131±0,023	0,315±0,060
Скелет	34,793±1,223	40,886±1,790	41,020±2,433
Мягкие ткани	31,119±1,282	20,542±1,258	26,662±1,177
Кал	2,092±1,028	1,085±0,722	0,864±0,182
Моча (кумулятивное выделение)			
за 1 *ч*	0,489±0,068	2,357±1,067	2,535±0,200
2 *ч*	2,528±0,667	5,945±1,659	4,958±0,382
3 *ч*	4,105±0,969	8,085±1,929	6,170±0,544
4 *ч*	5,118±1,004	9,184±2,016	7,111±0,710
5 *ч*	5,791±1,076	9,917±2,058	7,732±0,835
24 *ч*	6,698±0,537	11,502±2,145	12,540±0,291

Примечание. В каждой группе 3 крысы; баланс составлял 104,27±4,39%.

крысу укрепляли в специальном станке. Отбор порций мочи проводили через каждые 15 *мин* в течение 5 *ч*, после чего крыс помещали в обменные клетки и через 24 *ч* забивали. Подготовку проб для определения содержания радиоактивности в органах и тканях проводили по принятой в лаборатории методике.

Порции мочи, собранные через каждые 15 *мин*, доводили до определенного объема и пробу в 1 *мл* наносили на стандартные алюминиевые тарелочки.

Определение радиоактивности в пробах проводили на торцевом счетчике Т-25 БФЛ на установке «Волна». Содержание излучателя с учетом поправки на самопоглощение выражали в процентах от введенного количества радиоактивности.

Результаты и обсуждение

Как видно из полученных данных (табл. 1), новурит лишь незначительно влияет на распределение и выделение радиоактивного иттрия в организме. Наблюдалось снижение отложения иттрия-91 в остатке тушки ($p=0{,}004$) и повышенное содержание излучателя в скелете ($p=0{,}05$). Некоторое увеличение уровня выделения радиометалла с мочой во все сроки и изменения в величинах депонирования его в других органах были статистически неразличимы по сравнению с контролем.

Выделение иттрия-91 под влиянием дегидратина несколько ускоряется в первые два часа после инъекции излучателя (см. табл. 1), в последующие сроки уровень экскреции радиометалла не отличается от контрольного. Суммарное выбывание радиоиттрия у крыс на фоне дегидратина за сутки в два раза превышает показатели контроля ($p=0{,}00085$), по-видимому, в результате снижения реабсорбции излучателя в почечных канальцах. В соответствии с этим достоверно снижается отложение радиоизотопа в печени и мягких тканях, а в остальных органах остается на уровне контроля.

Полученные данные по исследованию влияния диуретиков на динамику выбывания Ca-C^{14} ЭДТА из организма свидетельствуют о том,

Таблица 2

Динамика выделения Са-C^{14} ЭДТА из организма крыс* под влиянием диуретиков через почки, % от введенной дозы

Пробы мочи через	1**	2	3	P		
				1 и 2	1 и 3	2 и 3
15 *мин*	6,860±2,990	18,307±2,894	13,218±6,625	0,075	0,62	0,47
30 *мин*	8,560±4,660	27,430±2,124	19,650±5,785	0,007	0,34	0,26
45 *мин*	8,719±1,100	14,828±1,128	23,550±4,411	0,005	0,02	0,055
1 *ч*	14,604±8,060	9,726±1,248	13,763±3,065	0,52	0,96	0,22
1 *ч* 15 *мин* . .	12,153±4,459	7,249±1,048	9,056±2,134	0,20	0,52	0,46
1 *ч* 30 *мин* . .	11,733±3,398	4,817±0,708	4,085±0,854	0,15	0,055	0,59
1 *ч* 45 *мин* . .	9,741±1,128	5,273±1,334	3,476±0,868	0,15	0,003	0,30
2 *ч*	9,376±1,260	2,734±0,987	2,649±0,608	0,003	0,0027	0,94
2 *ч* 15 *мин* . .	7,163±0,670	1,834±0,530	1,254±0,176	0,0005	0,0002	0,45
2 *ч* 30 *мин* . .	3,696±1,176	1,095±0,203	1,661±0,620	0,045	0,18	0,38
2 *ч* 45 *мин* . .	3,555±0,768	0,754±0,283	0,965±0,355	0,014	0,024	0,67
3 *ч*	2,280±0,231	0,371±0,058	0,643±0,261	0,0002	0,0027	0,35
3 *ч* 30 *мин* . .	3,743±0,875	0,643±0,211	0,924±0,355	0,005	0,025	0,47
4 *ч*	2,096±0,338	0,314±0,091	0,500±0,169	0,0008	0,005	0,32
24 *ч*	5,978±0,768	1,552±0,142	1,712±0,171	0,0003	0,001	0,91

* В каждой группе 3 крысы

** 1 — Са-C^{14} ЭДТА, 2 — новурит + Са-C^{14} ЭДТА, 2 — дегидратин + Са-C^{14} ЭДТА.

что выведение комплексона через почки на фоне диуретических препаратов ускоряется (табл. 2, рис. 1). Различия между контрольными и опытными группами крыс в уровне выделения Са-C^{14} ЭДТА наиболее резко выражены в первые 45 *мин* после инъекции. За этот срок у контрольных крыс выделилось всего 24,1%, а на фоне новурита и дегидратина — 60,6 и 56,4%, соответственно. В последующие сроки скорость и величина выделения комплексона на фоне новурита и дегидратина значительно снижаются и с 45 *мин* до 2 *ч* из организма выводится всего 29,3 и 33,0%, соответственно, в то время как у контрольных животных в этот промежуток времени заметно возрастает уровень экскреции хелата (57,6%), в результате чего к 4-му часу происходит выравнивание кумулятивного выделения ЭДТА (93,76; 95,39 и 92,81% соответственно). Некоторое ускорение выделения комплексона в течение первого часа и повышенное Y^{91} за сутки на фоне диуретиков позволяло ожидать повышения эффективности ЭДТА в выведении Y^{91} в

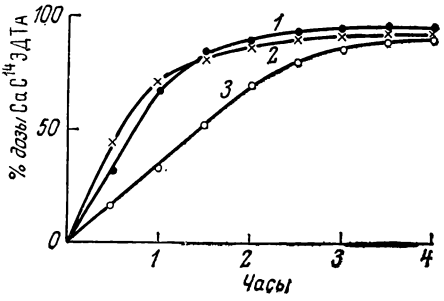


Рис. 1. Кумулятивное выделение Са-C^{14} ЭДТА под влиянием новурита и дегидратина.

1 — дегидратин + Са-C^{14} ЭДТА, *2* — новурит + Са-C^{14} ЭДТА, *3* — Са-C^{14} ЭДТА.

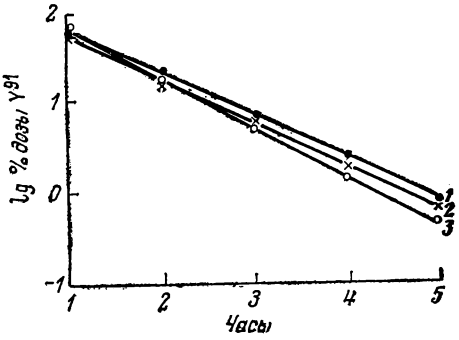


Рис. 2. Динамика выделения иттрия-91 при воздействии ЭДТА и диуретиков.

1 — Y^{91}+Са-ЭДТА и дегидратин, *2* — Y^{91}+ +Са-ЭДТА и новурит, *3* — Y^{91}+Са-ЭДТА.

Таблица 3

Распределение иттрия-91 в организме крыс под влиянием комбинированного воздействия диуретиков и Са-C^{14} ЭДТА через 24 *ч* после внутривенного введения, % баланса

Ткани и выделения	Контроль	Новурит	Дегидратин
		за 2 *ч* до внутривенного введения	
Печень	3,845±0,843	3,990±0,934	3,273±0,415
Почки	2,015±0,220	2,740±0,631	1,391±0,475
Селезенка	0,060±0,012	0,057±0,024	0,140±0,035
Скелет	8,250±0,770	10,120±0,702	9,173±0,132
Мягкие ткани	4,610±0,870	4,201±0,750	4,825±1,027
Кал	0,418±0,087	0,930±0,413	0,656±0,238
Моча (кумулятивное выделение)			
за 1 *ч*	51,509±6,370	41,099±5,843	47,717±5,124
2 *ч*	72,905±3,496	67,292±1,313	67,965±4,605
3 *ч*	77,633±2,541	73,805±0,598	76,196±2,547
4 *ч*	79,272±2,310	75,709±0,739	78,907±2,051
5 *ч*	79,816±2,251	76,440±0,790	79,495±1,948
24 *ч*	80,803±2,156	79,613±0,908	80,541±2,057

Примечание. В каждой группе 3 крысы; баланс 101,421±1,233%.

течение первого часа при комбинированном применении его с дегидратином и новуритом.

Однако выделение радиометалла через почки не только не ускорялось, а, наоборот, несколько замедлялось по сравнению с контролем (табл. 3), особенно заметным было отставание выделения иттрия-91 при комбинированном применении новурита и ЭДТА. Суммарное же выделение иттрия-91 за сутки выравнивалось и составляло в среднем 80% во всех вариантах опыта. Регрессионный анализ динамики выделения радиоактивного иттрия под влиянием Са-C^{14} ЭДТА и при комбинированном воздействии комплексона и диуретиков выявил отсутствие различий показателей, характеризующих этот процесс (рис. 2). Распределение излучателя по органам и тканям, а также выделение его через кишечник не имело существенных различий во всех группах крыс (см. табл. 3).

Выводы

1. Изучали влияние диуретиков (новурита и дегидратина) на динамику выделения иттрия-91 и Са-C^{14} ЭДТА, а также комбинированное воздействие ЭДТА и диуретиков на экскрецию иттрия-91 с мочой из организма.

2. Величина выделения иттрия-91 за 24 *ч* при воздействии дегидратина увеличивается в два раза по сравнению с контролем и снижается отложение излучателя в печени и тушке. Новурит заметно влиял на уровень выделения радиоактивного иттрия из организма, но повышал накопление излучателя в скелете.

3. Диуретики ускоряют выделение Са-C^{14} ЭДТА в первые два часа после инъекции, однако при сочетании их с ЭДТА тормозят выделение иттрия-91, поэтому использование новурита и дегидратина для повышения эффективности комплексона нецелесообразно.

1974 | АКАДЕМИЯ НАУК СССР УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Е. И. СУХАЧЕВА

ВЛИЯНИЕ КАТИОНОВ ЦИНКА, МАРГАНЦА И ЖЕЛЕЗА НА ВЫДЕЛЕНИЕ ЭДТА ЧЕРЕЗ ПОЧКИ

Не только длительное применение комплексонов в повышенных дозах для лечения отравлений токсическими и радиоактивными металлами приводит к развитию нефротических поражений почек [1—6], но и однократное введение высоких доз хелатов снижает активность некоторых почечных ферментов и вызывает более или менее выраженные гистологические изменения канальцев почек [7—9]. Более того, однократные инъекции терапевтических доз ЭДТА вызывают резкое и длительное нарушение выделительной функции почек [10]. Наблюдаемые после инъекций комплексонов увеличение выделения с мочой цинка, марганца, кобальта, железа, меди и кадмия [11, 12], подавление активности почечных ферментов [7—9], а также повышение чувствительности капилляров к адреналину [13, 14] позволили сделать вывод о том, что механизм токсического действия хелатов заключается в связывании и удалении из организма функционально важных катионов [1, 2, 4, 5].

Предварительное введение в молекулу комплексона катионов цинка, кобальта и марганца значительно снижает токсичность ЭДТА и ДТПА [3, 4]. Однако известно, что комплексные соединения в зависимости от константы устойчивости в большей или меньшей степени распадаются в организме [15, 16], что должно привести к освобождению соответствующего катиона металла, а это может, в свою очередь, вызвать нарушение функций, особенно при значительных дозировках комплексона.

Поскольку с точки зрения терапии отравлений, т. е. ускорения выведения из организма токсических металлов и излучателей, важно подобрать такие условия, при которых выделение через почки образовавшегося комплекса было бы максимальным, мы и поставили перед собой задачу подобрать такие соотношения между комплексоном и вводимым в его молекулу физиологически важным катионом, при которых в наименьшей степени нарушался бы гомеостаз ответственных за нормальную функцию почек эндогенных катионов. Другими словами, подобрать такие условия, в которых выделение образовавшегося комплекса излучателя с хелатом через почки было бы максимальным. К решению этого вопроса можно было бы подойти разными путями: варьируя дозу меченого комплекса, в котором соотношение металл — комплексон сохранялось бы всегда 1 1, варьируя количество металла, добавляемого к фиксированной дозе комплексона, и, наконец, предварительно вводя определенные дозы интересующего нас металла перед инъекцией комплексона. Исследованиями [17] показано отсутствие за-

висимости уровня выделения комплексона с мочой от вида закомплексованного иона (иттрий, цинк, кальций) и дозы хелата, поэтому нами изучались два последних варианта.

Методика исследований

Опыты проводили на самках белых лабораторных крыс линии «Вистар» (средний вес 310,3±28,1 *г*). В первом варианте опытов животным внутривенно вводили комплексные соединения ЭДТА с цинком, марганцем и железом, меченые их радиоактивными изотопами. Доза комплексона составляла 20 *мкгмолей,* а количество металла в комплексе варьировало от 0,001 до 10 *мкгмолей* на крысу. Животных содержали в обменных клетках, через 24 *ч* их забивали под эфирным наркозом. Суточное выделение комплекса с мочой и содержание излучателей в тканях и кале определяли по общепринятой методике. Подсчет радиоактивности проб тканей и выделений проводили на установке «Волна» с сцинтилляционным датчиком УСД-1.

Во втором варианте комплекс железо-ЭДТА, меченый по радиоактивному изотопу, при соотношении металл — комплексон 0,55 : 20; 1,4 : 20 и 10 : 20 *мгкмолей* на крысу водили в v. jugularis, крыс катетеризовали, фиксировали в специальных станках и отбирали почасовые порции мочи в течение 4 *ч,* после чего их перемещали в обменные клетки и через 24 *ч* забивали. Для усиления диуреза животным за 30 *мин* до инъекции комплексов подкожно вводили по 5 *мл* 0,9%-ного раствора хлористого натрия и после инъекции — по 5 *мл* дистиллированной воды перорально. Содержание железа-59 в тканях и выделениях определяли как и в первом варианте опытов.

При изучении влияния предварительного введения растворимых солей железа ($FeSO_4$ и $FeCl_3$) на динамику выделения через почки ЭДТА, меченого по углероду-14 (в кальциевой форме), крысам в v. jugularis, вводили раствор железа, содержащий 0,034 *мкгмолей,* а через 2—3 *мин* — в эту же вену инъецировали по 20 *мкгмолей* комплексона в объеме 0,4 *мл* при pH 7,4. Отбирали порции мочи через каждые 30 *мин* в течение 4 *ч,* после чего крыс помещали в обменные клетки. Порции мочи разбавляли до определенного объема, пробы по 1 *мл* наносили на взвешенные стандартные тарелочки и высушивали под инфракрасной лампой до постоянного веса. Определение радиоактивности образцов мочи проводили торцевым счетчиком типа Т-25 БФЛ на установке «Волна». Результаты выражали в процентах от введенной дозы углерода-14 после внесения поправки на самопоглощение в слое навески.

Результаты исследований

Как показали эксперименты (табл. 1, рис. 1), выделение Zn^{65}-ЭДТА через почки мало зависит от изменения соотношений металл — комплексон. Лишь после инъекции комплекса с содержанием в нем стабильного цинка в 1 *мкгмоль* наблюдалось повышенное выделение комплекса через почки (78,15%; $p=0,002$). Одновременно достоверно снижалось отложение цинка-65 в почках и скелете. При дальнейшем повышении содержания металла во вводимом комплексе выделение цинка-65 через почки несколько уменьшается, вместе с тем намечается тенденция к повышению захвата излучателя тканями.

Выделение Mn^{54}-ЭДТА с мочой и отложение его в органах и тканях при соотношениях металл — комплексон 0,004 : 20; 0,1 : 20 и 1 : 20 стати-

стически неразличимы (p = =0,07—0,74), лишь при соотношении 5 : 20 заметно возрастало выделение марганца-54 через почки до 55,36% и с калом — до 13,17% (табл. 2). Соответственно этому снижалась и величина депонирования излучателя тканями (p=0,007—0,0002). Особенно заметно снижение отложения, по сравнению с более низкими дозами, в печени и почках, причем эта тенденция сохранялась и при повышении дозы марганца в комплексе до 10 *мкгмолей*, хотя выделение излучателя с мочой несколько уменьшилось.

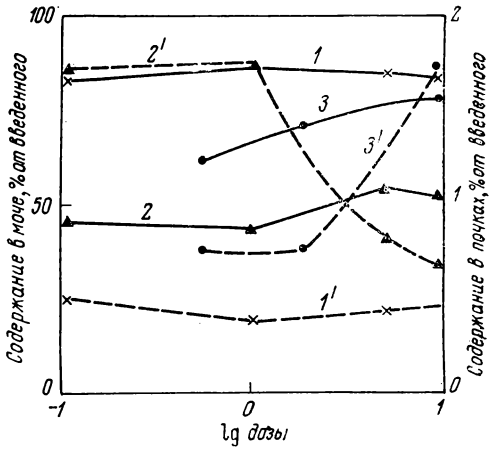


Рис. 1. Зависимость уровня выделения комплексов Mn^{54}-ЭДТА, Zn^{65}-ЭДТА и Fe^{59}-ЭДТА через почки от соотношения металл — комплексон в инъецируемом растворе.
1—3 — содержание в моче: *1* — Zn^{65}, *2* — Mg^{54}, *3* — Fe^{59}; *1'—3'* — содержание в почках, то же.

Поведение радиоактивного железа в организме после инъекции комплекса Fe^{59}-ЭДТА с разными соотношениями металл — комплексон имело существенные отличия, заключающиеся прежде всего в строгой зависимости уровня выделения Fe^{59}-ЭДТА через почки от дозы металла в комплексе (табл. 3). С ростом содержания железа в инъецируемом комплексе значительно повышается и экскреция железа-59 с мочой (с 61,75% при соотношении 0,55 : 20 до 78,16% при соотношении 10 : 20). Параллельно этому снижется величина отложения излучателя во всех органах и тканях. Исключение представляют лишь почки и печень, в которых захват радиоактивного железа с увеличением дозы металла в комплексе заметно возрастает (p=0,0002 и 0,008, соответственно).

Полученные данные позволили установить, что экскреция комплексов Zn^{65}-ЭДТА, Mn^{54}-ЭДТА и, особенно, Fe^{59}-ЭДТА через почки в большей или меньшей степени изменяется в зависимости от содержания стабильного изотопа во вводимом растворе хелата. Причем для каждого металла оптимальное соотношение металл — комплексон, при котором наблюдается наиболее высокий уровень выделения излучателя с мочой, имеет разное количественное выражение. Так, для цинка-65 это соотношение равно 1 : 20, для марганца-54 5 : 20, а для железа-59 установлено прямо пропорциональное возрастание выделения излучателя с мочой с увеличением дозы металла во вводимом комплексе.

Исходя из этих данных, можно было бы предположить, что величина отложения излучателя в почках при оптимальных соотношениях металл — комплексон будет определять то количество металла, которое требуется для предотвращения токсического действия комплексонов. Однако, как видно из рис. 1, отложение излучателя в почках в зависимости от соотношения металл — комплексон не подчиняется какой-либо одной закономерности. На основании этих данных трудно сказать, какой из излученных металлов ответственен за нарушение функций почек, однако сопоставление количества выделившегося излучателя с мочой с введенной дозой металла в комплексе позволяет сделать некоторые предположения. Так, наиболее высокий уровень выделения цинка-65 с мочой был при соотношении 1 : 20, а для марганца-54 5 : 20. Отнести повышенное выделение излучателей с мочой за счет большого избытка ЭДТА, защищающего закомплексованный металл от

Таблица 1

Влияние соотношений металл — комплексон в комплексе Zn^{65}-ЭДТА на отложение в тканях и выделение из организма цинка-65 через 24 *ч* после внутривенной инъекции, % баланса

Органы и выделения	Соотношение металл — комплексон				
	0,008:20	0,1:20	1:20	5:20	10:20
Печень	2,534±0,239	1,989±0,142	1,491±0,272	1,639±0,074	1,838±0,089
Почки	0,572±0,053	0,498±0,027	0,402±0,017	0,458±0,044	0,469±0,034
Селезенка	0,177±0,006	0,118±0,015	0,123±0,001	0,118±0,012	0,113±0,008
Скелет	1,628±0,146	1,780±0,187	1,240±0,105	0,944±0,098	1,156±0,100
Мягкие ткани тушки	13,935±1,402	11,739±0,975	9,017±0,392	11,002±0,541	11,168±0,234
Кровь	0,625±0,076	0,370±0,046	0,352±0,076	0,241±0,066	0,784±0,047
Моча	80,076±2,016	83,976±0,485	87,152±0,526	85,445±0,839	84,118±0,603
Кал	1,078±0,278	1,071±0,323	0,576±0,135	0,847±0,487	1,138±0,556

Примечание. В каждой группе 5 крыс; баланс составляет 101,034±1,156%.

Таблица 2

Влияние соотношений металл — комплексон в комплексе Mn^{54}-ЭДТА на отложение в тканях и выделение из организма марганца-54 через 24 *ч* после внутривенной инъекции, % баланса

Органы и выделения	Соотношение металл — комплексон				
	0,004:20	0,1:20	1:20	5:20	10:20
Печень	10,364±0,546	10,133±0,616	9,085±0,305	5,183±0,343	4,582±0,358
Почки	1,857±0,074	1,732±0,049	1,777±0,080	0,822±0,034	0,691±0,045
Селезенка	0,248±0,026	0,237±0,014	0,157±0,012	0,070±0,007	0,054±0,011
Скелет	2,680±0,054	2,284±0,191	2,408±0,086	1,376±0,210	1,412±0,295
Мягкие ткани тушки	36,706±1,388	35,254±1,669	33,715±2,114	24,034±1,245	29,281±2,025
Кровь	0,131±0,012	0,043±0,013	0,048±0,015	0,052±0,009	0,066±0,019
Моча	43,362±1,285	46,175±1,873	44,349±2,464	55,345±1,840	53,035±1,584
Кал	4,784±0,854	4,185±1,015	8,508±1,645	13,169±2,254	10,948±2,224

Примечание. В каждой группе 5 крыс; баланс составляет 104,053±1,693%.

Таблица 3

Влияние соотношений металл — комплексон в комплексе Fe^{59}-ЭДТА на отложение в тканях и выделение из организма железа-59 через 24 *ч* после внутривенной инъекции, % баланса

Органы и выделения	Соотношение металл — комплексон		
	0,65:20	1,4:20	10:20
Печень	8,143±1,002	5,241±0,467	7,678±0,518
Почки	0,750±0,108	0,771±0,057	1,779±0,127
Селезенка	0,455±0,026	0,331±0,027	0,201±0,074
Скелет	5,700±0,583	6,288±0,606	2,876±0,239
Мягкие ткани тушки	22,139±3,657	16,344±0,457	8,975±1,036
Кал	1,065±0,351	0,412±0,073	0,199±0,061
Моча	61,748±4,664	70,613±1,154	78,292±1,400

Примечание. В каждой группе по 5 крыс; баланс составляет 99,391±1,40%.

конкуренции эндогенных металлов за комплексон нельзя, поскольку при большем избытке хелата с мочой выделялось меньше радиометалла. Следовательно, дело здесь не столько в размере избытка комплексона, сколько в ускорении выбывания комплексона через почки, обусловленном предотвращением связывания эндогенных цинка и марганца в почках.

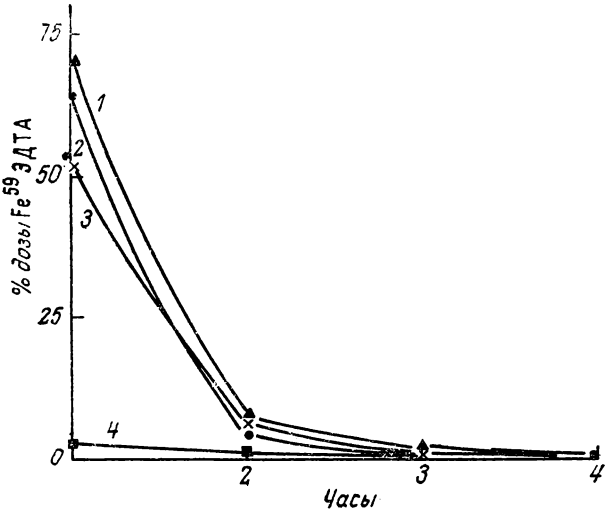


Рис. 2. Динамика выделения Fe^{59}-ЭДТА с мочой при возрастающих количествах железа во вводимом комплексе.

Fe^{59}-ЭДТА: *1* — 10 : 20, *2* — 1,4 : 20; *3* — 0,55 : 20; *4* — Fe^{59} невесомый внутривенно, через 3 *мин* — 20 *мкгмолей* Са-ЭДТА.

В отношении комплексов Fe^{59}-ЭДТА выявлена несколько иная зависимость. Для выяснения этой зависимости были проведены опыты на катетеризованных крысах. Эксперименты показали, что с увеличением дозы железа в инъецируемом комплексе возрастает скорость выделения Fe^{59}-ЭДТА с мочой (рис. 2) в течение первого часа после инъекции, в последующие сроки различия в скорости выведения постепенно сглаживаются и к 4-му часу количество выделившегося комплекса становится одинаковым. Эти данные свидетельствуют о том, что добавление к вводимому комплексу определенных количеств железа значительно увеличивает уровень выделения Fe^{59}-ЭДТА через почки в течение первых двух часов за счет ускорения выбывания его из организма, причем наиболее эффективной в этом отношении оказалась доза железа в 10 *мкгмолей*.

Казалось бы, полученные данные дают возможность предупредить нарушение функций почек путем добавления к инъецируемым растворам комплексонов катионов железа в соотношении 1 : 2, однако при введении высоких доз хелатов это неприемлемо, поскольку освободившееся при распаде комплекса количество железа может оказать токсическое действие на функции организма. Поэтому нами было испытано влияние предварительного введения малых доз $FeSO_4$ или $FeCl_3$ (0,034 *мкгмоля* на крысу) на динамику выделения ЭДТА, меченого по углероду-14. Скорость и величина выбывания ЭДТА с мочой на фоне железа значительно возрастают по сравнению с контролем. Если в течение первого часа Са-ЭДТА выделилось из организма 54,81%, а в течение двух часов 81,72%, то на фоне двухвалентного железа 75,7 и 91,5%, соответственно. Выделение ЭДТА после предварительного введения трехвалентного железа было несколько меньшим, чем двухвалентного — 68,92 и 90,41% за первый и второй часы. К четвертому часу количество выделившегося комплексона во всех вариантах опыта составляло 96% от введенной дозы углерода-14. Показатели экспоненциальных кривых динамики выделения ЭДТА на фоне предварительного введения железа достоверно отличаются от кривых контроля

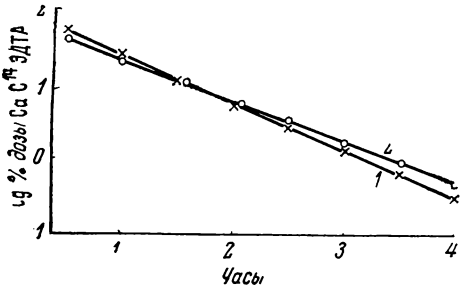


Рис. 3. Динамика выделения Ca-C^{14} ЭДТА с мочой на фоне предварительного введения растворимых солей железа.

1 — за 2—3 *мин* до инъекции C^{14}-ЭДТА внутривенно 0,034 *мкгмоля* $Fe^{\cdot\cdot}$ или $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$, $A_t = 103{,}6e^{-1{,}427t}$, $T_{1/2} = 29{,}1$ *мин*; *2* — Ca-C^{14} ЭДТА, $A_t = 88{,}81e^{-1{,}28t}$, $T_{1/2} = 32{,}3$ *мин*.

($p = 0{,}012$ и 0,002, соответственно; рис. 3).

Полученные нами данные позволяют наметить пути снижения токсического действия комплексонов. Судя по повышенному выделению с мочой Zn^{65}-ЭДТА и Mn^{54}-ЭДТА при соотношениях металл — комплексон 1 : 20 и 5 : 20 соответственно, можно полагать, что для предупреждения функциональных нарушений в почках, обусловленных связыванием эндогенного цинка и марганца, нет необходимости применять комплексы этих металлов с ЭДТА при соотношении металл — комплексон 1 : 1, как рекомендуют другие исследователи [3, 4]. Полученные нами результаты о влиянии железа на выделительную функцию почек подтверждают высказанное предположение [10] о причинах функциональных нарушений в почках, но находятся в некотором противоречии с данными работы [4], показавшими, что комплексы ЭДТА и ДТПА с двух- и трехвалентным железом значительно токсичнее, чем цинковые и кальциевые формы хелатов. Это несоответствие может быть объяснено прежде всего существенными различиями в дозировках. При инъекциях высоких доз хелатов в Fe-форме освобождающееся в результате распада железо может являться причиной гибели животных, особенно если речь идет о дозах порядка 2,5 *ммоля* на 1 *кг* веса тела.

Выводы

1. Уровень выделения с мочой комплексов ЭДТА с железом, цинком и марганцем, меченых по радиоактивному изотопу, зависит от соотношения металл — комплексон при постоянной дозе комплексона. С увеличением количества металла в комплексе выделение железа-59 с мочой заметно возрастает, для марганца-54 и цинка-65 эта зависимость выражена в меньшей степени.

2. Скорость выбывания Fe^{59}-ЭДТА заметно возрастает с увеличением дозы железа во вводимом комплексе. Предварительное введение малых доз двух- и трехвалентного железа снижает торможение выбывания комплексона через почки.

3. Обсуждается возможность использования полученных данных для снижения токсичности и повышения эффективности комплексонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Foreman, T. T. Trujllo, B. S. los Alamos N.M. J. Lab. Clin. Med., 1954, **43**, 566.
2. H. Foreman, C. Finnegan, C. Lushbaugh. J. Amer. Med. ass., 1956, **160**, 1042.
3. H. Foreman, V. Nigrovic. Diagnosis and Treatment of deposited Radionuclides. Washington, 1968, 419—423.
4. A. Catsch. Arch. exp. Path. und Pharm., 1964, **246**, 316—329.
5. A. Catsch. Naturws., 1968, **10**, 473—477.

6. P. D. Doolan et al. Toxic. appl. Pham., 1967, **10**, 481.
7. V. Nigrovic. Arch. exp. Pathol. und Pharm., 1964, **249**, 206—214.
8. О. Г. Архипова, Е. Я. Голубович, В. И. Спиридонова. Фармакология и токсикология, 1965, **28**, 92.
9. S. L. Schwartz, I. R. Hayes, R. S. Ide, C. B. Johnson, P. D. Doolan. Biochem. Pharm., 1968, **15**, 377—389.
10. И. П. Трегубенко. Докл. АН СССР, 1956, **110**, 5, 874—876.
11. H. M. Perry, E. F. Perry. J. Clin. Invest., 1959, **38**, 1452.
12. H. M. Perry. Fed. Proc., 1961, **20**, 3, 254—257.
13. J. M. Crismon. Amer. J. Physiol., 1951, **167**, 776.
14. J. M. Crismon, R. L. Dryer. Amer. J. Phys., 1956, 185, 113.
15. Д. И. Семенов. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1957, вып. 9, 4—19.
16. С. С. Лекохмахер. Поведение хелатных комплексов цинка, кальция и марганца в организме животных. Статья в настоящем сборнике, стр. 67.
17. E. Havlicek, F. Bohne, H. Zorn. Strachlentherapie, 1968, **136**, 601.

С. С. ЛЕКОХМАХЕР, Е. И. СУХАЧЕВА

В КАКОЙ ФОРМЕ ВЫДЕЛЯЮТСЯ С МОЧОЙ ИНКОРПОРИРОВАННЫЕ ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ?

Полиаминополикарбоновые кислоты (комплексоны) способны образовывать высокоустойчивые легкорастворимые комплексные соединения с большим спектром металлов. Способность взаимодействовать с катионами сохраняется и в условиях организма. Об этом свидетельствует повышенное выведение катионов из организма при введении комплексонов. Механизм ускоряющего действия комплексонов сводится к непосредственному физико-химическому взаимодействию комплексонов и катионов с образованием в организме хелатных комплексов, которые по мере образования удаляются почками [1, 2]. Однако нет прямых доказательств того, что выведенный металл находится в комплексе с соответствующим комплексоном. Поэтому необходимо экспериментальное определение формы, в которой выводится металл при комплексонном воздействии. Это позволит дать точный количественный анализ величины этого воздействия.

Методика

Определение формы, в которой выводится с мочой предварительно закомплексованный металл, проводили методом гель-фильтрации на сефадексе [3]. Гель-фильтрацию водных растворов готовых комплексов, меченых по комплексону или по центральному атому (металлу), после инкорпорации животным этих комплексов проводили на колонке размером 1×30 *см* с внутренним диаметром 0,9 *см* и высотой слоя геля 28 *см* при комнатной температуре. В качестве элюирующей жидкости использовали 0,1 М NaCl, скорость элюирования 16,2 *мл/час*.

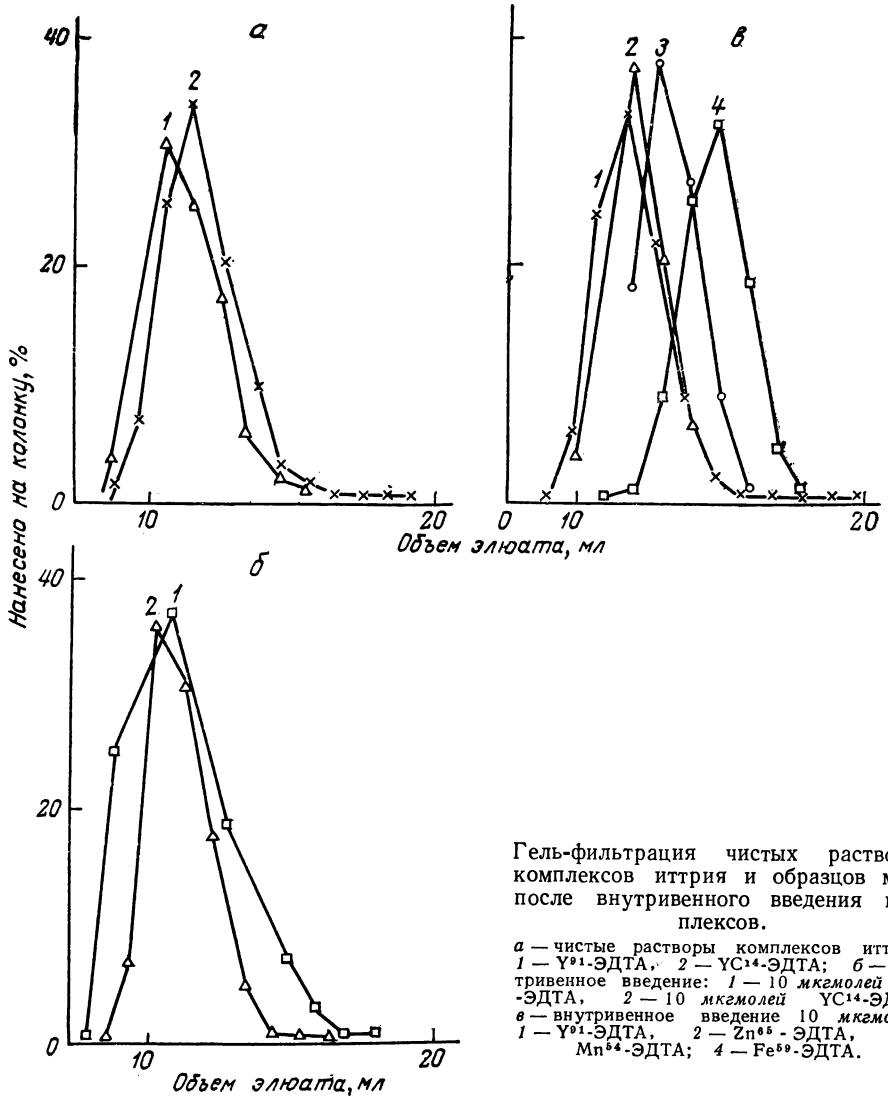
Исследуемые образцы растворов комплексов или мочи объемом 0,4 *мл* наносили на предварительно подготовленную колонку. Образцы такого же объема служили исходным раствором, относительно которого проводили расчет нанесенной на колонку радиоактивности. Пропущенный через колонку раствор элюата вместе с образцами собирали во фракции по 1 *мл*. Общий объем элюата равнялся 18 *мл*. Для определения содержания радиоактивности в элюате по 0,5 *мл* каждой фракции наносили на алюминиевые тарелочки и после высушивания просчитывали вместе с пробами исходного раствора на радиометре типа «Волна». Общая активность в собранном объеме элюата для всех исследуемых образцов составляла около 100% от нанесенной на колонку активности. После пропускания через колонку объема физиологического раствора, равного объему колонки, через гель для вымывания следов радиоактивности пропускали три-четыре объема колонки 0,025 М раствора Na_2-ЭДТА с последующим промыванием колонки дистиллиро-

ванной водой. Непосредственно перед нанесением на колонку нового образца через гель пропускали 0,1 *мл* NaCl в объеме, равном двум объемам колонки.

Используемая для гель-фильтрации моча была собрана у животных за шестичасовую катетеризацию с предварительным внутривенным введением готовых комплексов иттрия, цинка, марганца и железа с этилендиаминтетрауксусной кислотой в дозе 10 *мкгмолей* с 10%-ным избытком комплексона.

Результаты опыта

Представленные на рисунке элюционные кривые растворов комплексов Y-ЭДТА, меченых иттрием-91 или углеродом-14 в ацетатной группировке комплексона, характеризуются одним пиком со 100%-ным со-



Гель-фильтрация чистых растворов комплексов иттрия и образцов мочи после внутривенного введения комплексов.

а — чистые растворы комплексов иттрия: *1* — Y^{91}-ЭДТА, *2* — YC^{14}-ЭДТА; *б* — внутривенное введение: *1* — 10 *мкгмолей* Y^{91}-ЭДТА, *2* — 10 *мкгмолей* YC^{14}-ЭДТА; *в* — внутривенное введение 10 *мкгмолей*: *1* — Y^{91}-ЭДТА, *2* — Zn^{65}-ЭДТА, *3* — Mn^{54}-ЭДТА; *4* — Fe^{59}-ЭДТА.

держанием активности в нем. Пики совпадают по расположению на кривой для обоих растворов комплекса.

Объем появления метки как по иттрию-91, так и по углероду-14 равен 9 *мл*; полное вымывание радиоактивных иттрия и углерода происходило в объеме, равном общему объему колонки (18 *мл*). Такой характер кривой свидетельствует прежде всего о том, что в исследуемом растворе имеется только одна форма металла — комплексная.

Гель-фильтрация образцов мочи после внутривенной инъекции комплексов Y-ЭДТА, также меченых по иттрию-91 и углероду-14, дает на элюционной кривой (см. рисунок, *б*), один пик со 100%-ным содержанием радиоактивности в нем. Полное совпадение кривых элюирования чистых растворов комплексов и образцов мочи после введения этих растворов животным свидетельствует о том, что после внутривенного введения комплекса выделение металла через почечный барьер происходит также в виде хелатного комплекса.

Элюирование образцов мочи после внутривенного введения крысам комплексов Zn^{65}-ЭДТА, Mn^{54}-ЭДТА, Fe^{59}-ЭДТА, как и при введении Y^{91}-ЭДТА, дает на кривой элюирования (см. рисунок, *в*) один пик активности, совпадающий с пиком углерода-14. Это еще раз указывает на наличие в моче только комплексной формы металлов. Некоторое смещение вершины пиков у комплексов, по-видимому, связано с различиями в молекулярном весе этих соединений, поскольку порядок сдвига пиков вправо соответствует порядку возрастания молекулярного веса хелатов.

Изученное методом гель-фильтрации состояние металлов в моче после внутривенного введения комплексов Y^{91}-ЭДТА, Mn^{54}-ЭДТА, Zn^{65}-ЭДТА, Fe^{59}-ЭДТА показало, что выделение металла в моче происходит лишь в комплексном виде. Других форм металлов в моче при этих условиях не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов. Труды Ин-та биологии Урал. фил. АН СССР, 1957, вып. 9, 4.
2. H. Foreman, M. Vier, M. Magee. J. Biol. Chem., 1953, 203, 1045.
3. N. Yoza, T. Ogata; Y. Ueno, S. Ohashi. Bull. Chem., Soc. Japan, 1968, **41**, 10, 2550.

1974 | АКАДЕМИЯ НАУК СССР · УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

С. С. ЛЕКОХМАХЕР

ПОВЕДЕНИЕ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА, КАЛЬЦИЯ И МАРГАНЦА В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

Комплексоны, используемые при лечении отравлений радиоактивными изотопами и токсическими металлами и при нарушениях минерального обмена в организме, образуют с большинством катионов комплексные соединения [1], которые по-разному ведут себя в организме. Для расшифровки взаимоотношений между комплексующими молекулами и металлами в условиях организма, а также для поисков новых, более эффективных препаратов, применяемых для выведения токсических металлов и радионуклидов, необходимо знание ряда физико-химических закономерностей. Перенос физико-химических закономерностей на организм требует проверки сохранения их в сложной внутренней среде. Критерием этого может быть степень (величина) расщепления в организме различных комплексных соединений с разными константами устойчивости.

В литературе имеются данные лишь о поведении комплексов Zn-ДТПА и Zn-ЭДТА [2—4]. Причем в основном рассматривается величина выведения комплексона, а соотношение металла и комплексона не указывается.

По устойчивости хелатных комплексов марганца и кальция мы не нашли точных количественных данных. На основании косвенных данных A. Kuhn [5] считает, что комплекс Mn-ЦГТА должен быть более устойчив в организме, чем другие использованные ею комплексы марганца для ускорения выведения из организма марганца-54.

В данной работе рассматривается величина выведения и распределение по органам и тканям исследуемых комплексных соединений цинка, марганца и кальция.

Материал и методика

Белым лабораторным крысам-самцам шести- или семимесячного возраста вводили внутривенно комплексы цинка, марганца и кальция (по 10 *мкгмолей*), меченые по центральному атому (металлу) их радиоактивными изотопами Zn^{65}, Mn^{54}, Ca^{45} с 10%-ным избытком комплексонов: ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ЦГТА (1,2-диаминоциклогексанпентауксусная кислота), НТА (нитрилотриуксусная кислота), ДДТЭ (диаминодиэтиловый эфир тетрауксусной кислоты).

Животных содержали в течение одних суток в обменных клетках, позволяющих собирать раздельно мочу и кал, затем их забивали. Органы и ткани высушивали при температуре 150° С в течение 5—6 *ч*, бедренные кости и остаток тушки озоляли в муфельной печи при темпера-

туре 600—700° С. Мочу вместе с раствором трилона Б, которым обмывали обменные клетки, упаривали до определенного объема. Навески порошков растертых органов и тканей, кала, а также кратные объемы мочи (по 1 *мл* в двух повторностях) помещали на стандартные алюминиевые мишени. Радиоактивность образцов, а также исходного раствора измеряли на радиометре типа «Волна» с торцевым счетчиком для β-счета и NaJ-кристаллом для γ-счета. Баланс радиоактивности по отдельным группам опыта составлял 95,2—106,32%. Данные (средние арифметические и стандартные отклонения) представлены в процентах баланса.

Результаты и обсуждение

Данные по выведению и распределению по органам и тканям комплексных соединений цинка, марганца и кальция представлены в табл. 1—3, где изучаемые комплексы расположены в порядке убывания констант устойчивости.

О степени распада комплексного соединения судили по величине его выделения с мочой. Подобное заключение возможно сделать на основании экспериментальных исследований [6], показавших, что после введения хелатного комплекса в моче находится только комплексная форма металла. Кроме того, 95,98% ДТПА и ЭДТА, по данным [7], в течение первых 24 *ч* после внутривенного введения выводится с мочой. По-видимому, и остальные используемые нами комплексоны должны столь же быстро и в таком же объеме выводиться с мочой. Поэтому, если бы их комплексы с металлом не расщеплялись в организме, следовало ожидать такой же величины выделения самого излучателя. Частичное расщепление комплекса выражается в соответствующем снижении выделения излучателя с мочой. При полном расщеплении комплекса выделение излучателя не должно отличаться от выделения его простой, хорошо диссоциирующей соли.

Сравнение суточного выведения комплексов цинка, марганца и кальция с выведением комплексона, представленное на рис. 1, показывает, что все исследуемые комплексы распадаются в организме, но уровень этого распада для разных комплексов далеко не одинаков. Максимальная устойчивость получена у комплексонов Zn-ЦГТА и Mn-ЦГТА: 85,11 и 84,05%, соответственно. Комплексы цинка и марганца с нитрилотриуксусной кислотой, а также все исследуемые комплексы кальция имеют очень низкую устойчивость в организме. Однако устойчивость комплексов цинка выше, чем комплексов марганца, которые в свою очередь устойчивее комплексов кальция. Следует отметить, что комплексы кальция одинаково устойчивы, о чем свидетельствует отсутствие различий в выведении их из организма.

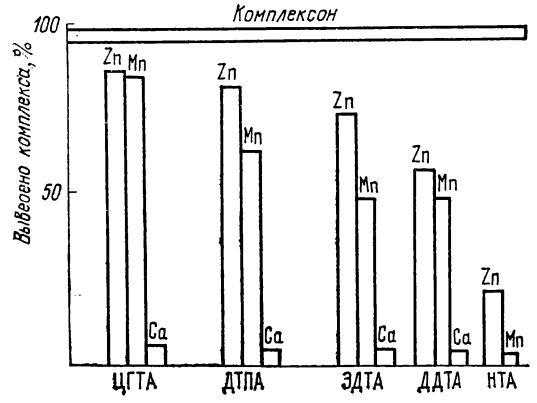


Рис. 1. Диаграмма устойчивости хелатных комплексов цинка, марганца и кальция.

Для комплексов рассматриваемых металлов, несмотря на большие различия в устойчивости, сохраняется одна и та же последователь-

ность в их расположении. Наибольшей устойчивостью обладают комплексы, образованные этими металлами с ЦГТА, далее в убывающем порядке располагаются комплексы ДТПА>>ЭДТА>ДДТЭ>НТА.

Выделение кальция-45 и цинка-65 с калом одинаково для всех исследуемых комплексов (p=0,06—0,9). Выделение марганца-54 через желудочно-кишечный тракт постепенно растет от комплекса с высоким к комплексу с низким выведением с мочой; Mn-ЦГТА 7,2%, Mn-ДТПА 24,62%, Mn-ДДТЭ и Mn-ЭДТА 29,75 и 29,84%, соответственно. Комплекс Mn-НТА характеризуется высоким выведением радиоактивного марганца с калом по сравнению с мочой (66,55 и 4,86%, соответственно).

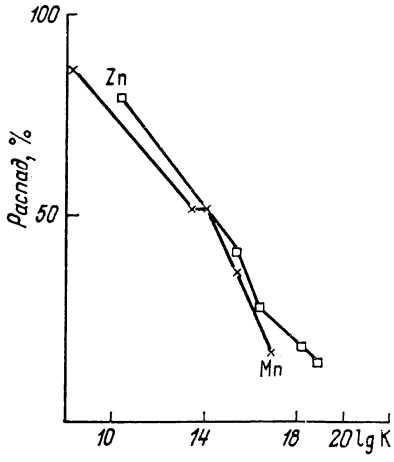


Рис. 2. Зависимость степени распада хелатных комплексов цинка и марганца от величины констант устойчивости.

Сравнение величины распада рассматриваемых комплексов с их константами устойчивости, характеризующими силу связи между металлом и комплексоном, показывает (рис. 2), что комплексам с большим распадом в организме соответствуют константы устойчивости, которые находятся в пределах $10^{7,4}$—$10^{12,5}$. С ростом констант устойчивости увеличивается и устойчивость комплексов в организме. Поэтому комплексам Zn-ЦГТА, Mn-ЦГТА соответствуют самые высокие константы: $10^{18,3}$ и $10^{16,8}$, соответственно. Обработка полученной зависимости регрессионным анализом показала, что для комплексов марганца и цинка отношение между величиной распада и константами устойчивости хорошо описывается уравнением прямой: $y=158,43-7,74x$; $y=161,28-8,47x$.

Из данных табл. 1 и 2 видно, что константы устойчивости определяют отложение цинка и марганца в организме. Характер распределения их одинаков для всех рассматриваемых комплексов и выражается в предпочтительном отложении радиоактивных изотопов этих металлов в мягких тканях тушки. Отсутствие избирательности какого-либо из вводимых соединений к определенной ткани является свидетельством того, что поведение хелатных комплексов в организме не зависит от поведения самих комплексонов. Но, определяя силу сродства между металлом и комплексоном, структура комплексона тем самым обусловливает устойчивость комплексов в организме.

Характер распределения кальция-45 подобен распределению простой соли кальция и свидетельствует не только о полном, но и быстром распаде этих комплексов в организме (табл. 3).

Распределение цинка-65 только в том случае напоминает распределение простой соли, если его содержание в отдельных органах и тканях выразить в процентах от общего количества освобожденного из комплекса металла. Это является показателем постепенного характера распада комплексов в организме.

К сожалению, мы не можем провести такого сравнения для комплексов марганца из-за большого несоответствия полученных в нашей лаборатории и имеющихся в литературе данных по распределению и выведению из организма простой соли марганца. Но наблюдаемое подобие в поведении комплексов марганца и цинка позволяет принять,

Таблица 1

Содержание цинка-65 в органах, тканях и выделениях крыс после внутривенного введения комплексных соединений

Органы и выделения	Zn-ЦГТА	Zn-ДТПА	Zn-ЭДТА	Zn-ДДТЭ	Zn-НТА	$ZnCl_2$
Печень	1,04±0,09	2,66±0,21	3,09+0,1	5,45±0,3	9,12±0,3	14,51±1,92
Почки	0,21±0,01	0,63±0,06	0,56±0,02	0,99±0,06	1,28±0,1	2,35±0,2
Селезенка	0,06±0,003	0,14±0,01	0,15±0,02	0,26±0,02	0,41±0,04	0,87±0,02
Скелет	0,38±0,06	1,63±0,23	72,26±1,8	4,78±0,11	14,82±0,7	20,48±2,56
Мягкие ткани	6,03±0,1	9,78±2,5	2,45±0,76	28,08±1,1	45,75±1,6	54,73±1,31
Моча	85,11±1,5	82,39±3,3	72,26±1,8	58,09±1,3	21,04±1,03	1,1±0,07
Кал	7,19±2,7	2,76±1,26	2,45±0,76	2,35±0,06	5,95±0,41	4,84±1,51
Константы устойчивости	$10^{18,7}$	$10^{18,4}$	$10^{16,3}$	$10^{15,3}$	$10^{10,4}$	—

Таблица 2

Содержание марганца-54 в органах, тканях и выделениях крыс после внутривенного введения комплексов

Органы и выделения	Mn-ЦГТА	Mn-ДТПА	Mn-ДДТЭ	Mn-ЭДТА	Mn-НТА
Печень	1,23±0,08	1,99±0,28	2,64±0,42	2,19±0,01	2,8±0,53
Почки	0,41±0,05	0,38±0,02	0,29∓0,08	0,48±0,02	0,63±0,03
Селезенка	0,01±0,02	0,02±0,01	0,03±0,001	0,03±0,007	0,03±0,003
Скелет	0,58±0,01	2,78±0,21	3,23±0,53	3,89±0,45	6,21±0,58
Мягкие ткани	6,52±1,46	10,0±0,79	14,4±0,4	14,82±1,49	18,9±1,69
Моча	84,05±1,64	64,19±0,82	49,58±2,52	48,69±2,04	4,86±0,48
Кал	7,21±1,02	20,62±0,44	29,75±1,9	29,89±2,62	66,55±1,24
Константы устойчивости	$10^{16,8}$	$10^{15,3}$	10^{14}	$10^{13,2}$	$10^{7,4}$

Таблица 3

Содержание кальция-45 в органах, тканях и выделениях крыс после введения хелатных комплексов

Органы и выделения	Ca-ЦГТА	Ca-ДТПА	Ca-ЭДТА	Ca-ДДТЭ	$CaCl_2$
Печень	0,21±0,010	0,16±0,001	0,21±0,110	0,16±0,008	0,2±0,010
Почки	0,06±0,003	0,06±0,004	0,06±0,001	0,06±0,008	0,07±0,006
Селезенка	0,02±0,002	0,17±0,0004	0,01±0,002	0,01±0,0008	0,02±0,0001
Скелет	61,24±0,100	63,58±3,820	64,45±0,270	60,85±3,650	57,83±0,230
Мягкие ткани	28,98±1,610	29,33±3,350	28,05±2,490	30,21±3,200	36,74±2,580
Моча	5,25±0,810	3,45±0,120	3,46±0,240	3,94±0,003	1,13±0,490
Кал	4,26±0,560	3,76±0,460	3,62±0,710	4,75±0,870	4,18±0,230
Константы устойчивости	$10^{12,5}$	$10^{10,7}$	$10^{10,7}$	10^{10}	—

что для комплексов марганца характерен такой же постепенный распад.

Таким образом, поведение хелатных комплексов цинка, марганца и кальция в организме животных определяется константами устойчивости соответствующих комплексов. У комплексов с константами устойчивости $10^{7,4}$—$10^{12,5}$ наблюдается полный и быстрый распад. С увеличением констант устойчивости независимо от величины распада наблюдается постепенный характер распада. Зависимость величины распада и характера распределения хелатных комплексов от констант и характера устойчивости при ограниченном времени пребывания комплекса в организме позволяет предположить возможность воздействия организма на хелатный комплекс.

При этом быстрый и полный распад предполагает, что наряду с близкой к этим комплексам устойчивостью связи конкурирующий агент должен иметь концентрацию, во много раз превышающую концентрацию вводимого комплекса. Но и менее выраженный распад также не исключает достаточно высокую концентрацию конкурирующего агента.

ЛИТЕРАТУРА

1 Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат. Труды Ин-та биол. Урал. фил. АН СССР, 1957, вып. 9, 20—56.
2. H. H. Foreman. Metal-Bihdihg in Medicine. Philadelphia — Montreal, 1960, 82.
3. A. Catsch, Kh Le, D. Gumbolt. Int. J. Radiat. Biol., 1964, **8**, 35.
4. F. Stand, B. Rosoff, G. Williams, H. Spenser. J. Pharm. exp. Ther., 1962, **138**, 399.
5. A. Kuhn. Strahlentherapie, 1969, **137**, 101—109.
6. С. С. Лекохмахер. Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та экологии растений и животных Урал. фил. АН СССР, 1974, вып. 89, стр. 64.
7. H. Foreman, M. Vier, M. Magee. J. Biol. Chem., 1953, **203**, 1045.

С. С. ЛЕКОХМАХЕР, Е. И. СУХАЧЕВА

ПОВЕДЕНИЕ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ИТТРИЯ, ЦЕРИЯ И КАДМИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

Поведение хелатных комплексов цинка, марганца и кальция в организме животных определяется силой связи между металлом и комплексоном во внутрикомплексном соединении [1]. Интересно рассмотреть поведение хелатных комплексов таких металлов, которые по своему метаболическому поведению отличаются от указанных или являются небиогенными, а кроме того, имеют более широкий диапазон констант устойчивости образуемых этими металлами комплексов.

В настоящей работе рассматривается поведение хелатных комплексов иттрия, кадмия и церия. Выбор этих металлов связан с особенностями их поведения в организме [2]. По устойчивости некоторых хелатных комплексов этих металлов встречаются лишь единичные работы [3—5].

Обсуждение результатов

Опыты проводили на белых лабораторных крысах-самцах шести- или семимесячного возраста, которым внутривенно вводили хелатные комплексы иттрия, церия и кадмия, меченые их радиоактивными изотопами в дозе 10 *мкгмолей* с 10%-ным избытком комплексонов ЭДТА, ДТПА, ДДТЭ, ЦГТА, НТА. Последующую обработку экспериментального материала проводили по ранее описанной методике.

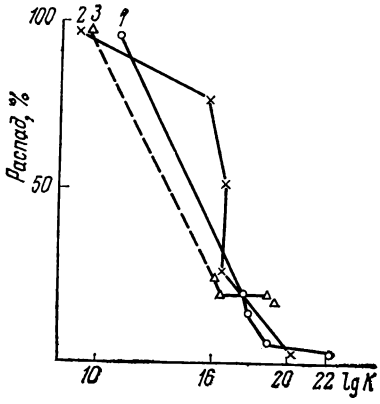


Рис. 1. Зависимость распада хелатных комплексов иттрия, церия и кадмия от величины констант устойчивости.

1 — иттрий, *2* — церий, *3* — кадмий (пунктирная линия — ожидаемый распад комплекса кадмий-НТА)

Если мы примем, как и в работе [1], суточное выведение излучателя с мочой после введения комплексных соединений в качестве характеристики устойчивости рассмотренных комплексов в организме, а часть металла, задержавшуюся за это время в организме, за величину распада, то наблюдаемое выведение комплексов Y-ДТПА, Y-ЦГТА, Ce-ДТПА, равное выделению самого комплексона, свидетельствует об отсутствии распада этих комплексов в организме. В противоположность этому полная задержка радиоизотопа, наблюдаемая при введении комплекса Y-НТА и Ce-НТА,

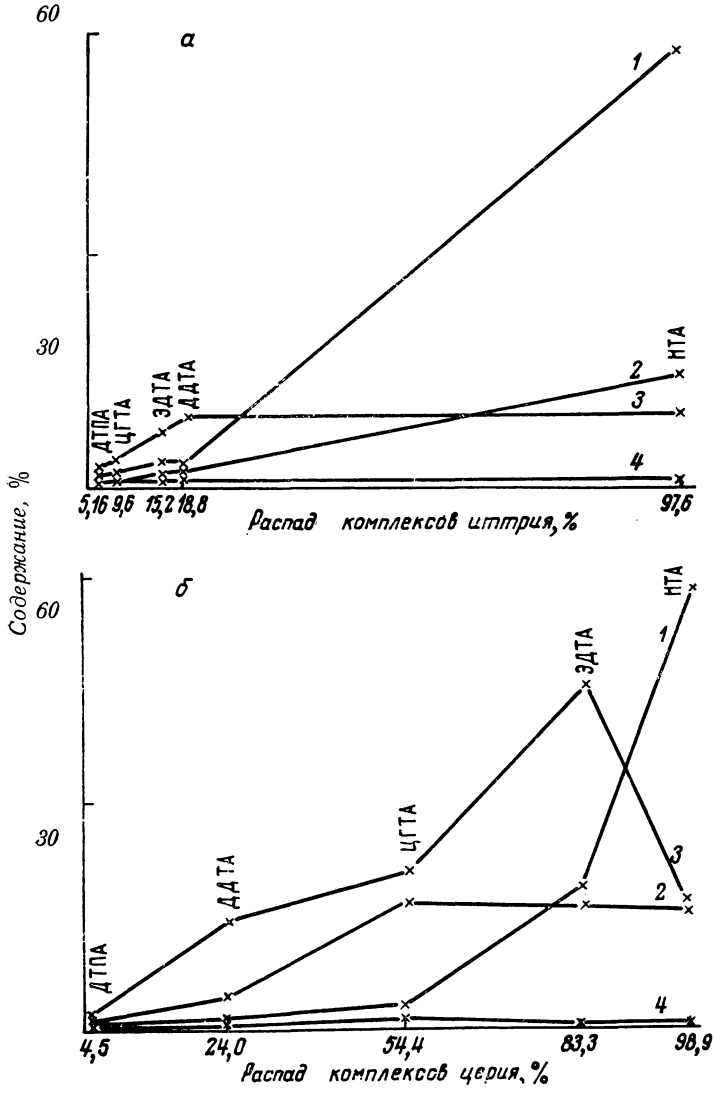


Рис. 2. Распределение иттрия (*а*) и церия (*б*) после введения хелатных комплексов этих металлов.

1 — печень, *2* — скелет, *3* — мягкие ткани, *4* — почки.

свидетельствует о полном их распаде. Гибель животных сразу после введения комплекса Cd-ЭДТА связана с освобождением из комплекса 10 *мкгмолей* кадмия, токсичных для крыс.

Сравнение величины распада с константами устойчивости соответствующих комплексов иттрия показывает, что прочность его комплексов определяется устойчивостью связи между металлом и комплексоном (рис. 1). Из этой зависимости следует, что полному или частичному распаду в организме подвергаются комплексы с константами устойчивости $10^{11,4}$—10^{19}. У комплексов с константами 10^{19} и выше распад практически отсутствует.

Сохраняется подобная зависимость и для комплексов церия (см. рис. 1): так, не наблюдается распад у комплексов Ce-ДТПА при

Таблица 1

Содержание иттрия-91 в органах, тканях и выделениях крыс после внутривенного введения комплексов

Органы и выделения	Y-ДТПА	Y-ЦГТА	Y-ЭДТА	Y-ДДТЭ	Y-НТА
Печень	0,052±0,01	1,37±0,06	0,41±0,02	0,86±0,07	52,98±3,91
Почки	0,46±0,03	0,56±0,17	1,44±0,08	0,46±0,03	0,51±0,01
Селезенка	0,007±0,001	0,07±0,01	0,02±0,0004	0,007±0,001	16,77±3,54
Скелет	0,43±0,02	1,63±0,46	3,03±0,18	3,59±0,66	14,33±1,47
Мягкие ткани	1,74±0,44	2,12±0,52	3,21±0,24	10,52±0,8	11,84±0,94
Моча	94,94±1,25	90,47±1,41	84,84±0,4	81,24±1,73	2,38±0,17
Кал	2,81±1,19	3,55±1,24	2,2±0,38	2,46±1,08	1,11±0,09
Константы устойчивости	$10^{22,4}$	10^{19}	10^{18}	$10^{17,7}$	$10^{11,4}$

Таблица 2

Содержание церия-144 в органах, тканях и выделениях крыс после внутривенного введения комплексов

Органы и выделения	Ce-ДТПА	Ce-ДДТЭ	Ce-ЦГТА	Ce-ЭДТА	Ce-НТА	$CeCl_2$
Печень	0,17±0,01	3,55±0,12	8,92±0,41	19,44±1,18	58,29±1,82	78,14±2,29
Почки	0,37±0,05	0,76±0,03	0,76±0,06	0,46±0,03	3,22±0,24	1,17±0,23
Селезенка	0,007±0,004	0,06±0,006	0,25±0,05	0,83±0,13	2,18±0,26	0,395±0,02
Скелет	0,33±0,02	5,7±0,51	18,72±0,52	16,72±1,0	15,88±2,31	14,39±1,80
Мягкие ткани	0,64±0,21	13,44±1,44	23,89±2,19	45,33±1,27	18,49±1,96	6,71±0,94
Моча	96,55±0,44	76,00±1,45	45,59±0,52	16,68±0,41	1,07±0,09	0,93±0,09
Кал	1,86±0,08	0,73±0,13	1,87±0,40	1,38±0,53	1,09±0,21	0,43±0,09
Константы устойчивости	$10^{20,4}$	$10^{16,7}$	$10^{16,8}$	10^{16}	$10^{8,0}$	—

Таблица 3

Содержание в органах, тканях и выделениях крыс кадмия-115^m после внутривенного введения хелатных комплексов

Органы и выделения	Cd-ЦГТА	Cd-ДТПА	Cd-ЭДТА	Cd-ДДТЭ	$CdCl_3$
Печень	10,37±0,36	12,05±0,48	10,11±0,039	14,45±0,49	76,19±1,92
Почки	1,04±0,02	1,19±0,04	1,29±0,04	1,40±0,48	2,29±0,20
Селезенка	0,04±0,0001	0,06±0,002	0,063±0,006	0,08±0,003	0,45±0,04
Скелет	0,55±0,009	0,97±1,13	0,87±0,06	0,88±0,04	2,44±0,20
Мягкие ткани	5,69±0,65	4,44±0,45	5,87±1,07	6,47+0,59	7,58±0,87
Моча	78,34±1,44	77,9±1,93	77,54±0,88	71,83±1,00	0,24±0,03
Кал	5,101±0,8	4,94±1,95	4,24±1,19	4,87±1,53	2,75±0,84
Константы устойчивости	$10^{19,2}$	$10^{19,3}$	$10^{16,5}$	$10^{16,3}$	—

$K_{уст}=10^{20,4}$ и полностью распадается комплекс Ce-НТА при $K_{уст}=10^{10}$. Обращают на себя внимание довольно большие различия в устойчивости комплексонов Ce-ДДТЭ, Ce-ЦГТА, Ce-ЭДТА, константы устойчивости которых не очень сильно отличаются ($10^{16,7}$, $10^{16,8}$, 10^{16}, соответственно). У комплексов Cd-ЦГТА, Cd-ДТПА, Cd-ЭДТА, Cd-ДДТЭ, константы устойчивости которых находятся в пределах $10^{16,3}$—$10^{19,2}$, наблюдаемые различия оказались статистически недостоверными ($p=0,07$—$0,87$).

Характер распределения иттрия-91 и церия-144 по органам и тканям у комплексов, образованных этими металлами с ДТПА, ЭДТА, ЦГТА

и ДДТЭ, отличается от комплексов, образованных с нитрилотриуксусной кислотой: у первых предпочтительное отложение радиоизотопов, независимо от величины распада, наблюдается в мягких тканях тушки; у вторых металл, освободившийся из комплекса, откладывается главным образом в печени (табл. 1).

Из рис. 2, где содержание иттрия и церия представлено в зависимости от величины распада соответствующих комплексов, видно, что отложение металла постепенно растет по мере увеличения распада комплексов и достигает величины отложения простой легко диссоциирующей соли в той же концентрации, что и вводимые комплексы. Это является свидетельством быстро протекающего распада комплексов Y-НТА, Се-НТА. О постепенном распаде комплексов, образованных этими металлами с ДТПА, ДДТЭ, ЭДТА, ЦГТА, свидетельствует независимый от величины распада характер распределения иттрия и церия (табл. 2), который выражается в отсутствии предпочтительного отложения их в печени у металлов с выраженным «печеночным» типом распределения [2]. Хотя характер распределения кадмия (табл. 3) существенно отличается от распределения иттрия и церия (преимущественно отлагается в печени), однако и для этого металла распределение только в том случае подобно распределению $CdCl_3$, если выразить содержание в отдельных органах и тканях в процентах от величины распада соответствующих комплексов, что также свидетельствует о постепенном характере распада этих комплексов в организме. Отмеченная выше гибель животных при введении комплекса Cd-НТА свидетельствует о быстром, практически мгновенном распаде этого комплекса.

Несмотря на небольшие различия в величине распада между комплексами Се-НТА (98,9%) и Се-ЭДТА (83,3%), по характеру распределения эти комплексы существенно отличаются: для первого характерно преимущественное отложение церия в печени, для второго — в мягких тканях тушки, что указывает как на различную скорость распада, так и на различный его характер.

Следует также отметить, что независимый от величины распада характер распределения церия-144 у комплексов Се-ДТПА, Се-ДДТЭ, Се-ЭДТА, Се-ЦГТА свидетельствует скорее о возможности воздействия организма на разные комплексы церия, чем об устойчивости комплексонов в организме, обусловленной их структурой.

Определенное соотношение между распадом хелатных комплексов и их константами устойчивости, одинаковый характер распределения и соизмеримые скорости распада позволяют предположить, что поведение этих комплексов в организме (цинка, марганца, кальция, иттрия, церия, кадмия) различается лишь по силе связи между металлом и комплексоном во внутрикомплексном соединении.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. С. Лекохмахер. Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та экологии растений и животных Урал. фил. АН СССР, 1974, вып. 89, стр. 64.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Комплексоны. Свердловск, 1958, 75—78.
3. H. Spenser, B. Rosoff. Diagnosis and Treatment of Radioaktive Poisoning. Vienna, 1963.
4. H. Kroll, S. Kormann. Nature, 1957, 180, 919.
5. J. Lafuma, J. Nenot. Rapp. CEA, 1968, 3519, 1—16.
6. И. П. Трегубенко, Е. И. Сухачева, М. Н. Белова, О. А. Нятина, Г. А. Меньшикова, Д. И. Семенов. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных УНЦ АН СССР, 1970, вып. 68, 65—67.

В. С. БЕЗЕЛЬ

О ВОЗМОЖНОМ ВЛИЯНИИ ЭНДОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОНОВ

В практической терапии отравлений тяжелыми и радиоактивными металлами в последнее время успешно применяются хелатирующие комплексоны ЭДТА, ДТПА или их кальциевые комплексоны. Однако эффективность применяемых соединений в ряде случаев недостаточна. Последнее обстоятельство связано с наличием внутри организма фона эндогенных металлов, который вступает в конкурентные взаимоотношения с комплексоном за токсический металл, определяя в конечном счете эффективность применяемых соединений. С этим же связаны те токсические изменения, которые наблюдаются в организме при введении больших доз комплексона. Так, некоторые исследователи [1, 2], отмечая повышенное выделение под действием комплексонов кальция, цинка, железа, меди и других катионов, связывают токсическое действие комплексона с нарушением нормальной деятельности металло-энзимных систем организма. Наиболее существенные сдвиги наблюдаются в содержании цинка.

В настоящей статье делается попытка на основании общих модельных представлений рассмотреть возможные механизмы обмена эндогенного цинка. Мы предполагаем наличие в организме фракции металла, доступной действию комплексона, и основного депо цинка. Инъекция комплексона приводит к резкому обеднению доступной фракции с последующими процессами компенсации возникшего дефицита металла. Процессы эти, очевидно, контролируются естественными механизмами обмена цинка в организме. Поэтому результаты, полученные на основании рассматриваемых моделей, носят общий характер, определяющий состояние эндогенного цинка в организме.

В первом варианте рассматриваемой модели мы принимаем, что количество эндогенного металла, доступное действию комплексона, остается неизменным и независимым от дозы и вида вводимого комплексона. Во втором варианте обсуждается возможность восполнения этой доступной фракции металла из основного депо организма.

I. Близкие молекулярные веса и химические свойства лигандов ЭДТА и ДТПА позволяют ожидать, что физиологические объемы разведения в организме для обоих комплексонов будут примерно одинаковыми, а следовательно, одинаковым будет и количество обменивающегося эндогенного металла. Тогда разная эффективность ЭДТА и ДТПА может быть сведена к различию констант устойчивости их комплексов с цинком и степени кислотной диссоциации лиганда ($H_mL \rightarrow H_{m-n}L^{n-}$) при pH организма.

Допустим, что при внутривенной инъекции кальциевой формы комплексона $[CaL]_t$ единственным металлом, взаимодействующим с ним, будет эндогенный цинк $[Zn]_t$. Кроме того, предположим, что основная его масса

находится в связанном состоянии [ZnБ] с биолигандами $[Б]_t$.

Тогда реакция обмена может быть записана так:

$$CaL + ZnБ \rightleftarrows ZnL + Ca + Б.$$

Уравнение баланса по лиганду

$$[CaL]_t = Q[L] + [CaL] + [ZnL], \qquad (1)$$

где [L] — концентрация свободной формы лиганда,

[ZnL] — концентрация связанного с цинком лиганда,

Q — множитель, учитывающий степень кислотной диссоциации комплексона при физиологическом pH.

Таблица 1

Константы устойчивости и степень кислотной диссоциации комплексонов

Показатели	ЭДТА	ДТПА
Q (pH 7,3)	$0{,}76 \cdot 10^3$	$22{,}4 \cdot 10^3$
K_{CaL}	$5{,}0 \cdot 10^{10}$	$5{,}0 \cdot 10^{10}$
K_{ZnL}	$2{,}0 \cdot 10^{16}$	$3{,}2 \cdot 10^{18}$

Из константы равновесия $K_{CaL} = \frac{[CaL]}{[Ca][L]}$ имеем $[CaL] = K_{CaL}[L][Ca]$. После подстановки этого выражения в уравнение (1) получим

$$[L] = \frac{[CaL]_t - [ZnL]}{Q + K_{CaL}[Ca]}. \qquad (2)$$

Количество свободного цинка [Zn] и цинка, связанного биокомплек-

Таблица 2

Количество выведенного эндогенного цинка по данным работы [4] и расчетные параметры

Экспериментальные [4]			Расчетные			
Доза комплексона, *мкгмоль*	Вес животных, *г*	Выведено цинка, *мкг*	$[CaL]_t \cdot 10^6$	$[ZnL] \cdot 10^6$	$x_{ЭДТА} \cdot 10^{10}$	$x_{ДТПА} \cdot 10^{12}$
			г·моль/л			
			Ca-ЭДТА			
1,0	200	4,0±0,45	20,0	1,22	2,14	—
1,0	170	4,0±0,19	23,6	1,44	2,11	—
1,0	166	8,0±1,16	24,2	2,28	3,48	—
10,0	189	25,4±2,25	212,0	8,90	1,46	—
10,0	164	27,2±2,53	244,0	10,20	1,45	—
10,0	158	26,3±3,53	252,0	10,20	1,40	—
100,0	212	48,3±3,33	1890,0	14,00	0,25	—
100,0	187	54,2±2,54	2138,0	17,70	0,28	—
100,0	162	46,6±2,65	2470,0	17,60	0,24	—
			Ca-ДТПА			
1,0	191	19,1±0,75	20,9	6,17	—	8,55
1,0	196	27,3±2,26	20,4	8,53	—	14,62
1,0	162	24,2±2,60	24,8	9,15	—	11,93
1,0	179	32,1±1,70	22,3	11,0	—	19,86
10,0	185	64,8±1,94	216,0	21,40	—	2,24
10,0	189	60,8±1,54	211,0	19,70	—	2,10
10,0	169	58,3±3,14	236,0	21,10	—	2,00
10,0	176	60,0±2,56	228,0	20,90	—	2,06
10,0	222	79,3±2,27	180,0	21,80	—	2,81
100,0	206	91,2±3,00	1940,0	27,10	—	0,29
100,0	194	71,0±3,00	2060,0	22,40	—	0,22
100,0	174	80,2±5,18	2300,0	28,20	—	0,25
100,0	161	90,4±3,12	2480,0	34,30	—	0,29

сонами [ZnБ], остающееся в организме после воздействия комплексона, равно:

$$[Zn]=\frac{[ZnL]}{K_{ZnL}[L]},$$

$$[ZnБ]=\frac{[Б]_t[Zn]\cdot K_{ZnБ}}{K_{ZnБ}[Zn]+1},$$

где $[Б]_t$ — общее количество биолигандов, а $K_{ZnБ}$ — константа устойчивости комплекса Zn — биолиганд.

Вероятно, $K_{ZnБ}[Zn]\ll 1$, так как количество цинка, оставшееся свободным в организме после введения комплексона, ничтожно. Тогда

$$[ZnБ]=[Б]_t[Zn]\,K_{ZnБ}\,.$$

Уравнение баланса по цинку

$$[Zn]_t=[Zn]+[ZnL]+[ZnБ].$$

Из уравнений (2) и (3) находим

$$[Zn]_t=[ZnL]+[Zn](1+K_{ZnБ}[Б]_t)=[ZnL]+\frac{[ZnL]}{K_{ZnL}}\times$$
$$\times\frac{Q+K_{CaL}[Ca]}{[CaL]_t-[ZnL]}(1+K_{ZnБ}[Б_t])=[ZnL]+\frac{[ZnL]}{[CaL]_t-[ZnL]}\times$$
$$\times\frac{Q+K_{CaL}[Ca]}{K_{ZnL}}(1+K_{ZnБ}[Б]_t). \qquad (4)$$

Поскольку общее количество выводимого эндогенного цинка даже при максимальных применяемых дозах кальциевой формы комплексонов не превышает 100 *мкг* (см. табл. 2), то вытесненное им количество кальция из $[CaL]_t$ будет составлять примерно 1/40 часть общего содержания свободного кальция в крови крыс. Это позволяет нам считать [Ca] величиной постоянной и равной $1{,}33\cdot 10^{-3}$ *г·моль/л* [3]. Тогда, согласно данным табл. 1, уравнение (4) для ЭДТА запишется

$$[Zn]_t=[ZnL]+3{,}33\cdot 10^{-9}\,(1+K_{ZnБ}[Б]_t)\,\frac{[ZnL]}{[CaL]_t-[ZnL]}\ \text{г·моль/л}, \qquad (5)$$

а для ДТПА

$$[Zn]_t=[ZnL]+2{,}08\cdot 10^{-11}(1+K_{ZnБ}[Б]_t)\,\frac{[ZnL]}{[CaL]_t-[ZnL]}\ \text{г·моль/л}. \qquad (6)$$

Преобразование этих выражений приводит к линейной зависимости

$$y=a+bx, \qquad (7)$$

где $y=[ZnL]$ — количество выводимого комплексоном эндогенного цинка, выраженное через концентрацию; $x=3{,}33\cdot 10^{-9}\frac{[ZnL]}{[CaL]_t-[ZnL]}$ и $x=2{,}08\times$ $\times 10^{-11}\frac{[ZnL]}{[CaL]_t-[ZnL]}$ — функции вводимой дозы комплексона $[CaL]_t$ для ЭДТА и ДТПА, соответственно.

Выражения (5) и (6) могут быть исследованы для определения параметров $a=[Zn]_t$ и $b=(1-K_{ZnБ}[Б]_t)$.

В качестве экспериментальных данных мы использовали результаты работы [4] о количестве эндогенного цинка, выводимого с мочой в течение 4 *ч* после инъекции крысам различных доз кальциевой формы ЭДТА или ДТПА. Эти данные, а также наши расчеты приведены в табл. 2. За этот срок из организма выводится практически весь комплексон [5—6]. При расчете концентрации комплексона принимали объем разведения равным 25% общего веса животного.

Регрессионный анализ данных табл. 2 позволил определить наклон прямых, характеризующий связь цинка с биолигандами организма $(1+K_{ZnБ}[Б]_t)$, и общее количество эндогенного цинка $[Zn]_t$, взаимодействующее с обоими комплексонами:

	$b=K_{ZnБ}[Б]_t$	$[Zn]_t$, *г·моль/л*	$\delta=\frac{\Sigma\Delta^2}{n}$
ЭДТА	$(5,45\pm0,99)\cdot10^6$	$(17,02\pm1,73)\cdot10^{-6}$	$5,24\cdot10^{-12}$
ДТПА	$(1,06\pm0,23)\cdot10^4$	$(24,84\pm1,85)\cdot10^{-6}$	$22,28\cdot10^{-12}$

Полученные различия в величине $[Zn]_t$, а также $K_{ZnБ}[Б]_t$ неожиданны, так как общее количество биолигандов $[Б]_t$ и взаимодействующего с ЭДТА и ДТПА цинка должно быть одинаковым при принятых равными физиологических объемах разведения комплексонов. Аналогичные различия отмечают и другие исследователи [7, 8]. Большинство из них считает, что физиологические объемы разведения ЭДТА и ДТПА, а значит, и количество контактирующего с введенным комплексоном эндогенного цинка различаются.

Таким образом, попытка свести различие в эффективности рассмотренных комплексонов лишь к различию констант устойчивости и степени кислотной диссоциации при неизменном количестве эндогенного цинка $[Zn]_t$ оказалась неудовлетворительной.

II. Будем считать, что возможно частичное восполнение доступной фракции цинка при связывании в организме металла комплексоном. При общем содержании цинка 0,16 *мкгмоля* в плазме крысы весом 200 *г* около 34% этого количества прочно связано с биолигандами [9]. Если даже считать, что комплексоны ЭДТА и ДТПА проникают в межклеточное пространство, то и в этом случае доступного цинка в жидкостях организма (а значит, и $[Zn]_t$) меньше, чем выводимое комплексоном количество металла (см. табл. 2). Необходимо допустить поэтому, что инъекция комплексона затрагивает не только экстрацеллюлярный эндогенный цинк, но и выводит определенное количество внутриклеточного цинка. Вопрос заключается в том, каким образом эта мобилизация происходит: имеет ли место проникновение комплексона через клеточные мембраны [1], или же часть подвижного внутриклеточного цинкового пула диффундирует из клетки, восполняя образовавшийся после инъекции комплексона дефицит металла в сыворотке и межклеточной жидкости.

Подобная картина отмечена при выведении иттрия-91 комплексоном ДТПА [10]. Авторы вводят понятия физико-химической и гистологической доступности металла. При этом отмечается возможность восполнения доступной части при последующих инъекциях комплексона.

При инъекции комплексона происходит связывание не только легкодоступного эндогенного цинка, но и поступающего из клеток. Количество же последнего определяется вызванным комплексоном дефицитом металла в экстрацеллюлярном объеме. Степень дефицита будет зависеть от дозы комплексона и константы устойчивости образуемых комплексов. Рассмотрим это подробнее.

Предположим, что эндогенный металл (цинк) обладает настолько высокой подвижностью, что упомянутые процессы компенсации дефицита металла происходят уже в течение пребывания комплексона в организме. Будем считать далее, что при одинаковых объемах разведения комплек-

---

[1] Повышенное содержание радиоактивного углерода (в опытах применяли меченые по C^{14} комплексоны ЭДТА и ДТПА) в клетках печени, почек и желчи по сравнению с содержанием его в крови дало основание ряду авторов допустить возможность внутриклеточной локализации комплексона (например, [7]).

сона общее количество взаимодействующего с ними цинка также зависит от константы устойчивости комплекса и величины вводимой дозы $[CaL]_t$:

$$[Zn]_t = f(K_{уст};\ [CaL]_t). \qquad (6)$$

Учитывая высокую константу устойчивости комплексов ЭДТА и ДТПА с цинком, можно пренебречь свободной формой [Zn], которая после взаимодействия с комплексоном остается в организме. Тогда

$$[Zn]_t = [ZnL].$$

Рассмотрим отдельно зависимость от дозы комплексона. С увеличением вводимой дозы все большее количество эндогенного цинка становится доступным действию комплексона. Однако количество металла в организме ограничено (при этом часть цинка прочно связана биолигандами), и возрастающие дозы комплексона все с большим трудом мобилизуют металл. Будем считать поэтому, что восполнение доступной доли цинка $\frac{\partial [Zn]_t}{\partial [CaL]_t}$ обратно пропорционально вводимой дозе комплексона:

$$\frac{\partial [Zn]_t}{\partial [CaL]_t} = \frac{a}{[CaL]_t}. \qquad (7)$$

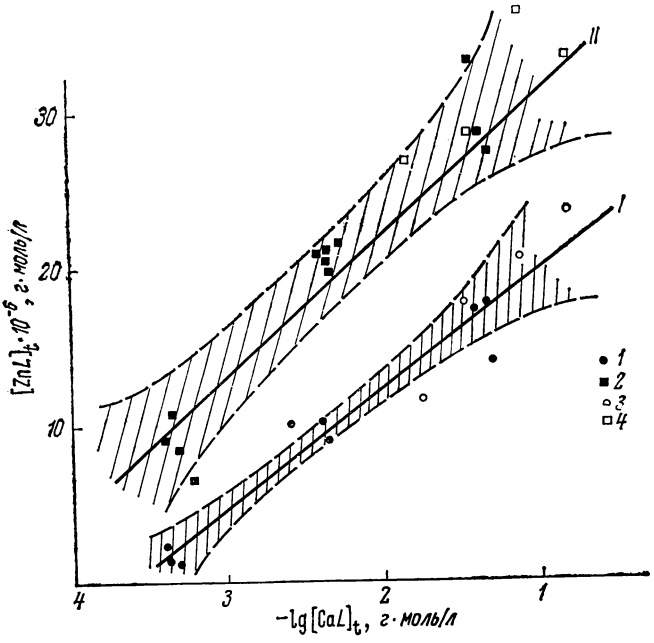
Интегрирование этого выражения приводит к зависимости

$$[Zn]_t = a \lg [CaL] + B.$$

Параметры a и B определялись методом регрессионного анализа:

	a	B, г·моль/л	$\delta = \frac{\Sigma\Delta^2}{n}$
ЭДТА	$(7{,}5 \pm 0{,}37) \cdot 10^{-6}$	$(36{,}47 \pm 1{,}37) \cdot 10^{-6}$	$0{,}89 \cdot 10^{-12}$
ДТПА	$(9{,}66 \pm 1{,}10) \cdot 10^{-6}$	$(54{,}72 \pm 4{,}10) \cdot 10^{-6}$	$8{,}99 \cdot 10^{-12}$

К сожалению, значительный разброс экспериментальных данных не позволяет сделать окончательные выводы по предполагаемому механизму.



Концентрация эндогенного цинка $[ZnL]_t$, взаимодействующего с различными дозами комплексонов Ca-ЭДТА (I) и Ca-ДТПА (II). P=0,95.

1—2 — данные работы [4]; *3—4* — данные работы [11].

Однако меньшее среднее квадратичное отклонение расчетных прямых от экспериментальных точек ($\delta_{ЭДТА} = 0{,}89 \cdot 10^{-12}$, $\delta_{ДТПА} = 8{,}99 \cdot 10^{-12}$) по сравнению с ранее рассмотренным вариантом ($\delta_{ЭДТА} = 5{,}24 \times 10^{-12}$, $\delta_{ДТПА} = 22{,}28 \times 10^{-12}$) дает основание считать, что принятые нами предположения о механизме восполнения доступного металла [уравнение (7)] в большей мере соответствуют процессам, происходящим в организме.

Статистически недостоверное отличие коэффициентов a предполагает, что зависимость $[Zn]_t$ от дозы комплексона

для Са-ЭДТА и Са-ДТПА, выраженная наклоном прямых (см. рисунок), примерно одинакова. Параллельность полученных прямых, казалось бы, должна свидетельствовать о неисчерпаемости в организме цинка, доступного действию комплексона [2]. Однако количество цинка ограничено, и, несмотря на постоянное восполнение его из ЖКТ и большую подвижность, значительное увеличение дозы комплексона неизбежно должно привести к ограничению величины $[Zn]_t$. Имеющиеся экспериментальные и расчетные данные не обнаруживают подобного ограничения $[Zn]_t$. Это говорит, видимо, о том, что в рассматриваемом диапазоне доз комплексона мы еще далеки от общего и значительного обеднения организма цинком. Поэтому те токсические явления, которые наблюдаются при этих дозах, возможно, связаны не с общим понижением уровня цинка, а с поражением отдельных, наиболее чувствительных систем организма.

Необходимо отметить также, что отличие прямой I (ДТПА) от прямой II (ЭДТА) сводится к статистически значимому ($p<0{,}05$) различию коэффициентов B, которые, вероятно, учитывают зависимость $[Zn]_t$ от величины константы устойчивости (см. рисунок). Делать по этому поводу более конкретные выводы не представляется возможным, так как в нашем распоряжении имеются лишь данные по двум комплексонам.

В заключение необходимо отметить, что определяемую нами величину $[Zn]_t$, вероятно, не следует отождествлять с содержанием этого элемента в каких-либо тканях, клеточных органеллах, компонентах межклеточной жидкости или иных системах организма. Скорее всего, величина эта является в значительной мере формальным показателем подвижности общеорганизменного цинкового пула, характеризующей ответную реакцию внутренней среды на сдвиги в минеральном фоне организма, вызываемые инъекцией комплексона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tarui Seuchiiro. Med. J. Osaka Univ., 1960, **10**, 499.
2. В. С. Безель, С. А. Шерстобитов, Г. И. Флорова. Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та экологии растений и животных, 1974, вып. 89, стр. 82.
3. У. Ньюман, М. Ньюман. Минеральный обмен кости. М., ИЛ, 1961.
4. F. Havlicek. Strahlentherapie, 1967, **134**, 296.
5. H. Foreman. The Pharmacology of Some Useful Chelating Agents. Phyladelfia, 1960.
6. F. Havlicek, F. Bohne, H. Zorn. Strahlentherapie, 1968, **136**, 601.
7. F. Bohne, A—E. Harmuth-Hoene, K. Kürzingen, F. Havlicek. Strahlentherapie, 1968, **136**, 609.
8. W. Jammers, A. Catsch. Zs. Naturwis., 1967, **22**, 588.
9. G. F. Gilbert, D. M. Taylor. Biochem. Biophys. Acta, 1956, **21**, 545.
10. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Теоретические вопросы минерального обмена. Труды Ин-та экологии растений и животных УФАН СССР, 1970, вып. 68, стр. 95.
11. P. Dvorak. Strahlentherapie, 1970, **139**, 5, 611.

---

[2] На рисунке приведены также данные работы [11], в которой содержание эндогенного цинка в моче крыс определялось после инъекции животным комплексонов в больших дозах (от 1,0 до 8,0 *ммоль/кг*).

В. С. БЕЗЕЛЬ, С. А. ШЕРСТОБИТОВ, Г. И. ФЛОРОВА

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

Токсичность применяемых в клинике комплексообразующих соединений в значительной мере определяется обеднением организма необходимыми ему эндогенными металлами. Однако исследование повышенной экскреции металлов из организма человека показало лишь возросшее в 1,5—2,0 раза выделение таких катионов, как железо, медь, марганец [1—7]. Наиболее интенсивно выводится из организма под действием комплексонов эндогенный цинк (наблюдалось увеличение экскреции в 10—20 раз) [2, 5—7]. Это кажется неожиданным, если принять во внимание достаточно высокие терапевтические дозы применяемых комплексонов ЭДТА и ДТПА, а также значительные константы устойчивости их с большинством эндогенных металлов. Подобная устойчивость внутреннего гомеостаза металлов при инъекции комплексонов может быть обусловлена, с одной стороны, сильной связью металлов с биолигандами (например, связь железа в трансферрине или меди в цируллоплазмине), с другой стороны, можно предположить наличие в организме легко мобилизуемой подвижной фракции металла, быстро восполняющей дефицит катионов в жидкостях организма [6—8].

Мы обратили внимание на высокую специфичность комплексонов к эндогенному цинку и рассчитывали, что экстремально высокие дозы хелатов при отсутствии восполнения металла из желудочно-кишечного тракта заметно снизят содержание цинка в отдельных органах и тканях животных. Подобные данные позволили бы говорить о различии в доступности эндогенного цинка разных систем организма.

Опыт ставили на шестимесячных крысах (самцах) линии «Вистар». Животные голодали в течение суток (дистиллированная вода ad libitum). После этого проводилась трехкратная, через 2 *ч*, внутрибрюшинная инъекция Са-ЭДТА в дозах по 200 *мкгмолей* на животное (общая доза 600 *мкгмолей*). Мочу и кал собирали раздельно в течение 6 *ч*, после чего животных забивали. Контрольная группа животных после суточного голодания в те же сроки получала внутрибрюшинно равные объемы изотонического раствора NaCl. В золе органов и тканей после лиофильной сушки (температура не выше 105° С) определяли содержание цинка методом нейтронно-активационного анализа. Навески облучались в канале реактора в течение 20 *ч*. После 20-дневного охлаждения образцов измеряли гамма-активность проб полупроводниковым детектором типа ДГДК с чувствительным объемом в 22 *см*^{3}.

Основные данные по опытным животным и результаты эксперимента приведены в табл. 1. Общее количество мягких тканей (мышцы) в животном считали равным 45% веса [9]. Вес скелета определяли по весу бедренной кости крысы увеличением в 20 раз.

Таблица 1

Концентрация цинка в органах и тканях крыс в контроле и после инъекции комплексона (общая доза 600 *мкгмоль*, средний вес животных 322,10±32,27 *г* в скобках указано количество животных)

Органы и выделения	Средний вес, *г*		Концентрация цинка, 10^5 *г* на 1 *г* сухой ткани	
	сырой	сухой	после инъекции	контроль
Скелет	18,50±2,08	12,5±1,32	17,81±1,88(9)	20,09±3,38(9)
Мышцы	146,88±11,83	30,05±2,90	4,10±1,10(9)	3,90±0,76(7)
Печень	7,88±0,48	2,14±0,14	10,07±1,03(9)	11,11±2,43(9)
Почки	1,85±0,15	0,403±0,024	6,56±1,39(9)	8,27±1,06(9)
Селезенка	0,581±0,038	0,125±0,067	4,42±2,25(8)	5,03±2,05(7)
Предстательная железа	0,591±0,150	0,130±0,040	8,15±1,44(9)	10,64±0,87(9)
Кровь, *мл*	1,0	0,191±0,033	0,295±0,15**(7)	0,472±0,098(5)
Моча за 6 *ч*, *мл*	2,26±0,49*	—	16,48±2,66***(8)	1,13±0,275(9)
Кал за 6 *ч*	0,445±0,285	0,324±0,18	57,33±49,49***(8)	43,17±39,31(5)

* В контроле 3,24±1,29 *мл*.
** Концентрация цинка в цельной крови выражена в *г/мл*.
*** Приведено среднее количество цинка, выведенное из организма крысы в течение эксперимента, *г* на животное.

Концентрация цинка в органах и тканях контрольных животных удовлетворительно совпадает с имеющимися в литературе данными [10—13]. Концентрация цинка в моче контрольных животных, по нашим данным, составляет 3,5 *мкг/мл*, что несколько выше аналогичных литературных данных [5, 14].

После инъекции комплексона содержание цинка в большинстве органов (скелет, печень, почки, предстательная железа, селезенка) уменьшается (см. табл. 1). Однако разброс экспериментальных данных позволяет нам говорить в дальнейшем о статистически значимых сдвигах содержания цинка лишь в крови и почках опытных животных ($p<0{,}05$). Так, в цельной крови количество цинка уменьшилось в 1,6 раза, в почках — в 1,26 раза. Наибольшие сдвиги при инъекции комплексонов отмечены в моче, где содержание цинка увеличилось в 14,6 раза.

В табл. 2 приведена оценка общего содержания цинка в органах и выделениях контрольных крыс, а также изменения, вызванные инъекцией комплексона. Наибольшее количество цинка цельной крови находится в эритроцитах (по Валли [15] — до 85%). Внутриклеточная локализация цинка делает его слабо доступным непосредственному связыванию комплексоном. Однако концентрация цинка в сыворотке крови отличается постоянством и, благодаря высокой интенсивности обмена, даже при внутривенном введении металла наблюдается быстрое уравновешивание цинка между плазмой и форменными элементами крови [8, 16, 17]. Поэтому общее снижение уровня цинка в цельной крови, наблюдаемое в нашем эксперименте после инъекции комплексона, отражает, вероятно, уменьшение концентрации этого металла как в эритроцитах, так и в плазме и межклеточной жидкости. При оценке общего содержания цинка мы приняли объем жидкостей организма равным 25% веса тела животных. Удовлетворительное совпадение количества цинка, выводимого из организма в результате инъекции комплексона, с возросшей экскрецией этого металла с мочой (см. табл. 2) говорит в пользу правомерности проведенных оценок.

Таблица 2

Содержание цинка в тканях и выделениях крыс, *мкгмоль*

Органы и выделения	Контрольные животные	Изменение содержания после инъекции
Скелет	38,90	—
Мышцы	18,00	—
Печень	3,65	—
Селезенка	0,10	—
Предстательная железа	0,21	—
Почки	0,51	—0,11
Кровь и межтканевая жидкость	5,82	—2,18
Итого	67,19	—2,29
Выведено за 6 *ч*		
Моча	0,17	+2,35
Кал	6,62	—
Итого	6,79	+2,35

Несмотря на то, что максимальное содержание цинка наблюдается в скелете (до 39 *мкгмолей*) и мышцах (до 18 *мкгмолей*), наиболее существенные сдвиги имеют место лишь в почках и крови животных. Этого следовало ожидать, если предположить, что степень воздействия комплексона определяется не столько общим содержанием металла в органе, а в первую очередь теми локальными концентрациями комплексона, которые создаются в организме животных при инъекции. Комплексон распределяется в жидкостях организма, а поэтому именно в крови и межтканевой жидкости должны наблюдаться его максимальные концентрации. В аналогичных условиях оказываются и почки, которые фильтруют через себя всю дозу вводимого комплексона (известно, что Са-ЭДТА полностью выводится через почки с периодом полувыведения около часа [18]).

Необходимо отметить в заключение, что в нашей работе животным вводили дозы, значительно превышающие по молярности общее содержание цинка в организме (600 *мкгмолей* на животное). При этом количество закомплексованного и выводимого эндогенного металла не превышало 1/200 часть суммарной дозы комплексона. Если учесть, что константа устойчивости Zn-ЭДТА превышает константу устойчивости Са-ЭДТА почти на 6 порядков, то необходимо допустить, что доступной комплексону является лишь незначительная часть общего цинка организма. Основная часть металла либо гистологически недоступна вводимому комплексону, либо защищена от него высокими константами устойчивости с биолигандами.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Teisinger, V. Fiserova-Bergerova. Arch. Gewerb. Generb., 1958, **66**, 478—489.
2. H. M. Perry, E. F. Perry. J. Clin. Invest., 1959, **38**, 1452.
3. Tariu Senchiro. Med. J. Osaka Univ., 1960, **10**, 499.
4. J. Tripod. Iron metabolism. Berlin, Springer — Verlag, 1960, 502.
5. M. J. Millar, M. J. Fischer и др. Nature, 1954, **174**, 4436.
6. F. Havlicek. Strahlentherapie, 1967, **134**, 2, 296.
7. A. Catsch. Dekorporierung radioaktiver und stabilier Metallionen. München, 1968.
8. В. А. Леонов, Т. Л. Дубина. Цинк в организме человека и животных. Минск, «Наука и техника», 1971.
9. Д. И. Закутинский, Ю. Д. Парфенов, Л. Н. Селиванова. Справочник по токсикологии радиоактивных изотопов. М., Атомиздат, 1962.
10. I. L. Everett, C. L. Day, F. Bergel. J. Pharm., 1964, **16**, 85.
11. A. S. Prasad. Fed. Proc., 1967, **26**, 172.
12. A. S. Prasad, P. Oberleas, P. Wolf, J. P. Horwitz. J. Clin. Jnvest., 1967, **46**, 549.
13. Т. Л. Дубина. Докл. БССР, 1964, **8**, 541.
14. A. E. Harmuth-Hoene. Strahlentherapie, 1967, **134**, 1.
15. B. L. Vallee. Phys. Rev., 1959, **39**, 443.
16. G. E. Sheline, I. L. Chaikoff, H. B. Jones, M. J. Montgomery. J. Biol. Chem., 1943, **149**, 139.
17. E. Dennes, R. Tupper, A. Wormall. Biochem. J., 1962, **82**, 466.
18. H. Foreman. Metal-Binding in Medicine. Philadelpihia — Montreal, 1960.

З. В. ДУБРОВИНА

ОБ ОБМЕНЕ СТРОНЦИЯ И КАЛЬЦИЯ В СКЕЛЕТЕ КРЫС ПРИ НЕПОЛНОЦЕННОМ КАЛЬЦИЕВОМ ПИТАНИИ

Известно, что уровень вводимого в организм кальция заметно влияет на величину отложения в скелете радиоактивного стронция [1—4], но необходимы более детальные исследования состояния отдельных процессов обмена стронция в костной ткани в этих условиях.

При изучении обмена радиостронция, так же как и некоторых других элементов (Ca, Mg, Ba), в последние годы широко используется кинетический анализ [5, 6] с рядом модификаций [7, 8]. В основу его положено предположение о том, что за относительно короткий срок (у крыс не более 24 *ч* после парэнтерального введения) отложение кальция-45 или стронция-90 в скелете может быть описано двумя процессами: обменом с легкообменным фондом кальция в скелете и аккрецией, т. е. скоростью включения кальция во вновь образуемые и «старые» кристаллы за счет внутрикристаллического обмена. При этом резорбция радиоактивного изотопа из кости за этот промежуток времени невелика и ею можно пренебречь.

В соответствии с данной предпосылкой задержка кальция-45 (Sr^{90}, Ba^{140}) в кости за счет обмена пропорциональна специфической активности сыворотки в данное время, а за счет аккреции — средней специфической активности сыворотки и времени. Таким образом, общая задержка кальция-45 (Sr^{90}) в кости описывается суммой двух уравнений:

$$Ca_t^{45} = ES_t + AS_mT,$$

где Ca_t^{45} — задержка в скелете Ca^{45} за время t, % от введенного;

S_t — специфическая активность сыворотки за время t:

$$\frac{Ca^{45}, \% \text{ от введенного}}{Ca, \text{ мг}};$$

S_m — средняя специфическая активность сыворотки за период, равный T;

T — интервал времени между введением радиоизотопа и наблюдением;

E — обменный фонд Ca в скелете, *мг*;

A — скорость аккреции Ca, *мг/час*.

Вторую часть уравнения можно представить в виде интеграла

$$A\int_0^t S\,dt.$$

Решая систему из двух уравнений за два промежутка времени, можно найти A и E. В соответствии с литературными данными [5, 6, 8], кото-

Таблица 1

Вес крыс, *г*

Группа	Время от начала опыта, сутки		
	9	32	95
I	120±2	136±3	271±6
II	128±2	143±2	284±1
III	115±2	110±2	217±6
IV	121±3	130±4	263±8

рые подтвердились и в наших экспериментах, для крыс такие определения необходимо проводить в интервале между 8 и 16 часами с момента введения, так как к этому периоду устанавливается и поддерживается относительное равновесие между специфической активностью сыворотки и легкообменным фондом Са в организме, в том числе и в кости.

Установлено [5, 6], что с помощью данного метода можно получить характеристику состояния кальциевого обмена в кости, используя любой из трех остеотропных изотопов: кальций, стронций или барий. Нами этот метод использован для получения сведений о состоянии обмена Sr и Са в скелете крыс, получающих различный по уровню Са рацион.

С этой целью четыре группы белых крыс весом 80—90 *г*, всего 256 животных (половина самцов и половина самок), через 5—7 дней после окончания молочного вскармливания были переведены на смешанный рацион с низким содержанием Са. С первых дней опыта все группы получали добавки кальция к корму: первые три — в виде CaCl, четвертая — в виде мела; I группа получала дефицитный по Са рацион, II — нормальный, III и IV — повышенный. За нормальный уровень Са в диете животных различного возраста принимались величины, приведенные в работе [9]. При таком составе рациона кальций составлял 0,25; 0,5—0,55 и 1—1,1% от сухого веса по группам, соответственно, а фосфор 0,4—0,45%.

Включение в опыт IV группы было необходимо для последующей оценки значения формы добавленного Са в процессе появления токсических свойств вводимого дополнительно кальция.

Дважды в течение опыта — через 32 и 95 суток — на отдельных группах животных определялось состояние кальциевого обмена в скелете по методу Bauer и др. После суточного голодания животным вводили внутрибрюшинно $Sr^{90}Cl_2$ и $Ca^{45}Cl_2$ по 1 и 3 *мккюри*, соответственно. Животных забивали группами по 3—5 крыс через 10, 30 *мин*, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 *ч* после введения активности. Анализировали две бедренные кости и сыворотку крови. Определяли содержание в них стронция-90 и кальция-45, а также стабильного кальция.

Как показали наблюдения (табл. 1), вес крыс в группах был неодинаков. Быстрее росли животные с нормальным кальциевым питанием (II группа), медленнее — крысы III группы. В IV группе, получавшей Са в виде мела, животные росли несколько лучше, чем в III, но заметно отставали от нормы. Различия между всеми группами статистически достоверны ($p<0{,}05$) на 95-е сутки, а между II и III — в течение всего опыта.

В табл. 2 приведен вес двух бедренных костей и содержание в них кальция через 9; 32 и 95 суток от начала опыта. Видно, что первые девять суток вес бедренных костей и содержание в них кальция были максимальными в III группе (высококальциевой), к концу опыта и вес кости, и содержание в ней кальция заметно ниже, чем у животных прочих групп. Различия в содержании кальция между I и II группами статистически достоверны во все три срока исследований ($p<0{,}001$), между II и III — только на 95-е сутки ($p<0{,}001$). Крысы, получавшие мел, также отставали от нормы и по весу бедренных костей, и по содержанию в них кальция ($p<0{,}05$). Однако степень минерализации кости по группам заметно не различалась, как и содержание кальция в сыворотке крови.

Таблица 2

Вес двух бедренных костей и содержание в них кальция ($M \pm m$)

Группа	Время от начала опыта, сутки											
	9				32				95			
	Количество крыс	Вес костей, *мг*	Ca, *мг*	Ca, % к общему весу	Количество крыс	Вес, *мг*	Ca, *мг*	Ca, % к общему весу	Количество крыс	Вес, *мг*	Ca, *мг*	Ca, % к общему весу
I	17	372	52±1	14	18	532	85±3	15,2	48	972±1,6	194±7	20,0
II	15	413	66±3	15,9	15	620	101±4	16,5	42	1091±2	223±5	20,3
III	13	455	68±2	15,0	14	550	91±5	16,2	37	894±46	180±6	20,2
IV	—	—	—	—	19	580	100±4	17,3	18	1003±26	266±7	20,5

Результаты по специфической активности сыворотки (S_t) были подвергнуты корреляционному анализу. Как оказалось, изменение S_t с течением времени удовлетворительно описывается степенной функцией вида $S_t = S_{10} t^{-b}$, где S_{10} — специфическая активность при $t = 10$ *мин*. Как показало предварительное специальное исследование, максимальное содержание изучаемых радиоизотопов в крови при их внутрибрюшинном введении наблюдается к 10 *мин*.

Из табл. 3 видно, что показатель степени b увеличивается с ростом содержания Ca в диете. Это свидетельствует о том, что очищение сыворотки от кальция-45 и стронция-90 происходит тем быстрее, чем богаче кальцием пища. Такой вывод справедлив как для раннего срока наблюдения, так и для позднего. Обращает на себя внимание сходство полученных величин b для кальция-45 и стронция-90; S_{10} для стронция-90 во всех случаях несколько выше, чем для кальция-45.

Используя полученные выше константы уравнений, были рассчитаны S_f и $\int_0^t Sbt$ для 6, 8, 12, 16 и 24 часов.

На рисунке представлено изменение активности скелета по группам на 95-е сутки. Как видно, в первые несколько часов после введения различия в содержании радиоизотопов в кости между группами статистически недостоверны. Позже, после 12—16 *ч*, выведение активности значительно выше в группах с высоким содержанием кальция. Различие между II и III, II и IV группами в этот поздний период статистически достоверно ($p < 0{,}01$ и 0,05, соответственно). Аналогичная ситуация наблюдалась и на 32-е сутки опыта.

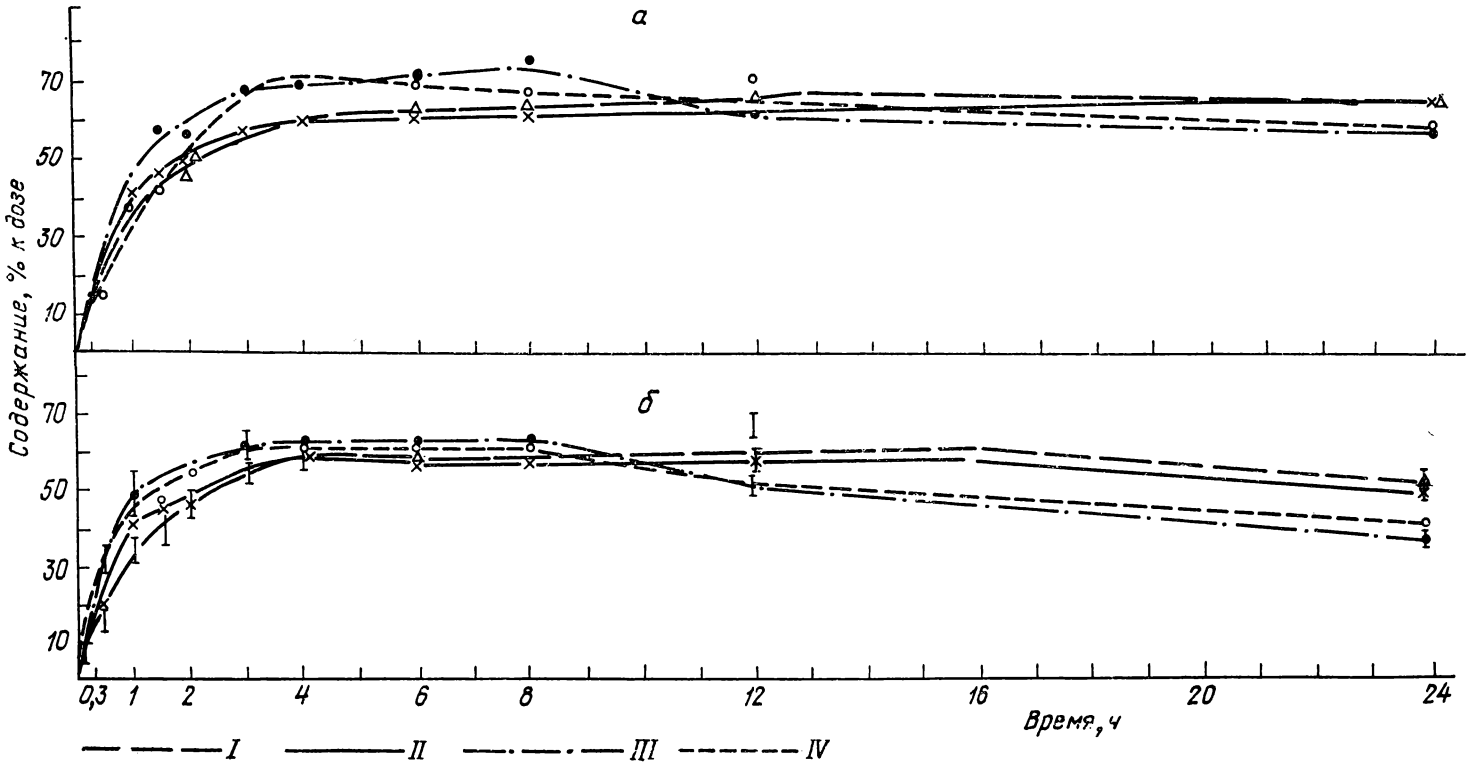
Таблица 3

Константы уравнений, описывающих изменение специфической активности сыворотки за сутки

$(S_t = S_{10}\, t^{-b})$

Группа	Стронций-90			Кальций-45		
	S_{10}	b	ρ	S_{10}	b	ρ
32-е сутки						
I	9,3	0,584	—0,973	7,3	0,630	—0,970
II	12,0	0,678	—0,988	9,4	0,710	—0,990
III	12,6	9,720	—0,972	9,0	0,700	—0,970
IV	14,4	0,818	—0,982	9,0	0,750	—0,980
95-е сутки						
I	12,0	0,570	—0,870	6,9	0,468	—0,903
II	14,8	0,600	—0,920	10,5	0,588	—0,948
III	18,0	0,820	—0,950	9,5	0,662	—0,912
IV	11,7	0,630	—0,970	7,9	0,607	—0,979

Примечание. Для всех коэффициентов корреляции ρ $P < 0{,}01$.



Отложение кальция-45 (*а*) и стронция-90 (*б*) в скелете крыс на 95-е сутки.

В табл. 4 приведены данные о скорости аккреции и легкообменном фонде кальция у опытных животных. Видно, что к 32-м суткам скорость аккреции кальция в группе с нормальным кальциевым питанием несколько выше, чем в других. К 95-м суткам скорость аккреции у животных первых двух групп несколько замедляется, особенно заметно во II. При высоком поступлении кальция (III и IV группы) за этот период скорость аккреции изменялась мало. Это привело к тому, что к 95-м суткам скорость аккреции кальция во всех группах оказалась примерно одинаковой.

Таблица 4

Скорость аккреции (А) и обменный фонд кальция (Е) в скелете

Группа	*А, мг/час* на скелет	*Е, мг*
32-е сутки		
I	6,7	35
II	9,1	24
III	6,9	29
IV	8,5	24
95-е сутки		
I	4,6	28
II	5,5	21
III	5,3	57
IV	6,0	43

Обменный фонд кальция в ранний период исследования во всех группах был примерно одинаков, а к 95-м суткам появились заметные различия: в II и IV группах он оказался в 2—2,5 раза выше, чем у животных на нормальном кальциевом рационе. Нетрудно рассчитать, что на 95-е сутки за 8 *ч*, т. е. за период установления равновесия между специфической активностью сыворотки и обменным фондом скелета, в кость включалось кальция за счет обмена и аккреции по 65 *мг* в I и II группах и 90—95 *мг* — в III и IV, т. е. в высококальциевых группах почти в 1,5 раза больше. Этому соответствовало и большее содержание радиоизотопов в скелете в III и IV группах к 6—8 *ч*. Увеличение обменного фонда кальция в кости крыс в этих группах объясняет и ускоренное выведение активности из кости этих животных после 12—16 *ч*. Так, через 6—8 *ч* после введения задержка стронция-90 в скелете животных I и II групп составила 53 и 56%, а в III и IV — 63 и 67%, соответственно; через 24 *ч* — 52±3, 50±6, 37±4 и 41±4%, соответственно.

Следует отметить, что в более ранний срок опыта (на 32-е сутки) все нарушения обмена кальция в скелете животных III и IV групп были менее заметны. Это, видимо, означает, что явления нарушения обмена кальция в кости при повышенном поступлении его с пищей нарастают постепенно, с увеличением длительности опыта.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что длительное поступление повышенного уровня кальция с пищей приводит к нарушению кальциевого обмена в скелете: увеличивается количество легкообменного кальция в кости, а следовательно, и скорость обмена кальцием между кровью и костью; изменяется нормальная возрастная динамика скорости аккреции. Это сопровождается усиленной резорбцией кальция из кости. К последнему выводу можно прийти, если сопоставить данные об аккреции кальция в кость и о приросте его в скелете (см. табл. 2). Так, к 95-м суткам в группах с нормальным и повышенным кальциевым питанием скорость аккреции была одинаковой, а прирост — различным.

Однако эти явления нельзя полностью объяснить только видом вводимого кальция, поскольку в III и IV группах характер нарушений был аналогичен, хотя при поступлении кальция в виде мела эти нарушения были несколько менее выражены.

Можно предположить, что токсический эффект повышенного уровня кальция в пище обусловлен возможной примесью стабильного стронция к соли кальция. Однако анализ, выполненный В. М. Лебедевым методом

пламенной фотометрии, показал, что содержание стабильного стронция в золе кости животных III группы было даже несколько понижено.

Нарушение кальциевого обмена трудно объяснить изменением соотношения Ca:P в диете III и IV групп по сравнению с нормой, так как это отношение имеет значение только в случае, если в пище мало кальция или фосфора, и не имеет такого значения, если оба элемента присутствуют в требующихся для нормального обмена количествах [10]. Однако определение содержания фосфора и кальция в моче у животных опытных групп показало, что в высококальциевых группах выведение фосфора было понижено в несколько раз по сравнению с контролем, а кальция — увеличено. Это позволяет предположить, что в нарушении обмена все-таки определенная роль принадлежит диспропорции между всосавшимися кальцием и фосфором во внутренней среде организма.

Необходимо остановиться на различиях в поведении кальция и стронция между I и II группами. Крысы на дефицитной по кальцию диете в течение всего опыта отставали в весе от животных на нормальном рационе. Кальцинация кости у них была также несколько замедлена, что совпадает с данными работы [4]. У этих крыс в первую половину опыта была понижена скорость аккреции и несколько увеличено количество легкообменного кальция в скелете. Однако эти различия с течением времени уменьшаются в противоположность явлениям, наблюдающимся при обогащенном кальцием рационе. В этой связи можно сделать вывод, что недостаток кальция в диете (примерно в 2 раза по сравнению с уровнем нормальной физиологической потребности) приводит к неблагоприятным явлениям, но менее выраженным, чем при поступлении кальция до 1% от веса рациона (в хорошо усвояемой форме).

Сопоставляя данные разных экспериментов, можно прийти к выводу, что тяжесть возникающих нарушений зависит не только от длительности ненормального кальциевого питания, но и от возраста животных, в котором они начинают получать высокий по кальцию рацион: чем моложе были крысы в начале опыта, тем тяжелее наблюдающиеся нарушения их роста и развития. Принципиальных различий в поведении радиоактивных стронция и кальция при неполноценном кальциевом питании не было получено. Радиоактивный стронций вел себя только как метка движения кальция.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Thompson. Symposium on Radioisotopes in the Biosphere. Minneapollis, 1960, 514.
2. R. Palmer, R. Thompson. Amer. J. Physiol., 1964, **267**, 3, 567.
3. П. М. Малкин. Вопросы радиобиологии и гематологии. Изд. Томского ун-та. 1966.
4. З. В. Дубровина, И. А. Сарапульцев. Радиобиология, 1968, **8**, 1, 40.
5. G. Bauer, A. Carlsson, B. Lindquist. Acta physiol. scand., 1955, **35**, 1, 56.
6. G. Bauer, A. Carlsson, B. Lindquist. Biochem. J., 1956, **63**, 4, 536.
7. S. Cohn, S. Lippincott, R. Gusmano, I. Robertson. Rad. Res., 1963, **19**, 104.
8. D. Copp, A. Saiken. Use Radioisotopes Anim. Biol. a. Med. Selences, 1962, **2**, 63.
9. S. Hansard, H. Crouder. J. Nutr., 1957, **62**, 3, 325.
10. R. Harris. Rad. Proc., 1959, **18**, 4, 1100.

Р. М. МАЛКИНА, П. М. МАЛКИН

ДИНАМИКА ВСАСЫВАНИЯ ЦЕЗИЯ-137 ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ

По литературным данным [1—4]; цезий-137, поступивший в желудочно-кишечный тракт, всасывается с высокой скоростью: за 0,5—1,0 *ч* из пищеварительного тракта всасывается до 100% от введенного количества. Известно также, что увеличение поступления калия с рационом приводит в ряде случаев к снижению задержки цезия-137 в организме при его парэнтеральном поступлении [5—9].

Учитывая, что основным источником поступления в организм цезия-137 является пища, необходимо изучить пути снижения его поступления при пероральном введении цезия-137 с различными количествами калия. Имеющиеся в литературе данные не дают удовлетворительного ответа на этот вопрос. Можно предположить, что, являясь элементами одной группы, калий и цезий, подобно калию и рубидию, либо таким элементам-аналогам, как кальций и стронций, кальций и магний, транспортируются общими или взаимозависимыми механизмами и могут вступать в конкурентные отношения при всасывании, если у них есть общие переносчики [5, 6]. Не исключено, что снижение всасывания цезия при повышении концентрации калия в пищеварительном тракте является следствием простого разведения радиоизотопа стабильным элементом.

Но и в этом случае, увеличивая концентрацию калия в желудочно-кишечном тракте до каких-то пределов, вероятно, можно снизить скорость и величину всасывания радиоактивного цезия. Целью настоящей работы и была попытка снизить скорость всасывания цезия-137 с помощью калия.

Проведено три серии опытов, в которых исследовали динамику всасывания цезия-137 из пищеварительного тракта крыс в течение 24 *ч* после его поступления через рот без носителя, а также при совместном введении цезия-137 с 25 и 55 *мг* калия в виде хлористой соли (количество вводимого одновременно с цезием калия было ниже суточной нормы потребления этого элемента).

Материал и методика

Опыты проведены на беспородных белых крысах весом 170—190 *г*, содержавшихся на обычном виварийном рационе, полноценном по минеральному составу. Cs^{137} и K^+ в виде растворов хлористых солей вводили по 1 *мл* через рот желудочным зондом. В различные сроки после введения (через 2, 5, 15, 30 *мин*, а также через 1, 1,5; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12 и 24 *ч*) крыс умерщвляли. Количество животных, использованных для отбора проб на каждый срок, было не менее пяти. О величине всасывания це-

Всасывание Cs^{137} из желудочно-кишечного тракта при разных уровнях калия в пищева

K^+, *мг*	t, *ч*									
	0,033	0,083	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4
0	28±1	—	55±2	41±3	70±5	—	70±4	—	—	80±4
25	29±2	32±2	52±2	50±3	69±4	73±5	69±4	—	78±6	80±5
55	7,0±0,3	6,0±0,6	24±4	44±3	—	55±3	60±4	70±3	72±4	71±10

зия-137 судили по разнице между введенным и оставшимся в пищеварительном тракте количеством радиоизотопа [9].

Для определения доли цезия-137 эндогенного происхождения во всей массе радиоизотопа, обнаруженного в пищеварительном тракте, были проведены два эксперимента: 1) цезий-137 вводили внутривенно без носителя, 2) параллельно с внутренним введением через рот зондом вводили 1 *мл* раствора KCl, содержащего 55 *мг* K^+. Секрецию цезия-137 в желудочно-кишечном тракте определяли в динамике (через 0,5; 1; 4; и 24 *ч*) по количеству радиоизотопа, найденному во всем пищеварительном тракте (стенка+содержимое); содержание его в пищеварительном тракте — относительным методом при сопоставлении β-излучения проб, приготовленных из золы желудочно-кишечного тракта, и препаратов сравнения, приготовленных из вводимых растворов.

Концентрацию калия во вводимом растворе определяли методом пламенной фотометрии (определения производил старший инженер В. М. Лебедев).

Результаты опыта

Результаты радиометрии пищеварительного тракта у крыс трех экспериментальных групп показывают, что количество всосавшегося радиоизотопа в первые сроки после его поступления различается по группам (табл. 1). При введении 55 *мг* калия количество всосавшегося цезия в период от двух минут (0,033 *ч*) до полутора-двух часов ниже, чем у животных, которым цезий вводили без носителя либо с 25 *мг* калия. Через 3—5 *ч* это различие исчезает: количество всосавшегося радиоизотопа во всех группах становится практически одинаковым.

Как показала математическая обработка этих данных, содержание цезия-137 в кишечнике крыс в различное время (от 2 *мин* до 24 *ч*) может быть определено по сумме экспоненциальных функций вида

$$q_t = q_1\left(Q_1 e^{\frac{-0,693t}{T_1}} + Q_2 e^{\frac{-0,693t}{T_2}} + Q_3 e^{\frac{-0,693t}{T_3}}\right),$$

где q_t — количество оставшегося в желудочно-кишечном тракте Cs^{137} на время t;

q_1 — количество введенного Cs^{137};

T — время, за которое из пищеварительного тракта исчезает половина введенного Cs^{137};

Q — доля Cs^{137}, покидающего пищеварительный тракт за период T.

Параметры функций зависят от количества калия, введенного в желудочно-кишечный тракт: с увеличением поступления калия скорость исчезновения цезия-137 из кишечника снижается (табл. 2).

Таблица 1

рительном тракте, % от введенного

5	6	7	12	24
—	—	80±3	—	91±5
81±4	82±3	83±3	84±4	86±6
79—2	81±6	84±5	85±5	87±8

Таблица 2

Значение коэффициентов Q и T при различном поступлении калия

K^+, *мг*	Q_1	Q_2	Q_3	T_1	T_2	T_3
0	0,39	0,36	0,35	3	30	17,0
25	0,59	0,21	0,20	6	60	43,5
55	0,36	0,46	0,18	21	90	42,5

Примечание: T_1 и T_2 — минуты; T_3 — часы.

Как видно, увеличение количества вводимого в кишечник калия не изменяет существенно соотношения фракций всасывающегося цезия, в то время как значения T_1, T_2 и T_3 возрастают. Полученные уравнения с параметрами, приведенными в табл. 2, описывают экспериментальные результаты с высокими коэффициентами корреляции, которые рассчитывали, исходя из существования линейной связи между расчетными и экспериментальными величинами всасывания цезия-137:

K^+, *мг/животное*	ρ	ρ_0*
0	0,936	0,834
25	0,965	0,834
55	0,969	0,798

* ρ_0 — ρ критическое для данного количества случаев ($p<0,01$).

Следует отметить, что другие исследователи [9], изучавшие всасывание цезия-137 в течение четырех часов, при математической обработке данных обнаружили не менее двух фракций по скорости всасывания. Сравнение этих данных с нашими показывает, что величины фракций Q_1 и Q_2 и продолжительность их всасывания при введении цезия-137 без носителя довольно близки.

Из сопоставления величин T_1 и T_2 во всех экспериментальных группах (см. табл. 2) видно, что наиболее значительная скорость всасывания Cs^{137} наблюдается при его введении без носителя. При введении изотопа с 25 *мг* калия в ранние сроки скорость его всасывания снижается. Наименьшие значения скорости всасывания цезия-137 были получены при введении его с 55 *мг* калия. Следует отметить, что и в последующие сроки скорость всасывания изотопа в этой группе значительно ниже, чем в остальных.

Таким образом, приведенные данные показывают, что изменяя количество калия, вводимого в пищеварительный тракт вместе с цезием-137, можно существенно изменить динамику его всасывания. Значительное уменьшение скорости всасывания его при введении калия может быть использовано для связывания основной массы изотопа высокоэффективными сорбентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. И. Москалев. Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961, 5.
2. W. Moore. Intern. J. Rad. Biol., 1962, **5**, 247.
3. J. Rundo. Brit. J. Radiol., 1964, **37**, 108.

4. Л. А. Булдаков, Ю. И. Москалев. Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней C^{137}, Sr^{90}, Ru^{106}. М., Атомиздат, 1968.
5. S. Hood, C. Comar. Arch. biochem. a. biophys., 1953, 45, 423.
6. J. Charnock, J. Casely-Smith. Biochem. biophys. acta, 1966, **126**, 350—360.
7. F. R. Mrar, M. Johnson. Endocrinology, 1958, **63**, 2.
8. R. Wasserman, C. Comar. Rad Res., 1961, **15**, 1.
9. W. Moore, C. Comar, R. Wasserman. Use Radioisotopes Anim. Biol. a. Med. Sci., 1962, 4, 117—122.

Н. В. МИКШЕВИЧ, В. Г. БЕРЕЗЮК

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЕНООБРАЗОВАНИЯ К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ИТТРИЯ-91 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

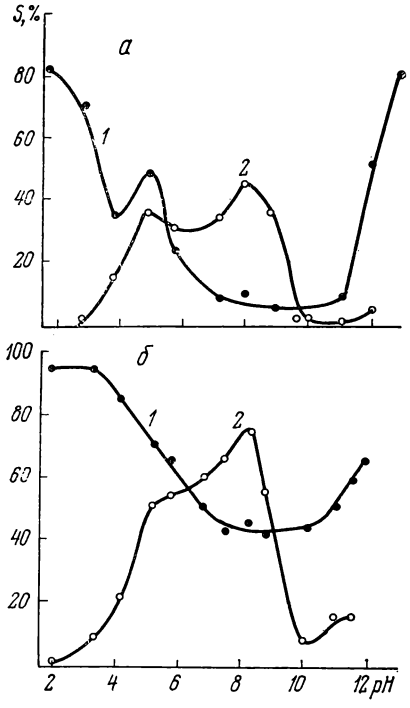
При изучении состояния радионуклидов в крови используются такие методы, как диализ, электромиграция, гель-хроматография, ультрафильтрация и др. [1—5], которые в ряде случаев могут нарушить равновесие между различными формами металла. В этом отношении метод пенообразования имеет свои преимущества, так как он основан на поверхностно-активных свойствах сыворотки [6], что позволяет судить о состоянии излучателя по распределению сывороточных белков и радиоизотопов между раствором и пенной фракцией. В литературе имеются данные по использованию процесса флотации для исследования поведения радиоактивных микрокомпонентов в растворах [7—9]. Известно также использование метода пенообразования в биологии и медицине в препаративных и аналитических целях [10]. В настоящей статье обсуждаются результаты эксперимента по применению этого метода для изучения состояния иттрия-91 в сыворотке крови.

Материал и методика

Белым крысам медленно (в течение 30 *сек*) инъецировали в хвостовую вену 0,5 *мл* кислого раствора (pH 1) исследуемого изотопа иттрия-91 в виде хлористой соли без носителя в количестве $\sim$20 *мккюри*. Через 1—2 *мин* животное декапитировали, кровь центрифугировали и 1 *мл* полученной сыворотки разбавляли до 200 *мл* при определенном pH и заливали в пенопродувочный аппарат с парафинированными стенками (для предотвращения сорбции радиоизотопа), аналогичный описанному в [11]. Предварительные опыты показали, что такое количество сыворотки и расход воздуха 150—200 *мл/мин* обеспечивают оптимальное проведение процесса. Продувку раствора вели до прекращения пенообразования, после чего оставшийся раствор анализировали на белок спектрофотометрически при $\lambda=280$ *ммк* и на содержание радиоизлучателя. Балансовые опыты показали, что потери иттрия-91 за счет сорбции стенками пенопродувочного устройства отсутствуют.

Результаты и обсуждение

Изучено извлечение в пену сывороточных белков и иттрия-91 в зависимости от pH в дистиллированной воде и физиологическом растворе. Полученные данные показывают, что переход белка и радиоизотопа на границу раздела фаз „раствор — воздух“ зависит от величины



Влияние pH на извлечение (*S*) в пену сывороточных белков (*1*) и радиоиттрия (*2*):

а — из дистиллированной воды, *б* — из физиологического раствора.

pH раствора и связан с изменением состояния как самого белка, так и радионуклида.

В кислой среде извлечение белка значительное (см. рисунок, *а*), однако по мере увеличения pH оно резко снижается. Эта тенденция нарушается при pH 5. Нейтральная и слабощелочная область характеризуются стабильно низким извлечением сывороточных белков, которое повышается при дальнейшем увеличении pH. В физиологическом растворе (см. рисунок, *б*) картина несколько меняется. Исчезает пик при pH 5, а извлечение в нейтральной и слабощелочной среде хотя и минимально, но значительно превышает таковое в дистиллированной воде.

Высокое извлечение белков в кислой и щелочной средах может быть обусловлено сжатием диффузной части двойного электрического слоя на границе раздела фаз „раствор — воздух" из-за высокой концентрации ионов водорода или, соответственно, гидроксила и возрастанием сорбции поверхностно-активных составляющих на пузырьках воздуха. Максимум на кривой при pH 5 (см. рисунок, *а*) соответствует изоэлектрической точке основной массы белков сыворотки крови [12]. В этой области pH наблюдали помутнение растворов, из которых при стоянии осаждался белый преципитат. В физиологическом растворе таких проявлений обнаружено не было, что, по-видимому, объясняется стабилизирующим действием электролита, который способствует также более полному извлечению в нейтральной и слабощелочной средах.

Извлечение иттрия-91 в кислой среде (pH$<$3) равно нулю, затем, по мере роста pH, оно увеличивается и, проходя через два максимума (pH 5 и 8), резко снижается (см. рисунок, *а*). Вынос в пену радионуклида из физиологического раствора носит сходный характер (см. рисунок, *б*).

Состояние иттрия можно описать следующим образом. При pH$<$3 излучатель, находящийся в растворе в виде катиона [13], не взаимодействует с белками, у которых в этих условиях подавлена диссоциация кислотных групп. Поэтому извлечения изотопа в пену не происходит. По мере снижения кислотности иттрий все в большей степени взаимодействует с диссоциированными кислотными группами протеинов, чему способствует также уменьшение общего положительного заряда белковых молекул. Максимум при pH 5 (изоэлектрическая точка) соответствует таковому на кривой S — pH для белков. Это указывает на возможность образования комплексов металл — белок. Дальнейшее увеличение выноса радиоизотопа в пену происходит, по-видимому, вследствие флотации образовавшихся в этих условиях радиоколлоидов иттрия-91 [13], извлечение которых снижается в щелочной среде из-за их переза-

рядки, создающей электростатическое препятствие взаимодействию одноименнозаряженных коллоидов и белковых молекул.

В физиологическом растворе процесс стабилизируется присутствием электролита. Так, отсутствие пика извлечения белков при pH 5 обусловливает наличие в этих условиях только перегиба на кривой извлечения иттрия-91 в пену. Однако характер взаимодействия излучателя с белками при этом остается такой же.

Таким образом, при извлечении в пену белков сыворотки крови и иттрия-91 в зависимости от pH происходит флотация как комплексов иттрия-91 с белками, так и радиоколлоидов иттрия. Показано, что метод пенообразования может быть применен к исследованию состояния металлов в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Ekman, E. Valmet, B. Äberg. Int. j. App. Radiation a. Isotopes, 1961, **12**, 32.
2. F. Gensike. Strahlentherapie, 1962, **118**, 3, 369.
3. Л. М. Разбитная, В. С. Балабуха. Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М., Атомиздат, 1960.
4. С. М. Пучкова. Радиоактивные изотопы и организм. М., «Медицина», 1969.
5. Н. М. Любашевский. Радиобиология, 1968, **8**, 5, 754.
6. P. Blanquet, F. Tayeau. Bull. Soc. chim. biol., 1947, **29**, 7—9, 683.
7. Ф. Себба. Ионная флотация. М., «Металлургия», 1965.
8. В. В. Пушкарев, В. Г. Березюк. Радиохимия, 1968, **10**, 4, 497.
9. В. В. Пушкарев и др. Осветление и дезактивация сточных вод пенной флотацией. М., Атомиздат, 1969.
10. A. Dognon. Chim. Analyt., 1957, **39**, 2.
11. В. В. Пушкарев и др. ЖПХ, 1960, 33, 1.
12. В. Паули, Э. Валько. Коллоидная химия белковых веществ. М., 1936.
13. И. Е. Старик. Основы радиохимии. Л., «Наука», 1969.

Б. В. ПОПОВ, Н. Н. СУББОТИНА, В. С. БЕЗЕЛЬ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ СЛУЧАЙНОГО ПОИСКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНСТАНТ КАМЕРНОЙ МОДЕЛИ

В последние годы при описании процессов метаболизма инкорпорированных радиоактивных металлов все шире применяются многокамерные математические модели [1]. Использование этого метода позволяет не только анализировать результаты эксперимента в свете тех представлений, которые имелись у экспериментатора, но и предсказывать и количественно оценивать результаты гипотез о механизмах распределения и выведения радиоизотопов в отдельных органах и в целостном организме. Становится возможным восстановить расчетным методом отсутствующие звенья в цепи исследований и осуществить прогнозирование за пределы интервалов времени, использованных в эксперименте.

Многокамерные модели описываются системой обыкновенных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_1 &= \sum_i K_{i1} X_i - \sum_j K_{1j} X_1, \\ \frac{d}{dt} X_2 &= \sum_i K_{i2} X_i - \sum_j K_{2j} X_2, \\ &\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \frac{d}{dt} X_n &= \sum_i K_{in} X_i - \sum_j K_{nj} X_n, \end{aligned} \tag{1}$$

где X_i — содержание исследуемого вещества в i-й камере;

K_{ij} — коммуникационные константы, т. е. константы скорости перехода вещества из i-й камеры в j-ю.

Для определения коммуникационных констант представим, как показано в теории камерных моделей, решение системы дифференциальных уравнений суммой экспонент:

$$X_i(t) = \sum_{k=1}^{n} A_к \exp(a_к t), \tag{2}$$

где $A_к$ и $a_к$ — определенные комбинации коммуникационных констант. Однако, несмотря на существование большого числа методов разложения кривых на экспоненты, получить значения A и a с необходимой точностью невозможно из-за неортогональности экспоненциальных функций, т. е. чрезвычайно большой чувствительности их к малым флюктуациям в экспериментальных данных [2].

Численное дифференцирование экспериментальных кривых при том небольшом количестве экспериментальных точек, которое обычно имеется в радиобиологических опытах, дает неустойчивые решения [3].

Более надежные результаты позволяет получить метод, при котором, задавая различные комбинации констант K_{ij} и решая на ЭВМ числен-

ными методами систему (1), находят комбинацию, дающую наилучшее приближение расчетных кривых к экспериментальным данным. В качестве критерия степени приближения удобно выбрать сумму квадратов отклонений расчетных кривых от данных опыта с учетом статистического веса экспериментальных точек:

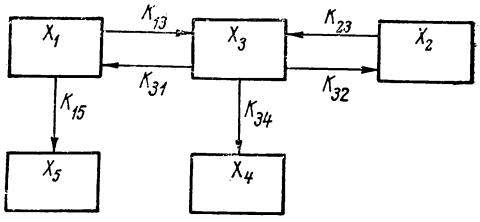


Рис. 1. Модель метаболизма церия-144.

$$S=\sum_i \sum_t p_i(t)\left[X_i^{\text{расч}}(t)-X_i^{\text{эксп}}(t)\right]^2. \tag{3}$$

Здесь суммирование производится по всем камерам и всем моментам времени, на которые имеются экспериментальные значения $X_i(t)$, $p_i(t)$ — статистический вес точки.

Определение оптимальной комбинации констант K_{ij} можно осуществить, если, меняя значения каждой из них с некоторым постоянным шагом, перебрать все возможные сочетания констант и найти комбинацию, соответствующую минимальному значению $S_{\min}$. Сложность заключается в выборе шага такой величины, который бы позволял получить требуемую точность без затраты слишком большого машинного времени. Кроме того, при таком методе приходится вычислять значения величины S для большого числа комбинаций, далеких от оптимальной.

Избежать затруднений такого рода можно с помощью программ, использующих алгоритмы случайного поиска. Нами применялась программа нахождения глобального экстремума функции многих переменных, позволяющая находить точки n-мерного пространства, «подозрительные» на экстремум функции n переменных $F(z_1, z_2, ..., z_n)$ [4]. Минимизируемой функцией служила сумма квадратов отклонений S как функция от констант модели K_{ij}.

Чтобы проиллюстрировать возможности методики, применим ее к многокамерной модели метаболизма радиоактивного церия-144. Исходными данными служили экспериментальные результаты по распределению данного изотопа в организме животных [5—17].

Принципы группирования камер [1] позволяют в случае внутривенного способа введения церия выделить в организме пять камер, соответствующих печени (X_1), скелету (X_2), крови и мягким тканям (X_3), выделениям с мочой (X_4) и калом (X_5) (рис. 1). В отличие от камерной модели, рассмотренной в работе [3], мы не выделяем в отдельную камеру легкие, поскольку при внутривенном поступлении данного излучателя особенности накопления — выведения его в этом органе и в других мягких тканях мало отличаются.

Описывающая модель система дифференциальных уравнений, с учетом уравнения баланса вещества, имеет следующий вид:

$$\begin{gathered}
\frac{d}{dt}X_1=K_{31}X_3-(K_{13}+K_{15})X_1,\\
\frac{d}{dt}X_2=K_{32}X_3-K_{23}X_2,\\
\frac{d}{dt}X_3=K_{13}X_1+K_{23}X_2-(K_{31}+K_{32}+K_{34})X_3,\\
\frac{d}{dt}X_4=K_{34}X_3,\\
X_5=1-(X_1+X_2+X_3+X_4).
\end{gathered} \tag{4}$$

Коммуникационные константы модели метаболизма церия-144, 1/сутки

Данные	K_{15}	K_{13}	K_{31}	K_{34}	K_{23}	K_{32}	Интервал времени, сутки
Лабораторные	0,039	0,214	0,913	0,065	0,017	0,189	395
Литературные [5—17] . . .	0,046	0,259	1,047	0,046	0,083	0,415	64
Наши							
$\overline{K}_{ij} \pm$	0,057	0,156	0,868	0,016	0,494	0,836	11
$\sigma_{\overline{K}}$	0,007	0,057	0,175	0,003	0,115	0,135	

Однократное внутривенное введение излучателя задается начальными условиями:

$$X_3(0)=1;\ X_1(0)=X_2(0)=X_4(0)=X_5(0)=0.$$

В результате идентификации системы уравнений (4) с литературными данными получены значения коммуникационных констант (см. табл.), позволяющие рассчитать кривые изменения содержания радиоактивного металла во всех названных камерах (рис. 2). Время, затраченное ЭЦВМ М-220 на отыскание оптимальной комбинации констант модели, составило 25—30 *мин*.

Экспериментальные данные, взятые нами для идентификации, имеют определенный разброс, характеризуемый средним квадратичным отклонением σ_X. Такой разброс обусловлен, главным образом, индивидуальными отличиями процессов метаболизма излучателя у отдельных животных. Поэтому можно оценить его влияние на коммуникационные константы, если определить оптимальные комбинации констант K_{ij} отдельно для каждого животного, усреднить их и вычислить среднее квадратичное отклонение σ_K, которое и будет характеризовать разброс в значениях коммуникационных констант, вызванный разбросом в экспериментальных данных.

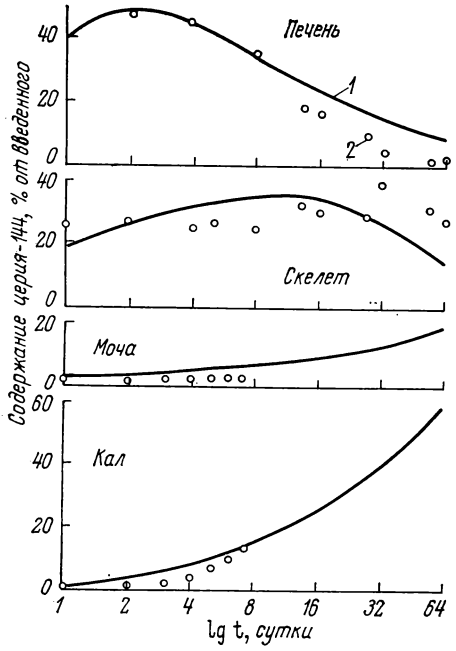


Рис. 2. Изменение содержания церия в камерах модели во времени.

1 — расчетные кривые, *2* — экспериментальные данные [5—17].

В теории многокамерных моделей [1] показано, что модель может быть полностью определена, если известно изменение концентрации вещества хотя бы в одной из камер модели. Это позволяет для определения величин σ_K использовать данные, полученные нами совместно с Г. А. Меньшиковой по содержанию церия-144 в моче и кале каждой из 10 крыс в течение 10 суток, а также по содержанию этого излучателя в печени, скелете, мягких тканях и крови на 11-е сутки. Средние значения констант K_{ij} и их средние квадратичные отклонения σ_K приведены в таблице.

Из таблицы видно, что константы, определенные по литературным

данным и собственным данным авторов, несколько отличаются. По-видимому, это связано с тем, что первая группа данных охватывает период времени продолжительностью 64 суток, а вторая — лишь 11 суток. Зная σ_K, можно оценить достоверность различия между константами, полученными для разных интервалов времени. Сравнение по критерию Стьюдента при уровне достоверности 95% показало, что только для первых трех пар констант различия незначимы. Для остальных пар констант, характеризующих процессы обмена излучателя в скелете, различия оказались значимыми. Следовательно, процессы метаболизма церия в скелете протекают более сложным образом, чем предполагалось в модели, и она нуждается в уточнении.

К такому же выводу приводит сопоставление рассмотренных выше оптимальных комбинаций констант модели с константами, соответствующими периоду наблюдений продолжительностью 512 суток и определенными по лабораторным данным. Достоверно отличаются те же пары констант, что и в предыдущем случае, причем с увеличением интервала времени эти различия возрастают.

Выводы

1. Рассмотрен эффективный метод определения констант камерной модели, использующей программу нахождения экстремума функции многих переменных с алгоритмом случайного поиска.

2. Определены константы и рассчитаны кривые содержания радиоактивности в камерах модели метаболизма церия-144 при внутривенном способе введения излучателя.

3. Произведена оценка разброса констант модели, вызванного разбросом экспериментальных данных.

4. Фрагмент модели, описывающий процессы обмена излучателя в скелете, требует уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. П. Осанов, И. А. Лихтарев, Г. Б. Радзиевский. Дозиметрия инкорпорированных радиоактивных веществ. М., Атомиздат, 1970.
2. К. Ланцош. Практические методы прикладного анализа. М., Физматгиз, 1961.
3. В. С. Гринев, Э. В. Калинина, Г. К. Королев, Ю. И. Москалев, Ю. Д. Парфенов. Радиобиология, 1966, **6**, 1, 122.
4. Л. Н. Коротаева, А. В. Панишев. Алгоритмы и программы случайного поиска. Под ред. Л. А. Растригина. Рига, «Зинатне», 1969, 179.
5. Ю. И. Москалев. Мед. радиология, 1959, **4**, 1, 65.
6. Ю. И. Москалев. Там же, 1959, **4**, 5, 52.
7. Ю. И. Москалев. Там же, 1958, **3**, 5, 50.
8. Ю. И. Москалев. Там же, 1958, **3**, 6, 35.
9. Ю. И. Москалев. Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961, 135.
10. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Биохимия, 1968, **23**, 1, 60.
11. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Там же, 1962, **27**, 2, 318.
12. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Сборник работ лаборатории биофизики. Труды Ин-та биологии УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 20.
13. Д. И. Семенов, Ю. И. Москалев, Л. А. Булдаков. Обмен радиоизотопов в животном организме. Труды Ин-та биологии УФАН СССР, 1966, вып. 46, стр. 61.
14. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Там же, стр. 147.
15. И. П. Трегубенко, И. В. Подгорная, И. Я. Постовский, Д. П. Семенов. Радиобиология, 1962, **2**, 2, 202.
16. A. Catsch, D. Kh. Le. Strahlentherapie, 1957, **107**, 4, 494.
17. A. Catsch, H. Immel-Teller, D. Schindenoff-Iordan. Zs. Naturf., 1961, **16**, 3, 181.

А. В. БАЖЕНОВ

К МЕТОДИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ БРОМСУЛЬФАЛЕИНОМ

Для изучения степени задержки и выделения радиоизотопов печенью в условиях перфузионной системы необходим объективный критерий для оценки функционального состояния печени.

Из многочисленных методов определения функционального состояния печени наибольшее признание получил бромсульфалеиновый тест. Впервые предложенный в 1925 г. Розенталем и Уайтом [1], этот метод нашел широкое распространение в настоящее время в экспериментальных и клинических исследованиях как самая чувствительная функциональная проба, выявляющая ранние и легкие повреждения в печени, а также остаточные функциональные изменения после перенесенных заболеваний.

Сущность теста заключается в учете динамики очищения крови от краски бромсульфалеина (BSP) печенью после внутривенного введения ее в организм. Если к 45-й минуте останется 5—10% краски, функциональное состояние печени оценивается как нормальное.

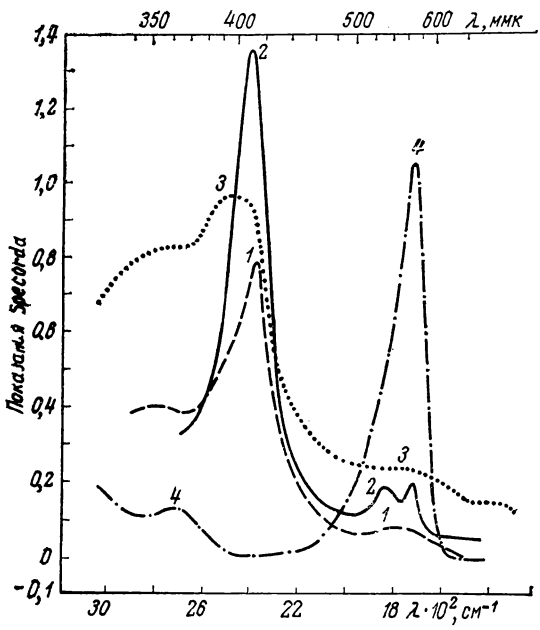


Рис. 1. Спектры поглощения гемоглобина при разных pH.
1 — Hb+10%NaOH, *2* — Hb+H_2O, *3* — Hb+5%HCl, *4* — чистый BSP.

Известно, что бромсульфалеин и гемоглобин имеют спектры поглощения на длине волны в 580 *ммк*. При перфузии изолированной печени в перфузионной системе концентрация гемоглобина возрастает во времени вследствие гемолиза. Мы предположили, что гемоглобин может вносить свою долю в бромсульфалеиновый пик. Поэтому предлагается методика по определению бромсульфалеина с учетом вклада гемоглобина.

Спектры поглощения, приведенные на рис. 1, показывают, что краску нужно проявлять в среде с определенной величиной pH. При проявлении слепой пробы в

[1] S. M. Rosenthal, E. C. White J. Amer. med. Ass., 1925, 84, 1112.

кислой (5% HCl) или нейтральной средах образуются разные спектры поглощения гемоглобина. Контрольную пробу проявляют в щелочной среде, при этом также сравниваются разные соединения гемоглобина: в щелочной среде — карбоксигемоглобин, в кислой — оксигемоглобин, что вносит ошибку в измерения. Чтобы учесть количество гемоглобина, построили калибровочные кривые для хорошо выраженных двух пиков гемоглобина (рис. 2). Зная величину пика на длине волны в 410 *ммк* и соотношение пиков, по калибровочной кривой можно определить количество гемоглобина для данной концентрации на длине волны бромсульфалеина. Таким образом, при определении BSP необходимо из суммарного пика вычесть долю гемоглобинового пика. На рис. 3 приведен пример одной и той же концентрации BSP с разными концентрациями гемоглобина. Кривые *1—5* хорошо свидетельствуют о вкладе гемоглобина в бромсульфалеиновый пик: на кривой *5* BSP пик (B) дополняет гемоглобиновый H. Для кривой *4* (табл. 1) амплитуда суммарного пика увеличивается по сравнению с контрольной BSP пробой в 3,4 раза.

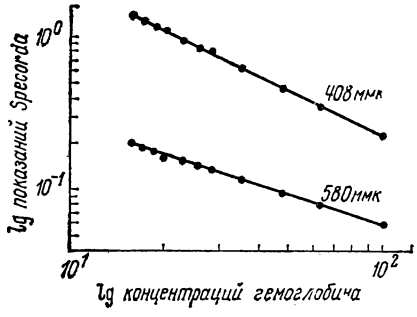


Рис. 2. Соотношение пиков гемоглобина для разных концентраций его.

По данной методике была отработана доза BSP на крысах линии «Вистар» стадного разведения. Животным вводили 5%-ный раствор BSP; кровь в объеме 0,8 *мл* брали из наружных яремных вен и при вскрытии животного в конце опыта. Подщелачивали 0,4 *мл* плазмы 10%-ной NaOH и измеряли краску на спектрофотометре «Specord». Из исследованных доз 50, 70, 75, 80, 90 и 100 *мг* на 1 *кг* веса животного наиболее оптимальной оказалась доза 70—75 *мг/кг*. Остаток краски к 45-й минуте при данной дозе равен 3,12%.

Из табл. 2 видно, что гемоглобин вносит существенную ошибку в определение краски в плазме, особенно в поздние сроки выведения BSP.

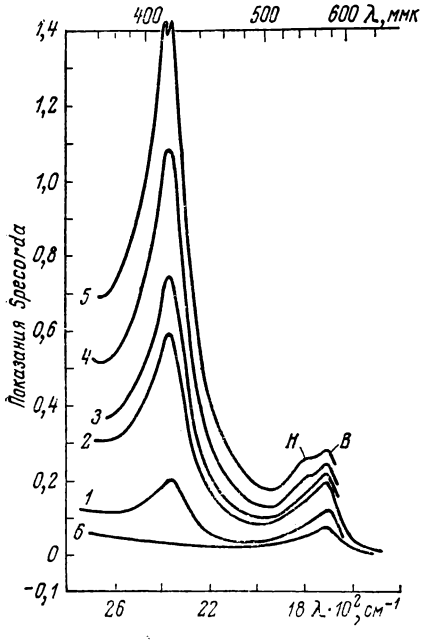


Рис. 3. Спектры поглощения чистого BSP (*6*) в плазме крови с разными концентрациями гемоглобина (*1—5*).

Таблица 1

Зависимость поглощения *BSP* от концентрации гемоглобина

№ кривой на рис. 3	BSP+Hb, 580 *ммк*	Hb, 410 *ммк*	Hb	BSP
			580 *ммк*	
1	0,120	0,201	0,051	0,069
2	0,190	0,597	0,115	0,075
3	0,214	0,748	0,132	0,072
4	0,240	1,080	0,170	0,070
5	0,280	—	—	—
6	*BSP*	Контроль		0,070

Таблица 2

Динамика выведения краски после 2 *ч* перфузии печени крыс в перфузионном аппарате

% оставшейся краски	Время определения BSP, *мин*					
	0	5	10	30	45	60
С учетом Hb	100	65,9±1,9	47,5±1,3	30,1±1,9	16,6±0,5	10,1±1,1
Без учета Hb	100	75,4±1,8	62,7±1,1	52,9±2,1	42,1±0,9	36,1±3,3

Выводы

1. Показано, что при наличии гемолиза в определяемой пробе гемоглобин вносит ошибку в измерение бромсульфалеина. Необходимо вычитать величину содержания гемоглобина из общего пика поглощения от гемоглобина и бромсульфалеина на длине волны в 580 *ммк*.

2. Спектры поглощения гемоглобина при разных pH измеряемой пробы различны. Следует измерение всех проб (включая и слепые) производить при одном строго фиксированном pH, а именно pH 10, при котором пик поглощения гемоглобина на длине волны в 580 *ммк* наименьший.

СОДЕРЖАНИЕ

Н. М. Любашевский, Г. А. Меньшикова, В. Ф. Уткина. Соотношение составных частей скелета крыс и распределение в них стронция-85 и иттрия-91 . . 3

Н. М. Любашевский, Л. М. Шарыгин, В. И. Степина. Нативные поверхности и сорбционная способность зрелой и формирующейся костной ткани . . . 12

Н. М. Любашевский. Изучение трансмембранных потоков ионов кальция-45, фосфора-32, цезия-137, иттрия-91 в опытах на переживающих тканях . . . 19

Н. В. Микшевич. О физико-химическом состоянии иттрия-91 в сыворотке крови 25

Л. А. Соков. О процессах, обуславливающих преимущественное выведение стронция по сравнению с кальцием через почки 29

З. В. Дубровина, В. А. Отлыгин, П. М. Малкин, Л. А. Соков. О динамике распределения цезия-137 по отношению к калию в различных органах и системах 33

А. В. Баженов, Г. А. Меньшикова. Зависимость величины выведения иттрия-91 из организма от дозы и срока применения Са-ЭДТА 37

Е. И. Сухачева, С. С. Лекохмахер, Т. П. Архипова. Уровень распада комплекса Y-ЭДТА в организме в зависимости от вводимой дозы 43

Б. В. Попов, В. С. Безель. Математическая модель действия комплексона . . 48

Т. П. Архипова, Е. И. Сухачева. Попытка ускорения выведения иттрия-91 из организма путем комбинированного применения ЭДТА и диуретиков . . 53

Е. И. Сухачева. Влияние катионов цинка, марганца и железа на выделение ЭДТА через почки 57

С. С. Лекохмахер, Е. И. Сухачева. В какой форме выделяются с мочой инкорпорированные хелатные комплексы металлов? 64

С. С. Лекохмахер. Поведение хелатных комплексов цинка, кальция и марганца в организме животных 67

С. С. Лекохмахер, Е. И. Сухачева. Поведение хелатных комплексов иттрия, церия и кадмия в организме животных 72

В. С. Безель. О возможном влиянии эндогенных металлов на эффективность комплексонов 76

В. С. Безель, С. А. Шерстобитов, Г. И. Флорова. Влияние комплексонов на содержание цинка в организме животных 82

З. В. Дубровина. Об обмене стронция и кальция в скелете крыс при неполноценном кальциевом питании 85

Р. М. Малкина, П. М. Малкин. Динамика всасывания цезия-137 из желудочно-кишечного тракта крыс в зависимости от концентрации калия 91

Н. В. Микшевич, В. Г. Березюк. Применение метода пенообразования к изучению физико-химического состояния иттрия-91 в сыворотке крови . . . 95

Б. В. Попов, Н. Н. Субботина, В. С. Безель. Применение методов случайного поиска для определения констант камерной модели 98

А. В. Баженов. К методике определения функционального состояния печени бромсульфалеином 102

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Соотношение составных частей скелета крыс и распределение в них стронция-85 и иттрия-91. Любашевский Н. М., Меньшикова Г. А., Уткина В. Ф. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Произведена комплексная оценка содержания костной, костно-мозговой и хрящевой тканей в скелете крыс, очищенном от мягких тканей. Количество кости и мягких тканей определяли из разницы их озоления; костный мозг — по способности кумулировать гемоглобин, меченый по радиожелезу и по $Fe^{59}Cl_3$, вес хряща находили по разнице в весе скелета и суммы костной и костно-мозговой ткани. Для крыс 4-месячного возраста их значения равны 66,5±1,1, 23,1±0,6 и 10,5±0,9% соответственно от веса всего скелета.

Представлены данные по распределению кальция-45, стронция-85, иттрия-91 невесомого и в присутствии изотопного носителя, фосфора-32 и цезия-137 в тканях скелета, а также стронция-85 и иттрия-91 (невесомого) в костях скелета крыс через 30 *мин* и 48 *ч* после внутривенной инъекции излучателей. Подтверждено, что пересчетный коэффициент для бедра крысы «х 20» удовлетворительно аппроксимирует вес скелета и накопление в нем радиоизотопов в различные сроки после их введения. Приводятся данные о близком соответствии тканевого состава скелета и бедра, что, по-видимому, обусловливает одинаковое накопление и перераспределение веществ, тропных к различным тканям скелета.

Таблиц 5. Библиогр. 16 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Нативные поверхности и сорбционная способность зрелой и формирующейся костной ткани. Любашевский Н. М., Шарыгин Л. М., Степина В. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Приведены гистометрические данные о величине нативных поверхностей кости, прилежащих к кровотоку, и системе транспорта внутри минерализованной костной ткани, состоящей из каналикул и костных телец. Сравниваются сорбционные показатели поверхностей кортикальной, зрелой и формирующейся трабекулярной кости по отношению к радиокальцию. Различия в сорбции на единицу поверхности невелики и не могут объяснить интенсивного прижизненного кумулирования излучателей в трабекулах зоны роста, если не привлекать данных о повышенном кровоснабжении участков остеогенеза.

Таблиц 2. Иллюстраций 2. Библиогр. 12 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Изучение трансмембранных потоков ионов кальция-45, фосфора-32, цезия-137, иттрия-91 в опытах на переживающих тканях. Любашевский Н. М. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Сопоставлены показатели потоков ионов радиоизотопов и меченых ими стабильных элементов через капиллярную мембрану, через клеточные мембраны мышечных волокон поперечнополосатых мышц перфузируемой конечности, через мембрану эритроцитов, а также через костные поверхности. Показано, что для всех изучаемых ионов проницаемость клеточных мембран на 1—3 порядка ниже, чем капиллярных. В эритроцитах иттрий, а также кальций связаны главным образом оболочкой и стромой. Такую же локализацию можно предположить для них и в мышцах.

Таблиц 1. Иллюстраций 3. Библиогр. 14 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

О физико-химическом состоянии иттрия-91 в сыворотке крови. Микшевич Н. В. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

В работе представлены результаты исследования методом колоночной гель-хроматографии на сефадаксе G-200 состояния иттрия-91 в сыворотке крови при внутривенном введении радионуклида. Показано, что существует равновесие между различными формами металла (белковосвязанный, низкомолекулярный и свободный), которое частично нарушается вследствие конкуренции за металл стекла и сефадекса. Доза и скорость инъецирования излучателя в кровяное русло определяют его долю, связанную с белками, что объясняется большой склонностью иттрия к гидролизу, препятствующей комплексообразованию.

Таблиц 1. Иллюстраций 1. Библиогр. 12 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

О процессах, обусловливающих преимущественное выведение стронция по сравнению с кальцием через почки. Соков Л. А. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Причины преимущественного выделения стронция перед кальцием могут быть обусловлены следующими факторами: различной величиной фильтрационного заряда и интенсивностью реабсорбции стронция и кальция в почках, неодинаковым вкладом секреторно-диффузионных процессов при переносе стронция и кальция из перитубулярной жидкости в просвет канальцев почек. Однако различия в величине фильтрационного заряда не имеют решающего значения в предпочтительном выделении стронция перед кальцием через почки. Ведущими факторами являются канальцевые процессы.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 7 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

О динамике распределения цезия-137 по отношению к калию в различных органах и системах. Дубровина З. В., Отлыгин В. А., Малкин П. М., Соков Л. А. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Изучена динамика накопления радиоактивного цезия в тканях крысы от 1-х до 40-х суток и сопоставлена с концентрацией калия. Сделан вывод о полной аналогии в распределении цезия и калия по отдельным органам и системам с постоянно большим коэффициентом фиксации первого элемента по сравнению со вторым.

Таблиц 3. Иллюстраций 2. Библиогр. 8 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Зависимость величины выведения иттрия-91 из организма от дозы и срока применения Са-ЭДТА. Баженов А. В., Меньшикова Г. А. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Представлены данные по зависимости величины выведения радиоиттрия из организма животных под влиянием разных доз комплексона Са-ЭДТА (10, 50, 100 и 200 *мкгмоль*), применяемых однократно при внутрибрюшинном введении на 3, 8, 32, 64 и 128-е сутки.

Показано, что доступная для Са-ЭДТА доля иттрия, находящегося в организме, уменьшается медленнее, чем для естественных механизмов мобилизации. Это наблюдается для всех испытанных доз и на протяжении всех сроков эксперимента.

Подтверждена установленная зависимость изменения доступности иттрия-91 для разных доз комплексона с учетом времени применения, которая позволяет определить содержание излучателя в организме по количеству выведенной Са-ЭДТА радиоактивности с мочой.

Таблиц 3. Иллюстраций 3. Библиогр. 9 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Уровень распада комплекса Y-ЭДТА в организме в зависимости от вводимой дозы. Сухачева Е. И., Лекохмахер С. С., Архипова Т. П. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

В опытах на катетеризованных самках белых крыс изучали уровень распада комплексного соединения Y^{91}-ЭДТА в пределах доз от 0,00001 до 250 *мкгмоль* на крысу при внутривенном введении. Степень распада комплекса, скорость выбывания иттрия-91 из крови и выделение его через почки изменяется в зависимости от введенной дозы комплекса, что особенно заметно проявляется в пределах доз до 0,1 *мкгмоль*. Выделение с мочой Y^{91}-ЭДТА после инъекции 0,00001—0,1 *мкгмоль* возрастает с 8,5 до 81,7%, а после введения 1—250 *мкгмоль* изменяется незначительно (82,6—87,7%). Распределение оставшейся в организме доли излучателя также подчиняется дозовой зависимости, но резко отличается от характера распределения весомых количеств иттрия. Снижение содержания иттрия-91 в органах ретикуло-эндотелиальной системы и скелете с увеличением инъецируемой дозы комплекса Y^{91}-ЭДТА и повышение накопления в мягких тканях тушки указывают на постепенность процесса распада хелатного соединения иттрия в организме крыс.

Таблиц 1. Иллюстраций 3. Библиогр. 6 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Математическая модель действия комплексона. Попов Б. В., Безель В. С. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Предпринята попытка построить математическую модель действия комплексона на инкорпорированный токсический металл. Учитывается изменение концентраций комп-

лексона и токсического металла в организме за счет экскреции и перераспределения в тканях. Показано, что суточное выведение токсического металла под влиянием инъекции комплексона может превышать величину доступной доли металла из-за пополнения ее из депонированной части; увеличение периода полувыведения комплексона из организма эквивалентно увеличению дозы препарата. Модель позволяет рассчитать кривую максимальной эффективности для любого типа комплексона. Наблюдаемое в экспериментах изменение эффективности комплексонов удовлетворительно согласуется с ходом расчетных кривых, причем эффективность комплексона Са-ДТПА оказалась близкой к максимальной.

Иллюстраций 5. Библиогр. 7 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Попытка ускорения выведения иттрия-91 из организма путем комбинированного применения ЭДТА и диуретиков. Архипова Т. П., Сухачева Е. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Самкам крыс за два часа до внутривенной инъекции иттрия-91 или Са-C^{14}ЭДТА вводили новурит (1,75 *мг* в 0,5 *мл* 0,9% NaCl внутримышечно) или дегидратин (0,4 *мг* в 0,5 *мл* 0,9% NaCl перорально). Введение диуретиков несколько увеличивало суточное выделение иттрия-91 и значительно ускоряло выведение комплексона в течение первого часа после инъекции. Суммарное же выделение ЭДТА за 4 часа было 93—95% во всех группах крыс. Применение диуретиков в сочетании с ЭДТА не ускоряло, а задерживало выделение иттрия-91 с мочой в первые часы после инъекции. Кумулятивное выделение излучателя за сутки во всех вариантах опыта составляло 80%.

Таблиц 3. Иллюстраций 2. Библиогр. 2 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Влияние катионов цинка, марганца и железа на выделение ЭДТА через почки. Сухачева Е. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Самкам крыс внутривенно вводили комплексные соединения ЭДТА с цинком, марганцем и железом, меченые по их радиоактивному изотопу. Доза ЭДТА была постоянной (20 *мкгмоль* на крысу), а доза металла варьировала. При соотношении металл—комплексон 1 : 20 (Zn^{65}-ЭДТА) и 5 : 20 (Mn^{54}-ЭДТА) достоверно увеличивалось выделение комплекса с мочой. При повышении дозы железа во вводимом комплексе выделение Fe^{59}-ЭДТА через почки ускорялось в первые два часа после инъекции. Предварительное внутривенное введение 0,034 *мкгмоль* двух- и трехвалентного железа значительно ускоряет выделение Са-C^{14}ЭДТА по сравнению с контролем.

Таблиц 3. Иллюстраций 3. Библиогр. 17 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

В какой форме выделяются с мочой инкорпорированные хелатные комплексы? Лекохмахер С. С., Сухачева Е. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Методом гельфильтрации на сефадексе G-10 изучали форму, в которой выводятся с мочой инкорпорированные внутривенно хелатные комплексы иттрия, цинка, марганца и железа с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Показано, что выделение излучателя через почки происходит лишь в комплексной форме, никаких других форм в моче при этих условиях не обнаружено. Об этом же свидетельствует характер элюционных кривых, одинаковый как для растворов комплексов, так и для образцов мочи после введения животным этих растворов.

Иллюстраций 1. Библиогр. 3 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Поведение хелатных комплексов цинка, кальция и марганца в организме животных. Лекохмахер С. С. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Рассматривается поведение хелатных комплексов цинка, марганца и кальция с комплексонами ДТПА, ДДТЭ, ЭДТА, ЦГТА, НТА, инкорпорированных внутривенно в дозе 10 *мкгмоль* с 10%-ным избытком каждого комплексона. Показано, что поведение комплексов определяется силой связи между металлом и комплексоном. Величина распада и константы устойчивости связаны пропорциональной зависимостью. По устойчивости комплексов рассматриваемые металлы располагаются в следующем порядке: Zn>Mn>Ca с сохранением одной и той же последовательности в расположении комплексов: ЦГТА>ДТПА>ЭДТА>ДДТЭ>НТА. У комплексов с константами устойчивости $10^{7,4}$—$10^{12,5}$ наблюдается полный и быстрый распад. С увеличением констант

устойчивости независимо от величины распада наблюдается постепенный характер распада.

Таблиц 3. Иллюстраций 2. Библиогр. 7 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Поведение хелатных комплексов иттрия, церия и кадмия в организме животных. Лекохмахер С. С., Сухачева Е. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Внутривенное введение хелатных комплексов, образованных иттрием, церием и кадмием с ДТПА, ЦГТА, ЭДТА, ДДТЭ и НТА и меченых их радиоактивными изотопами иттрием-91, церием-144 и кадмием-115^m в дозе 10 *мкгмоль* с 10%-ным избытком каждого комплексона показало, что максимально возможную устойчивость в организме имеют комплексы Y-ЦГТА, Y-ДТПА, Се-ДТПА, константы устойчивости которых находятся в пределах величин 10^{19}—$10^{22,4}$. Максимальный распад наблюдается у комплексов с константами устойчивости $10^{7,4}$—$10^{11,4}$.

Характер распределения металла, освободившегося из комплекса, определяется величиной распада лишь у комплексов с практически полным распадом в организме. У более устойчивых комплексов независимо от величины распада наблюдается предпочтительное отложение радиоизотопов в мягких тканях тушки.

Таблиц 3. Иллюстраций 2. Библиогр. 6 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

О возможном влиянии эндогенных металлов на эффективность комплексонов. Безель В. С. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

В статье обсуждается возможная роль эндогенных металлов в снижении эффективности комплексонов. На примере эндогенного цинка показано, что количество выводимого из организма металла превышает содержание его в жидкостях организма. Методами математического анализа моделей показано, что компенсация образовавшегося в жидкостях организма дефицита металла может быть объяснена клеточными процессами мобилизации интрацеллюлярного цинка. Количество мобилизованного таким образом металла зависит от дозы комплексона и его константы устойчивости с цинком, т. е. от степени обеднения межклеточной компоненты организма.

Таблиц 2. Иллюстраций 1. Библиогр. 11 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Влияние комплексонов на содержание цинка в организме животных. Безель В. С., Шерстобитов С. А., Флорова Г. И. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

В эксперименте лабораторным крысам после суточного голодания вводили трехкратно по 200 *мкгмоль* кальциевой формы ЭДТА. В течение 6 *ч* собирали раздельно мочу и кал. Методом нейтронно-активационного анализа определялось содержание эндогенного цинка в органах и тканях животных. Показано, что после суммарной дозы Са-ЭДТА в 600 *мкгмоль* наблюдается достоверное уменьшение содержания цинка в крови (в 1,6 раза) и в почках (в 1,26 раза) по отношению к контролю. Наибольшие изменения наблюдались в количестве цинка, выводимого с мочой (увеличение в 14,6 раза). Приводится оценка общего содержания цинка в организме лабораторных крыс.

Таблиц 2. Библиогр. 18 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Об обмене стронция и кальция в скелете крыс при неполноценном кальциевом питании. Дубровина З. В. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Методом Bauer и др. проведен кинематический анализ поведения кальция-45 и стронция-90 в организме крыс, получавших различное количество кальция в диете. Показано, что у крыс на дефицитной по кальцию диете была понижена скорость аккреции. При длительном поступлении повышенного уровня кальция с пищей увеличивалось количество легкообменного кальция скелета, уменьшалась скорость аккреции, повышалась резорбция.

Таблиц 4. Иллюстраций 1. Библиогр. 10 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Динамика всасывания цезия-137 из желудочно-кишечного тракта крыс в зависимости от концентрации калия. Малкина Р. М., Малкин П. М. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Рассматривается возможность снижения всасывания цезия-137 из ЖКТ крыс при одновременном введении стабильного калия. Показано, что, изменяя количество калия, вводимого в пищеварительный тракт крыс совместно с цезием-137, можно существенно изменить динамику всасывания последнего. Это явление может быть использовано для связывания основной массы изотопа высокоэффективными сорбентами.

Таблиц 2. Библиогр. 9 назв.

УДК 541.546.641:611.018.5

Применение метода пенообразования к изучению физико-химического состояния иттрия-91 в сыворотке крови. Микшевич Н. В., Березюк В. Г. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Изучено извлечение в пену сывороточных белков и иттрия-91 в зависимости от pH в дистиллированной воде и в физиологическом растворе. В области нейтральных pH иттрий может находиться по крайней мере в двух формах — белковосвязанной и коллоидной. Показана применимость метода пенообразования к изучению состояния радионуклидов в сыворотке крови.

Иллюстраций 1. Библиогр. 13 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

Применение методов случайного поиска для определения констант камерной модели. Попов Б. В., Субботина Н. Н., Безель В. С. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Рассмотрен эффективный метод определения констант камерной модели, использующий программу случайного поиска для нахождения экстремума функции многих переменных. Этим методом определены константы и рассчитаны кривые содержания церия-144 в камерах модели метаболизма при внутривенном способе введения. В работе произведена оценка разброса значений констант модели, обусловленного разбросом экспериментальных результатов. Это позволило сравнить между собой оптимальные комбинации констант модели, полученные по данным экспериментов различной продолжительности: 11, 64 и 395 суток. Статистически значимыми оказались различия лишь для констант, характеризующих обмен церия-144 в скелете, что указывает на более сложный характер протекания этих процессов, чем принятый в модели.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 17 назв.

УДК 612.015.3:621.039.85:591.471.3

К методике определения функционального состояния печени бромсульфалеином. Баженов А. В. «Метаболизм радиоизотопов в животном организме». Свердловск, 1974.

Предложена методика по определению бромсульфалеина с учетом гемоглобина для более точной оценки функционального состояния печени в перфузионной системе.

Таблиц 2. Иллюстраций 3. Библиогр. 1 назв.

МЕТАБОЛИЗМ РАДИОИЗОТОПОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Труды Института экологии растений и животных УНЦ АН СССР, вып. 89

Печатается по постановлению Редакционно-издательского совета Уральского научного центра АН СССР

Редактор К. И. Ушакова
Техн. редактор Н. Р. Рабинович
Корректор М. И. Зубринская

РИСО УНЦ № 591—23(74). НС 15129
Сдано в набор 3/VIII 1973 г. Подписано к печати 25/VI 1974 г. Формат 70×108/16. Печ. л. 7. Уч.-изд. л. 8 1. Бумага «Типографская № 3». Тираж 700. Заказ 337.
Цена 87 к.

РИСО УНЦ АН СССР Свердловск, К-49, Первомайская, 91
Типография изд-ва «Уральский рабочий», г. Свердловск, пр. Ленина, 49.

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
9	7-я снизу	V	Y
10	18-я снизу	0,04%	0,0%
		0,0%	0,04%
11	5-я сверху	15	[16]
15	1-я снизу	0,8 $м^2$	0,8 $м^2/г$
21	1-я снизу	то суммарная ско-	то суммарная скорость перехода ионов остается
41	17-я снизу	внутреннего	внутривенного
44	19-я снизу	10^{-31}	10^{-3}