АКАДЕМИЯ НАУК СССР • УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

СВЕРДЛОВСК, 1970

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

СВЕРДЛОВСК

Вышедший в 1966 г. в г. Москве в издательстве «Наука» первый выпуск сборника «Теоретические вопросы минерального обмена» был посвящен некоторым современным проблемам метаболизма радиоактивных изотопов в животном организме, влиянию физиологических и физико-химических факторов, в том числе комплексонов, ускоряющих выделение излучателей из организма. В настоящем выпуске затронуты, по существу, те же проблемы с той разницей, что больше внимания уделено использованию комплексонов для расшифровки тонких механизмов минерального обмена, возможности их применения для количественной диагностики, механизмам сорбции радиоизотопов костной тканью.

В сборнике представлены исследования по поведению в организме различных излучателей, передаче их потомству, по влиянию структуры и мощности комплексонов на их способность ускорять выделение радионуклидов из организма; ряд работ посвящен попыткам определить объем доступной для комплексонов доли отложившегося в тканях излучателя, максимально возможную величину удаления из организма токсического металла, соотношение между содержанием радиоизотопов в тканях или во всем организме и выводимым количеством их при комплексонотерапии. Знание этого соотношения позволит использовать комплексоны, применяемые в терапии, не только для качественного, но и для количественного определения содержания токсического металла (стабильного или радиоактивного его изотопа) в организме. Наконец, две статьи посвящены механизму начальной сорбции радионуклидов костной тканью, причем в одной из них делается попытка математической интерпретации процессов сорбции, исходя из многокамерной модели организма.

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

Печатается по постановлению
Редакционно-издательского совета
Уральского филиала АН СССР

Ответ. редактор **А. М. Генкин**

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Ю. И. МОСКАЛЕВ, В. Г. КУЛИКОВА,
С. А. РОГАЧЕВА

ОПЫТЫ ПО РАСПРЕДЕЛЕНИЮ РУБИДИЯ-86

В радиобиологической литературе мало работ по распределению рубидия-86. Фридберг, Пинто и Липсер [1] изучали поведение рубидия-86 в органах мышей, морских свинок, собак и человека. Исследователи показали, что небольшие количества рубидия длительно циркулируют в крови. Например, в крови собаки через 30 дней после внутривенного введения его содержалось около 5%, причем основное количество — в эритроцитах. Концентрация его (через 24 *ч* после внутривенного введения) в органах наблюдалась в следующей последовательности: поджелудочная железа, селезенка, печень, лимфатические узлы, семенники, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник, мышцы, сердце, надпочечники, почки, легкие и яичники. Авторы указывают на то, что рубидий выделяется преимущественно с мочой. Почечная экскреция у морских свинок оказалась более высокой, чем у собак и человека. Подчеркивается, что в головном мозгу рубидия содержится меньше, чем в других тканях. У собак содержание его в коре мозга оказалось ниже, чем в белом веществе. Отмечена способность рубидия избирательно откладываться в опухолевых тканях, концентрация его в них может превышать в 10—17 раз концентрацию в здоровых тканях. На это же указывают Пирей, Шевалье и Лаусекер [2], изучавшие накопление калия-42, цезия-137 и рубидия-86 в саркомах и экспериментальных опухолях у крыс. Однако эти работы не дают представления о динамике накопления и перераспределения рубидия в органах во времени в зависимости от способа введения и весовой дозы.

А. О. Войнар [3] обращает внимание на то, что наибольшее количество рубидия содержится в мышцах и сердце, в то время как костная ткань, по-видимому, не содержит его. На основании многочисленных фактов Войнар приходит к выводу, что рубидий является спутником калия. Оба элемента, как показывают исследования ряда авторов, находятся преимущественно в мышечной ткани и обладают высоким аффинитетом к форменным элементам крови. Бертран и Бертран [4] ука-

зывают, в частности, что рубидий всегда находится в крови человека, причем в плазме его содержится в три раза меньше, чем в форменных элементах.

Настоящая работа посвящена изучению особенностей поведения рубидия-86 в органах крысы при внутривенном, интраперитонеальном и пероральном введениях в зависимости от весовой дозы и срока наблюдения. Проведение опытов по распределению рубидия представляется нам интересным с двух точек зрения. Рубидий является аналогом калия, имеет удобный для биологических исследований период полураспада ($T^1/_2 = 19{,}5$ дней) и достаточно жесткую энергию β-частиц (1,6 *Мэв*). Он может быть, по-видимому, использован для изучения особенностей обмена калия, играющего большую роль в электролитном балансе организма. Если бы удалось показать, что основные закономерности обмена рубидия и калия одинаковые, тогда в биологических экспериментах калий-42 можно было бы заменить рубидием-86. Необходимость такой замены объясняется слишком коротким периодом полураспада радиокалия ($T^1/_2 = 12{,}4$ *ч*), вследствие чего невозможно проводить физиологические эксперименты большой длительности.

Кроме того, изучение особенностей обмена рубидия представляет самостоятельный интерес в связи с нашими исследованиями по сравнительному распределению отдельных элементов периодической системы Д. И. Менделеева.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 65 белых самцах крыс возраста 2,5—3 мес., со средним весом 139 *г*.

Применены три способа введения рубидия-86: внутривенный (на 45 крысах), пероральный (на 17 крысах) и интраперитонеальный (на 3 крысах). Препарат вводили крысам в «невесомом» (0,075 *мг*) и «весомом» (10 и 30 *мг*) количествах по 0,5 *мл* (pH раствора ≈ 3) с активностью, соответствовавшей в момент введения 7,5 *мккюри* на крысу. В случае весомых количеств рубидий вводили в виде азотнокислой соли $RbNO_3$. Затем через определенные промежутки крыс убивали и определяли содержание и концентрацию рубидия-86 в пробах отдельных органов и тканей. Пробы (весом от 30 до 250 *мг*) готовили из органов, предварительно высушенных при температуре 130° С.

Сразу после введения препарата по две крысы помещали в обменные клетки. Ежедневно в течение 8 дней собирали кал и мочу. Для измерения под счетной трубкой брали аликвотную часть мочи или кала, который предварительно высушивали при температуре 200° С и затем растирали в фарфоровой ступке. Содержание активности в органах и экскретах после внесения поправок на самопоглощение в пробах дается в процентах от введенного количества рубидия-86, которое определялось измерением кратной части вводимого препарата. С этой целью 0,5 *мл* исходного раствора разводили в мерной колбе (емкостью 50 *мл*), заполненной дистиллированной водой с добавлением нескольких капель весомого препарата рубидия. Раствор тщательно перемешивали и из него готовили пробы по 0,5 *мл*. При вычислении содержания рубидия в мышцах, крови и коже вес их принимался равным, соответственно, 45; 7,5 и 13% веса крысы, а вес скелета — двадцатикратному весу бедренной кости. В таблицах величины содержания рубидия-86 в органах являются средними арифметическими от 3 или 5 крыс.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Внутривенное введение

1. Распределение «невесомого» рубидия (0,075 *мг* на крысу). Результаты опыта по распределению рубидия-86 приведены в табл. 1 и 2. Введенный в количестве 0,075 *мг* он распределяется по органам и тканям сравнительно равномерно. В первые минуты опыта (через 5 *мин*) наибольшая концентрация его (табл. 2) наблюдается в почках (5,37%), сердце (3,15%), щитовидной железе (2,98%), подчелюстной слюнной железе (2,55%), тонком кишечнике (2,54%), толстом кишечнике и легких (по 1,99%), наименьшая — в головном мозгу (0,04%) и крови (0,16%). В остальных исследованных органах концентрация рубидия колеблется от 0,5 до 1,5%.

Из табл. 1 видно, что при внутривенном введении рубидий чрезвычайно быстро покидает кровяное русло, вследствие чего уже через 5 *мин* его содержится в крови всего 1,66%. Однако дальнейшего снижения процента в течение первых дней не наблюдается, наоборот вплоть до 4-го дня идет повышение до 4,16%. Лишь после этого рубидий начинает постепенно выделяться из крови. Следует отметить, что основное количество его связано форменными элементами, преимущественно эритроцитами. Специально поставленные опыты позволили установить, что уже через 30 *мин* после введения в эритроцитах содержится в 5—10 раз больше рубидия, чем в плазме. Это хорошо соответствует литературным данным [3, 4].

Основные количества рубидия откладываются в мышцах (46% уже через 5 *мин*), максимальное же содержание достигается не сразу, а через день после введения (67,6%). Полупериод выделения его из мышц равен примерно 8 дням.

Второе место по содержанию рубидия занимает печень (9,4—10,8%), третье — кожа (6,03—9,5%), четвертое — скелет (7,0%). Привлекает внимание высокое содержание излучателя в почках в первые минуты опыта (7,17%) и сравнительно быстрое выведение из них в течение первых суток. В остальных органах (легкие, селезенка, головной мозг) его значительно меньше.

В печени, скелете, почках, легких содержание рубидия достигает максимума чрезвычайно быстро, в то время как в головном мозгу, семенниках, селезенке, мышцах — лишь к 2—4-му дню.

Довольно существенны различия концентрации рубидия в отдельных органах в ранние сроки после введения (см. табл. 2). Например, через 5 *мин* концентрация излучателя в почках (5,37%) в 130 раз выше, чем в головном мозгу, в 30 раз выше, чем в семенниках и крови. В дальнейшем вследствие более быстрого выделения рубидия из одних органов (почки, легкие) и накопления в других (семенники, кровь, головной мозг, селезенка) концентрация его выравнивается. Медленнее выделяется рубидий из печени, благодаря чему концентрация его через 6 *ч* после введения становится выше, чем в других органах. Это объясняется, по-видимому, реабсорбцией выделенного в кишечник излучателя (слюнными железами, тонким кишечником) и транзиторной задержкой его в печени.

Следует подчеркнуть, что подобный факт наблюдался в опытах с другими щелочными элементами: цезием-137 [5—7] и калием-42 [8].

Любопытно поведение рубидия в различных мышцах (сердце, мышца бедра, прямая мышца живота). Интенсивно работающая мышца сердца накапливает значительно большее количество излучателя; че-

Содержание рубидия-86 в органах и тканях крысы во времени после вну

Органы					Средний
	141,0+0,895 (3)	130,3±4,11 (3)	142,6±2,24 (3)	132,6±1,08 (3)	175,0±7,53 (3)
	через 5 *мин*	через 10 *мин*	через 30 *мин*	через 1 *ч*	через 6 *ч*
Печень	9,36±2,19	8,09±0,374	10,32±0,207	9,73±1,75	10,8±0,033
Почки . . .	7,17±0,488	4,91±0,093	3,19±0,891	2,52±0,136	1,41±0,109
Селезенка . .	0,588±0,043	0,636±0,075	0,921±0,233	0,545±0,033	0,693±0,222
Легкие	1,92±0,089	1,30±0,403	1,72±0,077	1,36±0,048	0,741±0,059
Сердце . . .	1,94±0,095	1,93±0,109	1,31±0,089	0,663±0,232	0,504±0,051
Семенники .	0,302±0,037	0,322±0,019	0,425±0,028	0,421±0,063	0,973±0,134
Желудок . . .	1,65±0,293	0,980±0,099	1,07±0,175	0,906±0,103	0,851±0,024
Тонкий отдел кишечника .	12,7±0,366	11,3±1,20	7,65±0,513	7,27±1,09	4,92±0,407
Толстый отдел кишечника .	2,79±0,126	2,87±0,199	2,75±0,218	2,05±0,138	1,58±0,114
Мышцы	46,0±8,3	50,4±0,407	48,4±7,08	57,8±4,43	56,1±3,32
Кожа	6,03±0,563	5,69±0,842	8,62±1,38	9,07±0,293	6,78±0,216
Бедро	0,285±0,016	0,336±0,026	0,35±0,021	0,334±0,016	0,337±0,016
Скелет	5,71±0,326	6,73±0,535	7,00±0,431	6,68±0,329	6,75±0,317
Кровь	1,66±0,130	1,67±0,219	1,97±0,384	2,00±0,480	1,98±0,109
Головной мозг .	0,048±0,0080	0,086±0,0015	0,083±0,0189	0,097±0,0223	0,123±0,0032

Примечание. В скобках указано количество животных.

рез 5 *мин* после введения концентрация в ней составляет 3,15%, что в 4—6 раз выше, чем в мышце бедра (0,72%) и прямой мышце живота (0,50%). В дальнейшем различия стираются вследствие быстрого выделения рубидия из сердечной мышцы и увеличения его концентрации в других мышцах, а после первого дня концентрация оказывается даже ниже в сердечной мышце (0,77%), чем в прямой мышце живота (1,66%) и мышце бедра (1,18%). Эти различия сохраняются на протяжении всего опыта. Они объясняются, по-видимому, неодинаковой интенсивностью процессов обмена и возбуждения в указанных тканях.

Из табл. 2 видно, что по концентрации рубидия эпифиз, диафиз и вся бедренная кость занимают промежуточное положение среди других органов; существенных различий в концентрации рубидия в эпифизе и диафизе отметить не удается.

Данные об изменении концентрации рубидия в подчелюстной и околоушной слюнной железе, желудке, тонком и толстом кишечнике в разные сроки после внутривенного введения показывают, что в начальные сроки опыта (1-й *ч*) концентрация рубидия в подчелюстной слюнной железе выше, чем в околоушной, а в дальнейшем (с 6-го *ч*) соотношение меняется. Например, через 5 *мин* после введения концентрация

Таблица 1

тривенного введения 0,075 *мг* препарата, % от введенного количества

вес животного					
128,6±12,4 (3)	128,3±4,47 (3)	158,0±4,88 (3)	171,5±9,36 (5)	184,5±9,39 (4)	157,0±1,42 (3)
через 1 день	через 2 дня	через 4 дня	через 8 дней	через 16 дней	через 32 дня
10,0±0,814	9,03±0,050	6,79±0,097	6,00±0,323	3,62±0,327	1,36±0,105
1,06±0,138	1,19±0,327	0,908±0,012	0,773±0,071	0,426±0,035	0,102±0,013
1,46±0,37	1,13±0,374	0,571±0,069	0,712±0,166	0,500±0,066	0,123±0,013
0,606±0,059	0,703±0,066	0,510±0,016	0,398±0,012	0,317±0,043	0,088±0,016
0,423±0,012	0,418±0,032	0,298±0,009	0,255±0,009	0,161±0,008	0,050±0,005
1,52±0,219	1,56±0,220	1,53±0,266	1,18±0,054	0,732±0,088	0,194±0,033
0,731±0,060	0,573±0,138	0,600±0,034	0,465±0,026	0,261±0,028	0,093±0,010
3,86±0,936	3,74±1,07	2,91±0,195	2,33±0,042	1,00±0,052	0,397±0,05
1,53±0,193	1,33±0,407	0,797±0,098	0,788±0,053	0,389±0,023	0,178±0,004
67,7±3,17	59,8±3,84	45,3±8,09	40,3±1,32	28,4±2,64	11,0±1,47
9,56±0,280	8,60±0,126	6,79±0,527	6,17±0,278	4,15±0,566	1,30±0,077
0,315±0,019	0,287±0,011	0,225±0,009	0,178±0,009	0,165±0,019	0,037±0,003
6,30±0,378	5,74±0,221	4,50±0,199	4,27±0,729	2,30±0,211	0,739±0,06
2,96±0,980	2,94±0,384	4,16±0,162	2,86±0,282	1,82±0,082	0,440±0,019
0,418±0,069	0,501±0,036	0,440±0,110	0,369±0,001	0,242±0,018	0,061±0,011

в подчелюстной железе (2,55%) была в 1,6 раза выше, чем в околоушной (1,63%), а через 6 *ч*, наоборот, в околоушной (1,17%) она была в 1,7 раза выше, чем в подчелюстной (0,67%). Вполне вероятно, что эти различия в динамике распределения рубидия объясняются особенностями экскреторной функции и анатомо-физиологического строения данных желез. Отчетливы различия в начальные сроки в желудке, тонком и толстом кишечнике. В первые минуты опыта концентрация оказывается наиболее высокой в тонком кишечнике и самой низкой в желудке, толстый кишечник занимает промежуточное положение. Например, через 5 и 30 *мин* в тонком кишечнике она составляла 2,5—2,0%, в толстом — 1,99—1,61% и в желудке 1,74—1,19%. В более поздние сроки опыта (с 6-го *ч*) не удается отметить каких-либо закономерных особенностей в накоплении рубидия различными отделами желудочно-кишечного тракта. В настоящее время без проведения специальных физиологических исследований невозможно дать удовлетворительное толкование указанным различиям. В порядке рабочей гипотезы можно высказать предположение о том, что более высокое отложение рубидия в тонком кишечнике объясняется преимущественной экскрецией его в этом отделе, и наоборот, сравнительно низкое содер-

Таблица 2

Концентрация рубидия в органах и тканях крысы во времени после внутривенного введения 0,075 *мг* препарата, % на грамм сырого веса

Органы	(3) через 5 *мин*	(3) через 10 *мин*	(3) через 30 *мин*	(3) через 1 *ч*	(3) через 6 *ч*	(3) через 1 день	(3) через 2 дня	(3) через 4 дня	(5) через 8 дней	(4) через 16 дней	(3) через 32 дня
Кровь	0,159	0,170	0,185	0,213	0,150	0,342	0,304	0,353	0,226	0,133	0,022
Печень	1,48	1,27	1,54	1,49	1,67	1,54	1,54	0,976	0,752	0,428	0,120
Почки	5,37	3,48	2,38	3,07	1,02	0,961	1,13	0,687	0,522	0,325	0,053
Селезенка	0,834	0,788	0,834	1,11	0,980	1,33	1,32	0,813	0,599	0,361	0,072
Легкие	1,99	1,67	1,70	1,56	0,849	0,854	0,817	0,556	0,406	0,253	0,086
Сердце	3,15	2,89	2,40	1,18	0,789	0,771	0,844	0,466	0,357	0,225	0,059
Диафрагма	1,56	1,67	1,08	1,45	0,750	0,975	1,00	0,687	0,493	0,265	0,045
Прямая мышца живота	0,501	0,651	0,662	0,512	0,576	1,06	1,09	0,860	0,531	0,296	0,067
Мышцы	0,718	0,861	0,752	0,984	0,712	1,18	1,04	0,713	0,548	0,346	0,097
Семенники	0,199	0,289	0,229	0,381	0,396	0,912	1,09	0,728	0,585	0,416	0,083
Кожа	0,315	0,332	0,446	0,511	0,290	0,561	0,506	0,317	0,269	0,171	0,038
Лимфатический узел кишечника	0,942	1,24	1,04	1,10	0,531	0,774	1,19	0,716	0,469	0,251	0,056
Лимфатический шейный узел	0,892	1,89	0,940	1,13	0,752	0,930	0,962	0,705	0,465	0,254	0,063
Щитовидная железа	2,98	2,52	1,82	1,70	0,821	0,917	0,940	0,584	0,607	0,172	0,01
Головной мозг	0,04	0,067	0,063	0,071	0,102	0,298	0,402	0,299	0,248	0,142	0,038
Эпифиз	0,573	0,602	0,501	0,500	0,406	0,570	0,693	0,437	0,267	0,164	0,028
Диафиз	0,558	0,561	0,476	0,533	0,437	0,673	0,654	0,473	0,247	0,116	—
Костный мозг	0,98	0,85	0,81	1,12	1,87	1,39	1,55	1,13	0,986	0,296	0,064
Околоушная железа	1,63	1,53	1,19	1,03	1,17	1,09	1,18	0,805	0,630	0,374	0,059
Подчелюстная железа	2,55	1,79	1,10	1,26	0,671	0,816	0,887	0,771	0,485	0,265	0,062
Тонкий отдел кишечника	2,54	2,02	2,00	1,71	0,930	1,02	0,768	0,657	0,484	0,330	0,076
Толстый отдел кишечника	1,99	2,04	1,61	1,34	0,894	1,13	0,867	0,507	0,468	0,255	0,075

Примечание. В скобках указано количество животных.

Таблица 3

Содержание рубидия в органах крысы после внутривенного и интраперитонеального введения 0,075, 10 и 30 *мг* препарата, % от введенного количества

Органы	Средний вес животного							
	141±0,895 (3)	150,0±4,19 (3)	132,6±1,08 (3)	130,3±7,04 (3)	158,0±4,88 (3)	140,6±3,46 (3)	171,4±9,36 (5)	155,6±13,6 (3)
	через 5 *мин*		через 1 *ч*		через 4 дня		через 8 дней	
	в/в	в/в	в/в	в/в	в/в	и/п	в/в	в/в
	0,075 *мг*	10 *мг*	0,075 *мг*	10 *мг*	0,075 *мг*	30 *мг*	0,075 *мг*	10 *мг*
Печень	9,36±2,19	5,71±0,651	9,73±1,75	11,15±0,773	6,79±0,097	7,42±0,264	6,0±0,323	6,17±0,635
Почки	7,17±0,488	5,02±0,638	2,52±0,136	3,08±0,732	0,908±0,012	0,946±0,077	0,773±0,071	0,772±0,028
Селезенка	0,588±0,043	0,302±0,007	0,545±0,033	0,651±0,285	0,571±0,069	0,923±0,370	0,712±0,166	0,733±0,163
Легкие	1,92±0,089	1,90±0,329	1,36±0,048	1,06±0,012	0,510±0,016	0,493±0,015	0,398±0,012	0,380±0,004
Мышцы	46,0±8,30	51,3±4,72	57,8±4,43	59,9±1,91	45,3±8,09	49,7±0,71	40,3±1,32	36,9±2,23
Бедро	0,285±0,016	0,255±0,033	0,334±0,016	0,336±0,033	0,225±0,009	0,322±0,084	0,178±0,009	0,179±0,016
Скелет	5,71±0,326	5,10±0,672	6,68±0,329	6,74±0,651	4,50±0,199	5,11±0,362	4,27±0,729	3,58±0,329
Кровь	1,66±0,130	0,916±0,155	2,00±0,480	1,42±0,309	4,16±0,162	3,35±0,313	2,86±0,282	2,64±0,033

Примечание 1. В скобках указано количество животных (то же в табл. 4).
Примечание 2. в/в — внутривенное, и/п — интраперитонеальное введение (то же в табл. 4).

Таблица 4

Концентрация рубидия в органах крысы после внутривенного и интраперитонеального введения 0,075, 10 и 30 *мг* препарата, % на грамм сырого веса

Органы	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(5)	(3)
	через 5 *мин*		через 1 *ч*		через 4 дня		через 8 дней	
	в/в	в/в	в/в	в/в	в/в	и/п	в/в	в/в
	0,075 *мг*	10 *мг*	0,075 *мг*	10 *мг*	0,075 *мг*	30 *мг*	0,075 *мг*	10 *мг*
Печень	1,48	0,923	1,49	1,75	0,976	0,996	0,752	0,863
Почки	5,37	3,82	3,07	1,68	0,687	0,693	0,522	0,586
Селезенка	0,834	0,353	1,11	1,08	0,813	0,734	0,593	0,633
Легкие	1,99	1,46	1,56	1,41	0,556	0,546	0,406	0,426
Мышцы	0,718	0,765	0,984	0,989	0,713	0,784	0,548	0,532
Бедро	0,564	0,640	0,778	0,888	0,513	0,683	0,345	0,398
Кровь	0,159	0,08	0,213	0,144	0,353	0,316	0,226	0,229
Лимфатический узел кишечника	—	—	—	—	0,716	0,490	—	—
Лимфатический шейный узел	—	—	—	—	0,705	0,413	—	—

жание его в стенке желудка может рассматриваться как указание на меньшую роль желудка в экскреции рубидия.

2. Влияние весовой дозы на распределение рубидия. Результаты опыта по изучению влияния весовой дозы (0,075; 10 и 30 *мг*) на распределение рубидия при парентеральном введении вещества приведены в табл. 3, 4. Данные таблиц показывают, что весовая доза практически не оказывает никакого влияния на распределение рубидия-86 в органах крысы при внутривенном и интраперитонеальном введении. По-прежнему независимо от дозы рубидий распределяется по органам сравнительно равномерно: наибольшие количества его откладываются в мышцах (до 60%), печени (до 11%), почках (до 7%) и скелете (до 6,74%).

Несмотря на отсутствие резких различий в распределении рубидия в зависимости от весовой дозы в первые минуты опыта все же удается отметить небольшое, пусть даже статистически недостоверное, понижение отложения в печени (с 9,36% до 5,71%), почках (с 7,17% до 5,02%) и крови (с 1,66% до 0,92%).

Напомним, что поведение другого щелочного элемента — цезия-137 также мало зависит от весовой дозы, хотя небольшие различия в сторону уменьшения отложения в печени и почках с увеличением весовой дозы наблюдались и здесь [7]. Однако в отличие от рубидия весомые количества цезия несколько медленнее удаляются из крови.

3. Выделение рубидия (0,075 и 10 *мг*). Результаты обменного опыта приведены в табл. 5 и 6. Видно, что независимо от весовой дозы рубидий преимущественно экскретируется с мочой. Например, без учета активности, найденной в промывках и пищевых отбросах, при введении 0,075 *мг* за 8 дней опыта с калом в среднем экскретировалось 5,05%, с мочой 11,6%, в то время как при 10 *мг* — 6,7 и 16,8% рубидия, соответственно. При этом отчетливо бо́льшая экскреция излучателя с мочой при введении 10 *мг* наблюдалась на протяжении всего опыта (см. табл. 5).

Низкое выделение рубидия с мочой в первый день (0,24—0,69%) после введения 0,075 и 10 *мг*, по нашему мнению, является артефактом и объясняется задержкой активности на стенках обменных клеток. Мы считаем, что активность, найденная в промывках обменных клеток

Таблица 5

Выделение рубидия при внутривенном введении 0,075 и 10 *мг* препарата, % от введенного количества

День опыта	0,075 *мг*						10 *мг*					
	1-я крыса		2-я крыса		средние данные		3-я крыса		4-я крыса		средние данные	
	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча	кал	моча
1-й	2,28	0,69	1,23	0,236	1,755	0,463	1,64	0,282	1,37	0,46	1,505	0,371
2-й	0,605	2,15	0,482	2,40	0,543	2,275	0,382	3,25	1,22	2,12	0,801	2,685
3-й	0,163	2,18	0,535	0,67	0,349	1,425	0,221	2,72	0,434	3,12	0,328	2,92
4-й	0,10	1,51	0,524	1,71	0,312	1,61	0,315	2,14	0,124	2,95	0,219	2,545
5-й	0,74	1,07	0,392	0,921	0,566	0,995	2,07	2,84	0,385	2,39	1,227	2,615
6-й	0,668	1,20	0,848	1,12	0,758	1,16	2,33	1,45	0,71	2,05	1,52	1,75
7-й	0,458	2,02	0,43	1,34	0,444	1,68	0,652	1,67	0,60	2,38	0,626	2,025
8-й	0,416	2,05	0,234	1,95	0,325	2,00	0,488	1,81	0,446	2,04	0,467	1,925
Итого	5,43	12,87	4,675	10,347	5,052	11,608	8,098	16,162	5,289	17,51	6,693	16,836
Промывка обменных клеток		1,88		1,84		1,86		1,51		1,70		1,605
Пищевые отбросы		11,5		17,0		14,25		14,40		20,0		17,20
Всего выделено	5,43	26,25	4,675	29,187	5,052	27,718	8,093	32,072	5,289	39,21	6,693	35,441
Суммарное выделение	31,68		33,862		32,77		40,17		44,499		42,334	

Таблица 6

Баланс активности, найденный при внутривенном введении 0,075 и 10 *мг* препарата

Органы, экскреты, отбросы	0,075 *мг*		Средние данные	10 *мг*		Средние данные
	1-я крыса	2-я крыса		3-я крыса	4-я крыса	
Моча	12,87	10,347	11,608	16,162	17,51	16,836
Кал	5,43	4,675	5,053	8,098	5,289	6,694
Промывка	1,88	1,84	1,86	1,51	1,7	1,605
Отходы	11,5	17,0	14,25	14,4	20,0	17,2
Печень	6,6	5,26	5,93	5,42	7,45	6,435
Почки	1,02	0,805	0,912	0,81	0,717	0,763
Селезенка	0,381	0,36	0,371	0,452	1,01	0,731
Семенники	1,33	1,12	1,225	—	—	—
Легкие	0,408	0,36	0,384	0,374	0,39	0,382
Скелет	7,14	3,38	5,26	3,18	4,24	3,71
Желудочно-кишечный тракт	3,832	3,662	3,747	—	—	—
Мышцы	44,8	42,6	43,7	33,0	40,8	36,9
Кожа	6,66	5,2	5,93	—	—	—
Всего	103,851	96,609	100,23	83,406	99,106	91,256

(1,5—1,9%) и в особенности в пищевых отбросах (11,5—20,0%), представляет собой преимущественно активность, выделенную с мочой, причем в основном в первые сутки опыта. В пользу этого говорят многочисленные опыты в нашей лаборатории с другим щелочным элементом — цезием [5—7], а также литературные данные [1], указывающие на преимущественную экскрецию рубидия с мочой.

На протяжении всего опыта (за исключением первого дня) рубидий, как мы указали выше, экскретировался с мочой независимо от весовой дозы в 4—10 раз больше, чем с калом. Тотальная экскреция с мочой и калом за 8 дней опыта в среднем составила: при 0,075 *мг* 32,8%, при 10 *мг* 42,3%.

Данные табл. 6 свидетельствуют об очень хорошем балансе активности: 100,2% при дозе 0,075 *мг* и 91,3% при дозе 10 *мг* рубидия.

Таблица 7

Содержание рубидия в органах крысы после перорального введения 0,075 и 30 *мг* препарата, % от введенного количества

Органы	Средний вес животного				
	120,0±3,25 (3)	138,0±9,76 (3)	137,0±1,63 (3)	154,3±14,8 (3)	184,6±8,55 (5)
	через 6 *ч*	через 2 дня	через 4 дня		через 8 дней
	0,075 *мг*	0,075 *мг*	0,075 *мг*	30 *мг*	0,075 *мг*
Печень	12,5±0,407	8,46±0,614	7,60±0,435	6,62±0,195	6,41±0,516
Почки	1,39±0,483	1,19±0,073	1,02±0,048	0,889±0,073	0,709±0,035
Селезенка	1,17±0,395	0,546±0,095	0,574±0,099	0,785±0,183	0,834±0,128
Легкие	1,07±0,107	0,632±0,022	0,568±0,025	0,466±0,026	0,394±0,087
Мышцы	55,60±2,94	67,6±2,50	51,90±2,12	51,30±2,48	41,30±2,42
Бедро	0,455±0,018	0,314±0,022	0,240±0,015	0,264±0,046	0,196±0,003
Скелет	9,14±0,358	6,34±0,431	4,80±0,285	5,29±0,736	3,92±0,069
Кровь	2,00±0,065	3,89±0,209	3,70±0,132	3,29±0,101	2,43±0,267

Примечание. В скобках указано количество животных.

Пероральное введение

Результаты опыта по распределению рубидия при пероральном введении 0,075 и 30 *мг* приведены в табл. 7 и 8. Из табл. 7 видно, что через 6 *ч* излучатель откладывается в основном в мышцах (55,6%), печени (12,5%) и скелете (9,1%). Это свидетельствует о высокой и быстрой

Таблица 8

Концентрация рубидия в органах крысы после перорального введения 0,075 и 30 *мг* препарата, % на грамм сырого веса

Органы	Через 6 *ч*	Через 2 дня	Через 4 дня		Через 8 дней
	0,075 *мг*	0,075 *мг*	0,075 *мг*	30 *мг*	0,075 *мг*
Печень	2,78	0,974	1,08	0,871	0,701
Почки	1,62	0,946	0,757	0,678	0,468
Селезенка	2,44	1,18	0,978	0,777	0,595
Легкие	1,32	0,820	0,632	0,547	0,388
Мышцы	1,03	1,10	0,842	0,746	0,496
Бедро	1,14	0,790	0,567	0,570	0,378
Кровь	0,222	0,371	0,361	0,289	0,186
Лимфатический узел кишечника	1,54	0,859	0,614	0,510	0,377
Лимфатический шейный узел	1,63	0,901	0,738	0,610	0,403

резорбции его из желудочно-кишечного тракта. Через 4 дня после 0,075 и 30 *мг* не наблюдается различий в отложении рубидия в мышцах (51,9 и 51,3%), печени (7,6 и 6,62%), скелете (4,8 и 5,29%), крови (3,70 и 3,29) и других органах; очевидно, весовая доза не влияет на величину резорбции рубидия из желудочно-кишечного тракта.

Результаты обменного опыта, проведенного на двух крысах, сведены в табл. 9, 10.

Таблица 9

Выделение рубидия при пероральном введении 0,075 *мг* препарата, % от введенного количества

День опыта	5-я крыса		6-я крыса		Средние данные	
	кал	моча	кал	моча	кал	моча
1-й	0,199	0,094	0,195	0,104	0,197	0,099
2-й	1,30	1,26	0,73	3,23	1,015	2,245
3-й	1,84	1,07	0,662	3,11	1,251	2,09
4-й	1,11	1,20	0,648	2,07	0,879	1,635
5-й	0,50	1,15	0,60	1,72	0,55	1,435
6-й	0,606	1,20	0,664	1,63	0,635	1,415
7-й	0,476	1,26	0,444	2,41	0,460	1,835
8-й	0,364	1,22	0,206	2,20	0,285	1,71
Итого	6,395	8,454	4,149	16,474	5,272	12,464
Промывка обменных клеток		2,69		2,17		2,43
Пищевые отбросы	15,9		8,6		12,25	
Всего выделено	22,295	11,144	12,749	18,644	17,522	14,894

При пероральном введении рубидий по-прежнему на протяжении всего опыта преимущественно выделяется с мочой. Без учета активности, найденной в промывках обменных клеток и пищевых отбросах

Таблица 10

Баланс активности, найденный при пероральном введении 0,075 *мг* препарата

Органы, экскреты, отбросы	5-я крыса	6-я крыса	Средние данные
Моча	8,454	16,174	12,464
Кал	6,395	4,149	5,272
Промывка	2,69	2,17	2,43
Отходы	15,9	8,6	12,25
Печень	5,22	5,52	5,37
Почки	0,805	0,934	0,869
Селезенка	0,262	0,408	0,335
Легкие	0,407	0,495	0,456
Скелет	3,82	3,86	3,84
Мышцы	52,6	38,6	45,6
Всего	96,553	81,21	88,886

за 8 дней опыта, экскретируется в среднем 12,5% с мочой и 5,3% с калом. Низкая экскреция рубидия с калом в течение первых 3 дней, меньше 3%, свидетельствует о высокой резорбции его (с мочой и калом за 8 дней опыта в среднем выделилось 32,4%).

Баланс активности, найденный в экскретах и основных органах крысы (см. табл. 10) составляет 81,2—96,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы установлено, что независимо от способа введения и весовой дозы рубидий распределяется по органам и тканям животного сравнительно равномерно. При этом первоначально отчетливо большие концентрации его наблюдаются в почках, сердце, щитовидной железе, подчелюстной слюнной железе, в тонком и толстом кишечнике, в остальных органах концентрация рубидия оказалась несколько ниже. Самая низкая концентрация рубидия была обнаружена в крови и головном мозгу. Во времени, вследствие довольно быстрого выведения рубидия из одних органов и накопления в других, концентрация рубидия в органах становится примерно одинаковой. Независимо от способа введения и весовой дозы рубидий экскретируется преимущественно с мочой. Наибольшие количества его содержатся в мышцах, печени, почках, коже и скелете. При пероральном введении рубидий откладывается в органах в достаточно больших количествах, распределяется, как и при внутривенном введении, сравнительно равномерно и экскретируется преимущественно с мочой.

Естественно, представляется интересным провести сравнение характера распределения рубидия при внутривенном и пероральном введениях (рис. 1, 2).

Рассмотрение рис. 1 показывает, что содержание рубидия в мышцах, печени, крови, почках и селезенке при внутривенном и пероральном введении оказывается практически одинаковым, как через 6 *ч*, так и на протяжении всего опыта. Этот факт весьма убедительно свидетельствует о 100%-ной резорбции его из желудочно-кишечного тракта.

Ввиду того, что величина отложения рубидия в органах при пероральном введении 0,075 и 10 *мг* оказалась одинаковой, необходимо прийти к выводу, что величина резорбции рубидия из желудочно-кишечного тракта, так же как и характер его распределения по органам (см. табл. 3, 4, 7) не зависит от весовой дозы в пределах 0,075—30 *мг*. Дополнительным подтверждением 100%-ной резорбции рубидия из желудочно-кишечного тракта являются результаты обменных опытов (см. рис. 2 и табл. 5, 9).

Действительно, величина экскреции рубидия с мочой и калом (см. рис. 2) после перорального и внутривенного введения на протяжении 8-дневного опыта оказывается, практически, одинаковой. При этом в обоих случаях рубидий в отчетливо больших количествах экскретируется с мочой.

Интересно отметить, что тотальное выделение рубидия за 8 дней

опыта после перорального (32,4%) и внутривенного введения (32,8%) в количестве 75 γ оказалось практически одинаковым, что также может являться косвенным подтверждением 100%-ной резорбции рубидия из кишечника.

Настоящие опыты показывают, что сколько-нибудь существенных различий в распределении «весомых» и «невесомых» количеств рубидия не наблюдается (см. табл. 3, 4, 5, 6, 7), за исключением, может быть,

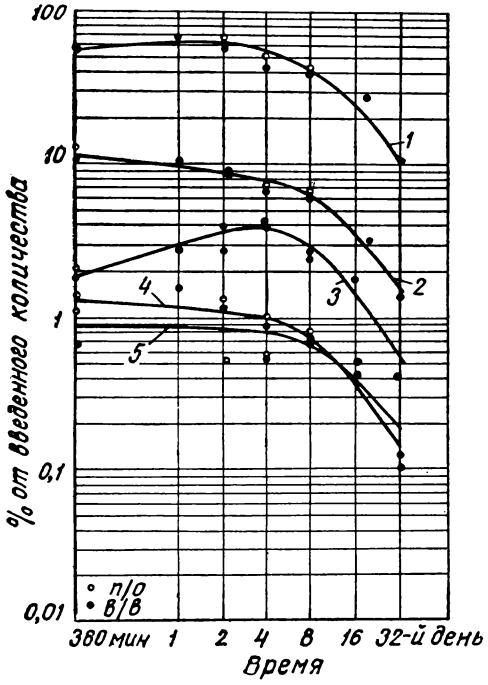


Рис. 1. Сравнительные данные о величине отложения рубидия в органах и тканях крысы после внутривенного и перорального введения 0,075 *мг*.

1 — мышцы; *2* — печень; *3* — кровь; *4* — почки; *5* — селезенка.

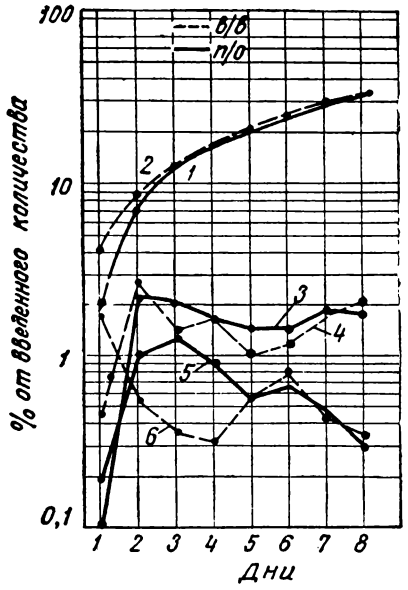


Рис. 2. Сравнительное выделение рубидия с мочой и калом после внутривенного введения и перорального введения 0,075 *мг*.

1, 3, 5 — выделение с мочой; *2, 4, 6* — выделение с калом.

несколько бо́льшей экскреции весомых количеств рубидия (42,3%) с мочой и калом по сравнению с невесомыми (32,8%). В соответствии с этим в мышцах (33—40,8%) обменных крыс, получивших весомые количества рубидия, содержалось его отчетливо меньше по сравнению с контрольными (42,6—44,8%), получившими невесомые количества (см. табл. 6).

Опыты по распределению рубидия представляют существенный интерес при сравнительной оценке характера распределения отдельных щелочных элементов. Ввиду ограниченности сведений в настоящее время не представляется возможным дать детальную сравнительную оценку характера распределения и выделения всех элементов: калия, рубидия, цезия и франция. Мы располагаем достаточными экспериментальными данными лишь по распределению рубидия и цезия и ограниченными сведениями о поведении радиокалия.

Сравнительные данные о поведении рубидия, цезия и калия приведены в табл. 11 и на рис. 3, 4, 5 и 6.

Содержание калия-42, рубидия-86 и цезия-137 в основных органах крысы в разные

Органы	Внутривенное введение							
	5 *мин*			1 *ч*			6 *ч*	
	K-42	Rb-86	Cs-137	K-42	Rb-86	Cs-137	K-42	Rb-86
Печень	8,6	9,36	5,5	12,7	9,73	7,93	5,9	10,8
Почки	5,9	7,17	9,2	0,69	2,52	4,00	0,7	1,41
Селезенка . .	—	—	—	—	0,54	0,71	—	0,69
Легкие . . .	2,0	1,92	1,15	—	1,36	1,06	—	0,74
Мышцы . . .	—	46,0	17,9	29,5	57,8	21,6	57,4	56,1
Скелет	—	5,71	5,4	—	6,68	3,58	—	6,75
Кровь	2,8	1,66	4,25	0,65	2,00	1,71	1,2	1,98
Кожа	—	—	—	6,7	9,07	7,68	—	6,78
Сердце	2,7	1,94	1,48	0,83	0,66	1,56	—	—

Примечание. Материалы по распределению калия взяты из работ [9, 10], по

Наиболее полными материалами мы располагаем по распределению рубидия и цезия, поэтому сравнительное рассмотрение обмена щелочных металлов и начнем с этих элементов. Из рис. 3 и 4 видно, что несмотря на однотипный характер распределения рубидия и цезия, наблюдаются довольно отчетливые различия в динамике накопления и величине отложения их в отдельных органах. Например, рубидий гораздо быстрее проникает в мышцу, чем цезий. Уже через 10 *мин* после введения в мышцах бедра его содержится около 50%, в то время как цезия всего лишь 18,5%. В дальнейшем различия в величине отложения рубидия и цезия стираются и полностью исчезают с 4-го дня. При этом максимальное содержание рубидия в мышцах (66%) достигается значительно раньше (к 1-му дню), чем цезия (52% к 1-му дню), но в отличие от рубидия цезий выделяется из мышц бедра несколько медленнее. В настоящее время трудно сказать, объясняются ли эти различия основными химическими свойствами данных элементов или же физиологическими особенностями подопытных животных (возрастные, сезонные и диэтические факторы).

Оба элемента удивительно быстро покидают кровяное русло, в результате чего уже через 5 *мин* после введения в крови обнаруживается 4,0% цезия-137 и 1,6% рубидия-86. Возможно, что несколько большее содержание цезия в это время в крови объясняется более медленным транскапиллярным переходом атомов цезия, что и понятно ввиду большего размера их радиуса.

Кроме этого, наблюдаются весьма существенные различия в динамике накопления и выведения этих радиоэлементов из крови. В случае цезия максимальное содержание изотопа в крови наблюдается через 5 *мин* после введения, в то время как в случае рубидия в это время оно оказывается минимальным и достигает максимума на 4-й день. В этот срок в крови содержится рубидия 4,0%, а цезия 0,8%, т. е. примерно в 5 раз меньше. Так как оба радиоэлемента обладают особым сродством избирательно откладываться в эритроцитах крови, этот результат нельзя иначе толковать, как следствие бо́льшей способности эритроцитов связывать рубидий. О вероятности такого предположения говорят опыты in vitro, которые показывают, что в эритроцитах человека цезий

Таблица 11

сроки после внутривенного и перорального введения, % от введенного количества

	Пероральное введение							
	1 *ч*		6 *ч*		2 дня		4 дня	
Cs-137	K-42	Cs-137	Rb-86	Cs-137	Rb-86	Cs-137	Rb-86	Cs-137
8,0	14,7	3,49	12,5	11,8	8,46	3,52	7,60	2,27
2,31	1,36	2,99	1,39	2,9	1,19	0,89	1,02	0,63
0,44	—	0,34	1,17	1,5	0,55	0,4	0,57	0,40
0,84	—	0,38	1,07	1,07	0,63	0,38	0,57	0,26
26,2	22,4	5,74	55,6	20,8	67,6	48,2	51,9	52,7
4,22	—	2,59	9,14	5,39	6,34	3,05	4,8	2,38
1,4	0,8	0,81	2,00	1,3	3,83	1,21	3,7	0.86
6,7	6,0	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—

распределению цезия из [6, 7].

ведет себя подобно рубидию, но накапливается с меньшей скоростью [11]. Каких-либо существенных различий в динамике накопления рубидия и цезия в скелете, печени и почках и выведении их отметить не удается, за исключением отчетливо бóльшего содержания рубидия в печени и скелете и меньшего в почках и несколько более быстрого выведения цезия из указанных органов и сердца.

Большое содержание цезия, по сравнению с рубидием, в почках в ранние сроки опыта хорошо коррелирует с более высоким содержанием цезия в крови в течение первых минут опыта, более медленным накоплением и меньшим максимальным содержанием в мышцах (52% цезия-137 и 67% рубидия-86). В соответствии с этим, как показывают данные табл. 12, наблюдается значительно бóльшая экскреция цезия с мочой и калом на протяжении 8-дневного опыта.

Любопытным оказывается поведение рубидия и цезия в селезенке, семенниках и головном мозгу (см. рис. 4, 5). В отличие от ряда других органов происходит не понижение, а накопление этих радиоактивных элементов в течение первых 4-х дней. Например, максимальное содержание рубидия в семенниках достигается на 1-й (1,6%), а цезия на 4-й день опыта (0,85%), в головном мозгу — на 2-й и 4-й, соответственно. В селезенке, наоборот, максимальное содержание цезия достигается к 6 *ч* (0,8%), а рубидия (1,45%) — через день после введения. При этом во всех случаях содержание рубидия в указанных органах более высокое по сравнению с цезием, что и неудивительно ввиду более интенсивного выделения цезия из организма животного (табл. 12).

Прежде чем приступить к объяснению возможных причин, ответственных за различие в распределении рубидия и цезия, сравним особенности поведения калия-42, рубидия-86 и цезия-137 в основных органах при пероральном и внутривенном введении (см. табл. 11 и рис. 6). Как видно из данных, поведение этих радиоэлементов в обоих случаях в основном одинаковое. Вместе с тем нельзя не отметить и некоторые различия в распределении, состоящие в бóльшем отложении цезия в почках по сравнению с рубидием и калием, и более медленном накоплении его в мышцах при внутривенном введении вещества. После перорального введения цезий, по-видимому, несколько медленнее всасыва-

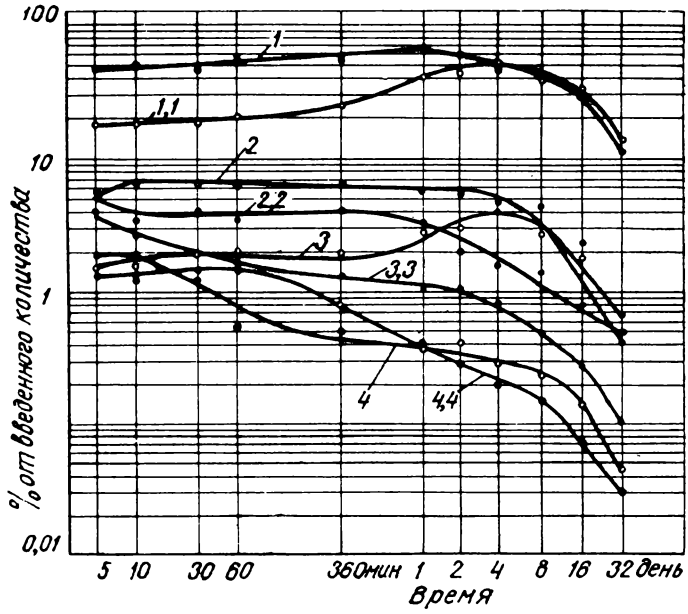


Рис. 3. Сравнительные данные о содержании рубидия (1; 2; 3; 4) и цезия (1,1; 2,2; 3,3; 4,4) в органах крысы в разные сроки после внутривенного введения.

1; 1,1 — мышцы; *2; 2,2* — скелет; *3; 3,3* — кровь; *4; 4,4* — сердце.

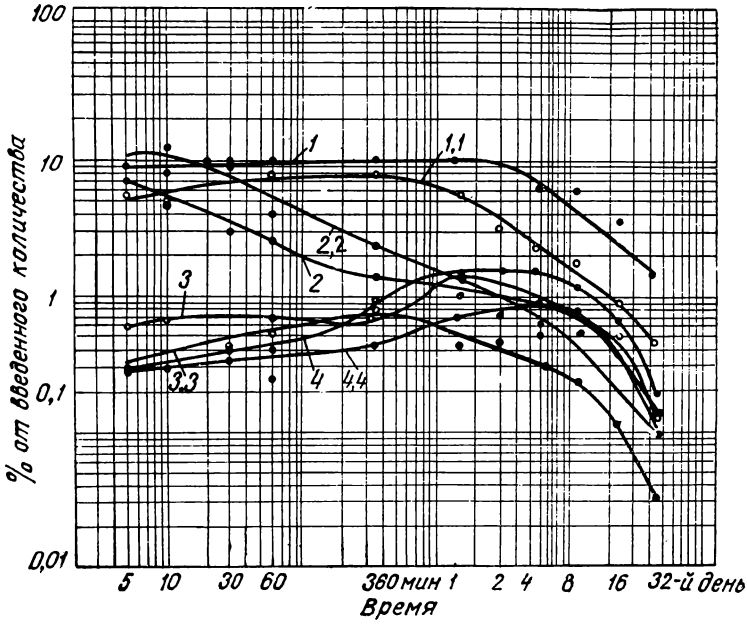


Рис. 4. Сравнительные данные о содержании рубидия и цезия в органах крысы в разные сроки после внутривенного введения.

1; 1,1 — печень; *2; 2,2* — почки; *3; 3,3* — селезенка; *4; 4,4* — семенники.

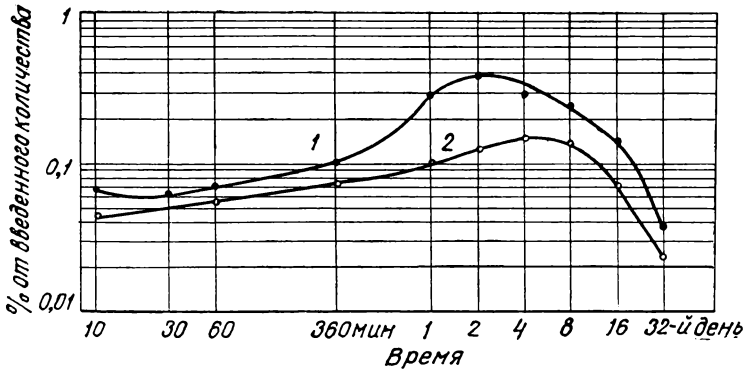


Рис. 5. Сравнительные данные по изменению концентрации рубидия (*1*) и цезия (*2*) в головном мозгу крыс в разные сроки после внутривенного введения.

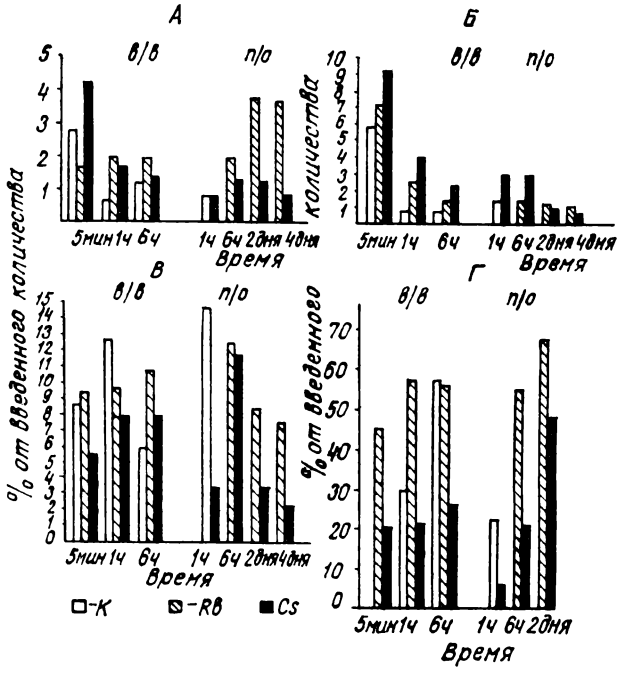


Рис. 6. Сравнительное содержание калия, рубидия и цезия в основных органах крысы в разные сроки после внутривенного и перорального введения в крови (*А*), почках (*Б*), печени (*В*) и мышцах (*Г*).

Таблица 12

Сравнительные данные о величине экскреции рубидия и цезия с мочой и калом после внутривенного введения, %

Дни опыта	Моча		Кал	
	Rb	Cs	Rb	Cs
1-й	0,46	6,8	1,75	2,5
2-й	2,27	7,3	0,54	2,1
3-й	1,42	4,1	0,35	1,4
4-й	1,61	5,9	0,31	0,9
5-й	0,99	2,2	0,56	1,3
6-й	1,16	2,1	0,76	1,6
7-й	1,68	2,0	0,44	0,9
8-й	2,00	1,5	0,32	0,8
Промывка клеток	1,86	4,7	—	—
Пищевые отбросы	14,25	—	—	—
Итого	27,72	36,6	5,05	11,5

ется из желудочно-кишечного тракта по сравнению с калием (см. табл. 11), так как через час после введения в основных органах (мышцах и печени) цезия содержалось в 4 раза меньше, чем калия. Как и при внутривенном, после перорального введения цезий накапливается в мышцах с меньшей скоростью. К сожалению, отсутствие систематических данных по распределению калия не позволяет провести более детальное сравнение поведения этих элементов.

Что касается причин отмеченных выше различий в распределении этих радиоэлементов, то в настоящее время пока можно высказать лишь предварительные суждения.

Калий и рубидий несколько быстрее резорбируются и интенсивнее накапливаются в мышцах, чем цезий; рубидий быстрее удаляется из крови и накапливается в головном мозгу и семенниках. Можно предположить, что эти различия объясняются бóльшим атомным весом цезия.

К такому же выводу приходят Лоу и Берч [11] на основании опытов по сравнительному распределению калия, рубидия и цезия в крови, плазме и эритроцитах in vitro.

Интересным наблюдением при сравнительном рассмотрении поведения рубидия и цезия в органах крысы явилось заметно бóльшее отложение цезия в почках и значительно бóльшая экскреция его с мочой на протяжении опыта. Разумеется, требуются дополнительные эксперименты с указанными катионами, для того чтобы уточнить роль и значение физико-химических свойств данных элементов и не учитываемых физиологических факторов в этих различиях. Возможно, что в основе более быстрой экскреции цезия из организма лежит бóльшая активность его как щелочного металла по сравнению с рубидием.

Если высказанные предположения о роли и значении размеров атомов и химической активности соответствующих катионов, требующие, несомненно, экспериментального подтверждения, правильны, тогда надо признать, что в одних физиологических процессах (скорость удаления из крови, скорость накопления в органах) большее значение имеет размер атомов элементов, в других (скорость выделения из организма), наоборот, первичная химическая активность выступает на первый план.

Авторы отдают себе отчет в том, что в физиологическом отношении калий, рубидий и цезий не являются равноценными и, надо полагать, цезий в меньшей мере, чем рубидий, может замещать калий в животном организме, что также несомненно может оказывать определенное влияние на скорость накопления и темпы выведения цезия из организма. В связи с этим интересно отметить наблюдение Лоу и Берч [11], проведенное на нервно-мышечном препарате, свидетельствующее о том, что цезий не может являться полноценным заменителем калия. Исследователи показали, что при дефиците калия рубидий и цезий в больших количествах проникали в мышцы; рубидий полностью предот-

вращал недостаток калия, в то время как цезий этими свойствами не обладает.

В заключение следует подчеркнуть, что рубидий-86 является удобным изотопом для проведения различных физиологических экспериментов с целью выяснения особенностей обмена калия в животном организме, так как поведение его идентично калию, но в отличие от него рубидий обладает значительно большим периодом полураспада ($T_{1/2}$-19,5 дней против 12,4 *ч*) и достаточно жесткой энергией β-частиц.

ВЫВОДЫ

1. Независимо от весовой дозы и способа введения рубидий-86 сравнительно равномерно распределяется по органам и тканям животного. Наибольшая концентрация его в ранние сроки опыта наблюдается в почках (3,37%), сердце (3,15%), щитовидной железе (2,98%), подчелюстной слюнной железе, тонком кишечнике (по 2,54%), наименьшая — в крови (0,16%) и головном мозгу (0,04%); остальные органы занимают промежуточное положение. В дальнейшем вследствие накопления рубидия в одних органах (головной мозг, семенники, селезенка, кровь, мышцы, костный мозг) и выделения его из других (почки, сердце, желудок, тонкий и толстый кишечник, слюнные железы, легкие, надпочечники, щитовидная железа) концентрация в различных органах уже к 2—4-му дню становится примерно одинаковой.

2. При внутривенном введении рубидий быстро удаляется из кровяного русла: через 5 *мин* его остается всего 1,66%. В дальнейшем, однако, вплоть до 4-го дня наблюдается постепенное увеличение его содержания до 4,16%. Циркулирующий в крови рубидий содержится почти исключительно в форменных элементах крови (в 5—10 раз выше, чем в плазме).

3. Наибольшие количества рубидия откладываются в мышцах (до 67,6%), печени (до 10,8%), почках (до 7,17%), коже (до 9,6%) и скелете (до 7,0%).

4. При внутривенном введении (0,075 *мг*) рубидий выделяется преимущественно с мочой. Тотальное выделение с мочой и калом составило в среднем 32,8%, из них, по-видимому, только 5—6% с калом.

5. С увеличением весовой дозы от 0,075 до 10 и 30 *мг* не наблюдается существенных различий в распределении рубидия, за исключением, может быть, несколько меньшего отложения в печени, почках и крови в первые минуты опыта и некоторого увеличения экскреции рубидия с мочой. За 8 дней опыта тотальное выделение рубидия, введенного в количестве 10 *мг*, составило в среднем 42,3%, из них с калом, по-видимому, только 6—7%.

6. При пероральном введении рубидий резорбируется полностью (100%) в течение первых часов опыта независимо от весовой дозы. Характер распределения рубидия при пероральном введении такой же, как при внутривенном.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. S. Freedberg, H. B. Pinto a. A. Lipser. Distribution of administered Rb^{86} carbonate in mouse, guinea pig, dog and man.— Fed. Proc., 1952, **11**, 49.
2. M. Perey, A. Chevallier et C. Lausecker. Sur la fixation comparée de l'actinium K, du cesium-134 et du rubidium-86 dans les sarcomes et les granulomes experimentaux chez le rat. — Compt. rend. soc. Biol., 1952, **146**, 1141.
3. А. О. Войнар. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека, М., «Сов. наука», 1953.

4. G. Bertrand, D. Bertrand. Sur la repartition du rubidium du sang entre le plasma et les globules.— Compt. rend. Acad. Sci., **232** (2) 131, 1951 (Paris).
5. Ю. И. Москалев. Влияние облучения рентгеновыми лучами на распределение цезия-137.— Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1961, стр. 135.
6. Ю. И. Москалев. Распределение цезия-137 в организме животного.— Там же, стр. 5.
7. Ю. И. Москалев. Влияние изотопного носителя на распределение цезия-137.— Там же, стр. 141.
8. M. Joseph, W. E. Cohn a. D. M. Greenberg. Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. II. Absorption, Distribution and excretion of potassium.— J. Biol. Chem., 1939, **128**, 673.
9. I. L. D'Silva a. M. W. Neil. The Fate of Radioactive Potassium chloride Administered Intraperitoneally or Intravenously to Rats.— Biochem. J., 1951, **49**, 222
10. T. R. Noonan, W. O. Fenn a. L. Haege. The distribution of injected radioactive potassium in rat.— Am. J. Phys. 1941, **132**, 474.
11. W. D. Lowe a. G. E. Burch. A Comparison of Potassium^{42}, Rubidium^{86} and Cesium^{134} as Tracers of Potassium in the study of Cation Metabolism of Human Erythrocytes in vitro.— J. Lab. a. Clin Med., 1953, **41**, 351.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Е. А. ТИМОФЕЕВА-РЕСОВСКАЯ,
Ю. И. МОСКАЛЕВ, Г. И. БОРН

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИНИЯ-228 ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

Несмотря на выдающееся значение опытов по распределению и выделению инкорпорированных радиоактивных веществ, при современном бурном развитии атомной техники и промышленности наши знания в этой области все еще недостаточны. С одной стороны, с некоторыми элементами, в том числе имеющими существенное практическое значение, вообще не проводилось никаких опытов, с другой стороны, данные разных авторов подчас оказываются несравнимыми в связи с тем, что их опыты велись на разных объектах с применением разных способов инкорпорации (интрамускулярно, интраперитонеально, интравенозно и т. д.) и различной методики постановки экспериментов и обработки получаемых данных. Актиний, распределению и выделению которого посвящена данная работа, относится к числу наименее исследованных в этом отношении элементов. Так, например, Гамильтон [1], работавший с рядом тяжелых элементов, приводит по актинию только некоторые отрывочные данные, по-видимому, основанные на опытах по подкожному и интраперитонеальному введению, тогда как интравенозное введение является более простым методом, при котором резорбция исключается.

Целью нашей работы было изучение судьбы невесомого количества актиния в организме при интравенозной инкорпорации крысам. Наряду с этим мы пытались пролить свет на не вполне ясные до сих пор вопросы о сравнимости результатов, полученных на разных животных и при разных способах введения изотопа. С этой целью были проведены опыты с подкожным и внутривенным введением изотопа мышам и крысам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В опытах был применен изотоп актиния (актиний-228) MsThII, период полураспада которого 6,13 *ч*. Для биологических опытов это время довольно коротко, но изотоп обладает легкоизмеримым β-излучением,

что является большим преимуществом, кроме того, он несравненно более доступен, чем описанные в последнее время искусственные изотопы актиния.

Методика приготовления Актиния-228

Была взята смесь мезотория с радием и несколькими миллиграммами бария, которая многократно перекристаллизовывалась в виде хлорида для отделения RaTh. Сначала препарат, содержащий также RaD, был перекристаллизован, а фильтрат переработан для отделения RaD; после этого он был несколько раз переосажден в виде хлорида и таким образом освобожден от основного количества RaTh. Затем были проделаны осаждения железа аммиаком для отделения последних остатков RaTh. Между осаждениями железа делались промежутки в несколько дней, для того чтобы за это время могло постепенно выделиться заметное количество тория-X. Несмотря на это, осадки железа содержали наряду с MsThII значительное количество тория-B. Не прибегая к электролитической очистке, мы получили чистые препараты MsThII следующим образом: в растворе RaMsTh, свободном от RaTh, но еще содержащем торий-X, был осажден 1 *мг* железа свободным от CO_2 аммиаком. Осадок железа был растворен в двух каплях разбавленной соляной кислоты, и прибавлением аммиака pH было доведено до 5. Затем в этом растворе было осаждено H_2S 1 *мг* Cu (соблюдение значения pH очень важно, так как малейшее количество кислоты достаточно, чтобы сделать осаждение тория-B с Cu неполным), отфильтровано, фильтрат для отгонки H_2S и аммиака осторожно выпарен и с постепенным прибавлением соляной кислоты pH доведено до 2,5. Этот раствор содержал около 100 *мккюри* MsThII и 1 *мг* железа. Так как животным инкорпорировали по 5 *мккюри* MsThII, то они получали только 0,05 *мг* железа. Это количество не могло повлиять на результаты опытов. Радиоактивное загрязнение препарата, как показали кривые распада, было меньше 0,01%.

Для опыта были взяты белые крысы и мыши: самки и самцы в возрасте около 2 месяцев. Средний вес крыс 140,8±1,7, мышей 27,8±0,3 *г*. Внутривенное введение производили путем инъекции изотопа в хвостовую вену. Количество вводимого раствора: для мышей 0,1—0,2, для крыс 0,3—0,6 *мл*. Всего в опыте было использовано 24 животных.

Крыс забивали через 1, 6 и 24 *ч* после инъекции; мышей — в те же сроки и через 15 *мин*. Ввиду короткого периода полураспада изотопа актиния (6, 13 *ч*) более поздние сроки не были изучены. Тотчас же после умерщвления животных вскрывали и из органов готовили пробы для измерения содержания активности. Малые органы брали целиком, из более крупных готовили навески весом около 100 *мг*. Пробы тщательно гомогенизировали, равномерно наносили на алюминиевые тарелочки и взвешивали во влажном состоянии. После кратковременного подсушивания активность взятых проб измерялась на счетчиках Гейгер-Мюллера, ошибка подсчетов не превышала 3%. Для того чтобы можно было сравнивать данные, полученные в разных опытах и подсчитанные на разных счетчиках, вводили поправку на эффективность счетчика. Содержание активности определяли в 1 *г* веса ткани и выражали в процентах от всей введенной активности. При этом вносили поправку на радиоактивный распад актиния. Активность вводимого раствора определяли измерением аликвотной части его.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТА

Все основные данные по распределению актиния представлены в виде таблиц и рисунков. В табл. 1 и 2 дана активность органов у крыс и мышей (в процентах от введенной активности). Каждая цифра представляет среднюю величину, полученную на 3 животных. Органы

Таблица 1

Концентрация актиния в органах крысы через 1, 6 и 24 *ч* после внутривенного введения, % от введенного количества

Органы	1 *ч*	6 *ч*	24 *ч*
Печень	9,8	10,3	10,5
Почки	1,7	1,95	1,7
Легкие	0,75	0,52	0,37
Селезенка	1,4	0,7	1,8
Костный мозг	0,59	0,95	1,66
Кости	0,85	3,7	4,05
Слюнные железы	0,25	0,24	0,27
Гонады	0,57	0,13	0,39
Лимфатические узлы	0,36	0,31	0,25
Надпочечники	1,4	1,7	2,9
Слизистая кишечника	0,23	0,32	0,22
Кровь	1,0	0,49	0,15
Щитовидная железа	0,74	0,8	1,05

Таблица 2

Концентрация актиния в органах мыши через 15 *мин*, 1, 6 и 24 *ч* после внутривенной инъекции, % от введенного количества

Органы	15 *мин*	1 *ч*	6 *ч*	24 *ч*
Печень	8,4	10,2	16,0	22,7
Почки	5,87	5,4	1,54	1,53
Легкие	5,54	3,2	1,9	1,4
Селезенка	2,76	5,1	10,2	12,8
Костный мозг	6,15	6,1	8,5	11,6
Кости	1,08	1,0	1,6	2,6
Слюнные железы	1,3	1,2	0,5	0,4
Гонады	0,83	1,8	2,2	2,0
Лимфатические узлы	2,05	1,5	1,4	1,3
Слизистая кишечника	1,33	1,2	0,53	0,7
Кровь	20,9	20,8	2,8	0,14
Надпочечники	6,13	6,7	7,0	11,9
Кал	0,32	2,76	1,55	1,77
Мозг	0,57	0,39	0,11	0,14
Мышцы	0,31	0,31	0,21	0,09

сильно отличаются друг от друга как по абсолютному количеству активности, так и по дальнейшей судьбе последней. В некоторых органах количество активности во времени явно уменьшается, в то время как в других увеличивается или остается приблизительно постоянным. Для наглядности см. рис. 1 и 2.

Из рисунков видно, что активность каждого органа выражена в процентах от таковой через 1 *ч* после инъекции. При таком способе изображения все кривые пересекаются в одной общей точке и поэтому особенно легко сравнимы. Интересно, что судьба инкорпорированной активности в большинстве органов качественно тождественна у крыс и у мышей. У тех и у других, например, наблюдается явное повышение относительного содержания актиния в костях, костном мозгу и надпочечниках и явное уменьшение в крови, легких, лимфатических узлах. Существенно отличным является поведение актиния в печени: у мышей его концентрация быстро растет, в то время как у крыс остается примерно на том же уровне. В остальных органах концентрация его примерно на одном и том же уровне или испытывает колебания, которые могут быть отнесены за счет случайной неточности некоторых измерений.

Если изменения относительной концентрации в органах дает у крыс и мышей довольно сходную картину, абсолютная величина активности отличается очень сильно. У мышей во всех органах концентрация активности значительно выше, чем у крыс, например в крови — в 20 раз выше, чем у крыс. Подробнее мы остановимся на этом факте ниже.

Относительное содержание активности в органах заметно варьирует у крыс и мышей. Особенно наглядно это видно на рис. 3, где активность выражена в процентах от суммы активности, найденной во всех сравниваемых органах (взятой за 100%). На всех кривых принят один и тот же порядок их. За основу взята активность органов крысы через 1 *ч* после инъекции. Органы расположены по убывающей степени активности. Существенным является то, что вначале у мышей активность печени

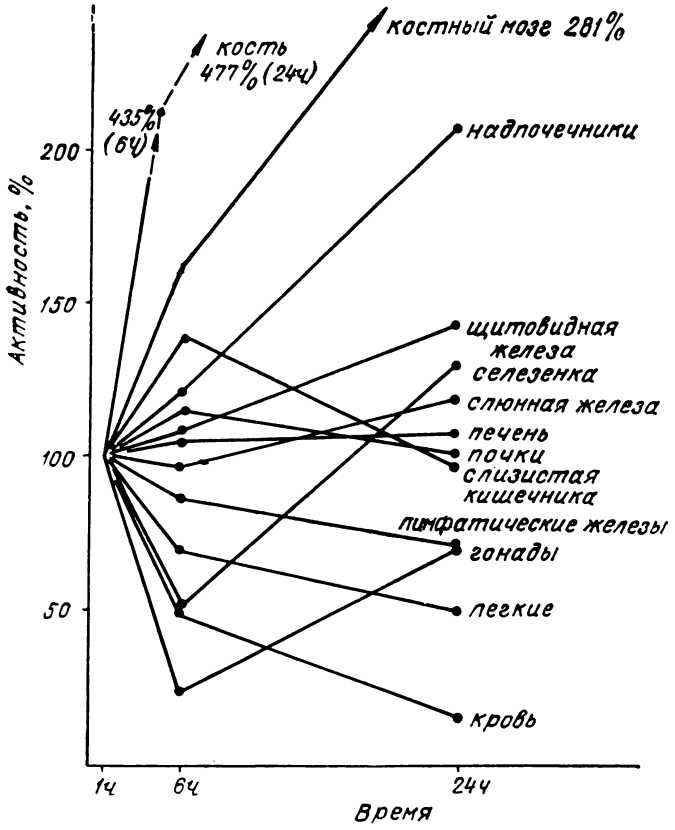


Рис. 1. Изменение относительного содержания актиния в органах крысы во времени после внутривенного введения.

оказывается значительно меньше, а крови наоборот выше, чем у крыс; с течением времени эта разница постепенно сглаживается. Кроме того, у крыс со временем увеличивается относительное содержание активности в костях, а у мышей в селезенке и надпочечниках. Среди мышей одна оказалась беременной. При вскрытии ее через 24 *ч* после инъекции актиния были приготовлены пробы из плаценты и эмбриона. В пробе эмбриона оказалось совершенно незначительное количество активности, в плаценте же очень много. Зато в костях и печени этой мыши активности было значительно меньше, чем у двух других мышей, умерщвленных в то же время. То же самое указывается и для фосфора [2].

При подкожном введении изотопа животных умерщвляли через 24 *ч*. Распределение актиния (табл. 3) существенно отличается от такового при внутривенном введении. В большинстве органов актиния обнаруже-

но не было, в тех же органах, в которых изотоп был обнаружен, содержание активности оказалось значительно меньше, чем при интравенозной инъекции. В табл. 4 содержание актиния в органах выражено в процентах от суммы активности трех органов, в которых был обнаружен изотоп при подкожном введении. Результаты получились такие же, как и

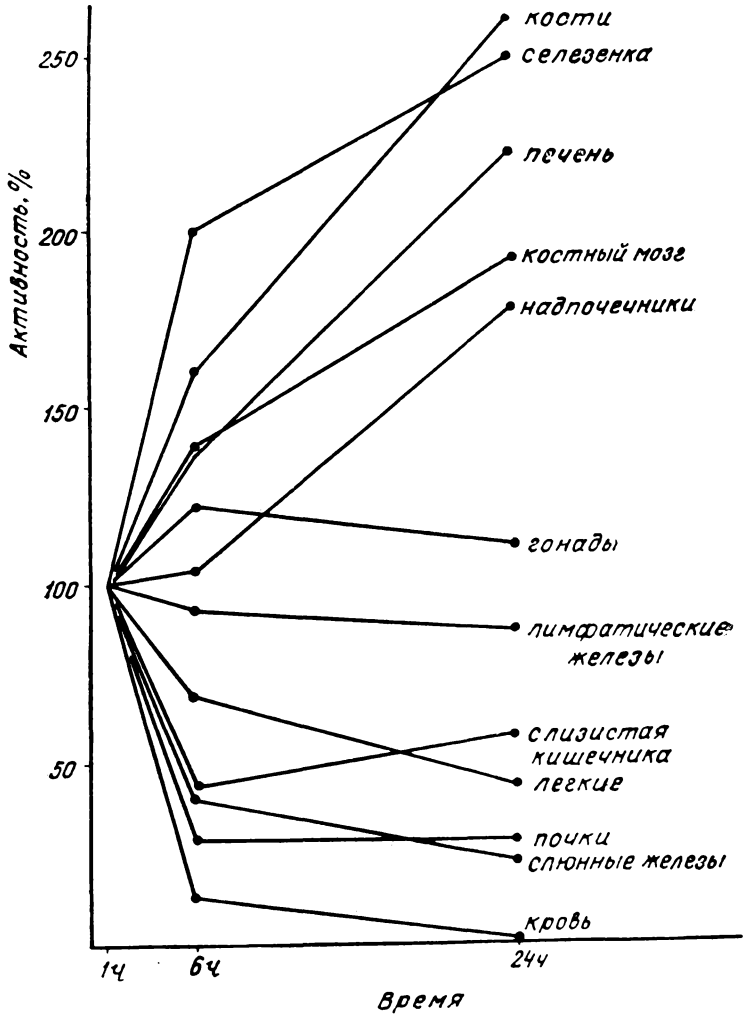


Рис. 2. Изменение относительного содержания актиния в разных органах мыши во времени.

для других тяжелых металлов (свинца, тория и плутония) — в костях при подкожном введении относительное содержание активности значительно больше, а в печени меньше, чем при внутривенном.

Относительная активность печени, почек и костей через 24 *ч* после подкожной и внутривенной инъекции (от суммы активности сравниваемых органов) следующая:

Органы	Подкожно	Внутривенно
Печень . . .	41	65
Почки . . .	16	10
Кости . . .	43	25

Сравнение концентраций активности в органах крыс и мышей показывает довольно большое сходство в распределении актиния в организме этих животных. Однако, несмотря на близость эти видов животных в зоологической системе, мы сталкиваемся с некоторыми вполне определенными различиями. Что касается значительно большей абсолютной активности актиния в органах у мышей по сравнению с крысами, то таковая проще всего объясняется разными размерами животных.

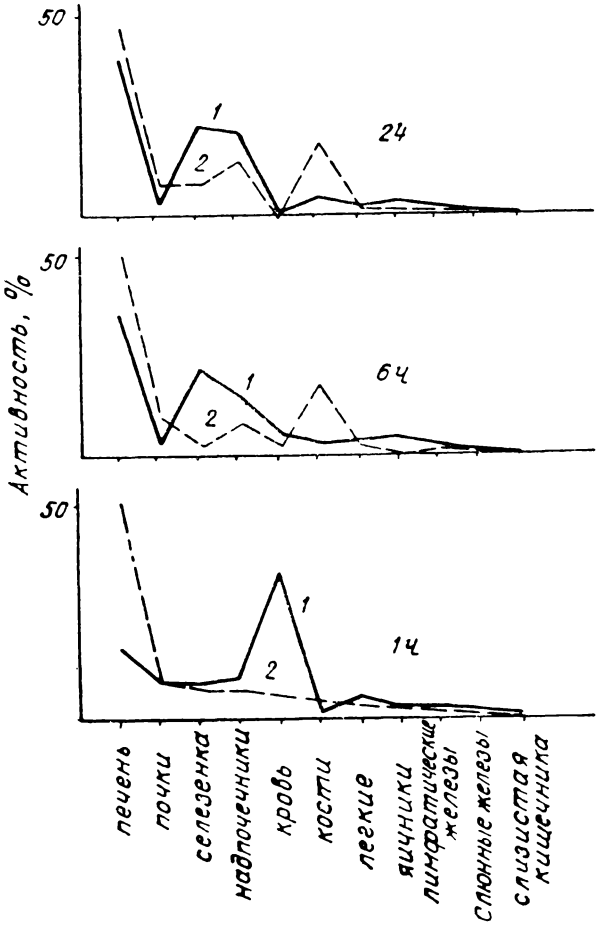


Рис. 3. Изменение относительного содержания активности в органах крыс и мышей через разные промежутки времени после инъекции.
1 — мыши, *2* — крысы.

Ясно, что 1 *г* органа, например, печени у мышей представляет собой значительно большую его часть, чем у крыс. Но всех различий этим объяснить нельзя. Как мы уже упоминали, через 1 *ч* после инъекции изотопа у мышей концентрация активности в крови оказывается в 20 раз более высокой, чем у крыс, в то время как вес мыши только в 5 раз меньше веса крысы. То же показывает анализ данных о содержании актиния в некоторых крупных органах, в которых было определено содержание изотопа во всем органе (табл. 4).

Так как актиний вводили в невесомом количестве, то разное отноше-

ние между объемом животного и количеством введенного вещества не может лежать в основе этой разницы.

Проще всего объяснить это тем, что у мышей актиний медленнее, чем у крыс, удаляется из крови. Это подтверждается тем, что через 24 *ч* относительное содержание активности в крови и в печени, в которой обнаруживается наибольшая часть инъецированного вещества, становится почти одинаковым (см. рис. 3). Интересным представляется сравнение судьбы в организме инкорпорированного актиния с другими тяжелыми элементами. Пока по интравенозному и невесомому инкорпорированию имеются сравнительные данные только по торию и свинцу. Табл. 5 воспроизводит соответствующие данные для актиния на основании настоящей работы, для тория и свинца — на основании работ Д. И. Семенова с соавторами [3, 4]. Априори можно было бы предполагать большое сходство в распределении тория и актиния, так как выяснилось в последнее время, что оба эти элемента химически очень близки и являются аналогами редких земель.

Однако в действительности особенного сходства нет. В некоторых органах оно наблюдается больше со свинцом, химически менее родственным, в других органах содержание актиния не похоже ни на один из этих элементов.

Таблица 3

Концентрация актиния в органах крысы через 24 *ч* после внутривенной и подкожной инъекции, % на грамм сырого веса

Органы	Подкожно	Внутривенно
Печень	0,73	10,5
Почки	0,28	1,7
Легкие	0	0,37
Селезенка	0	1,8
Костный мозг	0	1,66
Слюнные железы	0	0,27
Гонады	0	0,39
Лимфатическая железа	0	0,25
Надпочечники	0	2,9
Кости	0,77	4,05
Слизистая кишечника	0	0,22
Кровь	0	0,15

Таблица 4

Содержание актиния в органах и тканях у крыс и мышей в разные сроки после внутривенного введения, % от введенного количества

Органы	1 *ч*		6 *ч*		24 *ч*	
	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши
Печень	53,6	13,3	64	24,3	67,6	38,6
Почки	1,9	3,9	3,5	0,5	1,9	1,26
Селезенка	0,7	1,66	0,76	3,43	1,33	2,93
Легкие	1,46	1,0	0,46	1,6	0,33	0,53

Таблица 5

Концентрация актиния, тория и свинца в разных органах крысы через 1, 6 и 24 *ч* после внутривенного введения, % от введенного количества на грамм сырого веса

Органы	1 *ч*			6 *ч*			24 *ч*		
	Ac	Th	Pb	Ac	Th	Pb	Ac	Th	Pb
Печень	9,8	9,0	2,8	10,3	9,26	2,7	10,5	8,52	1,6
Почки	1,7	0,11	9,1	1,95	0,03	8,6	1,7	0,05	7,6
Легкие	0,75	2,6	0,53	0,52	1,02	0,34	0,37	0,38	0,2
Костный мозг	0,59	0,3	0,55	0,95	0,42	0,58	1,66	0,22	0,51
Кости	0,85	0	2,2	3,7	0,01	2,4	4,05	0,01	4,5
Надпочечники	1,4	0,61	—	1,7	0,64	—	2,9	0,5	—
Кровь	1,0	0,54	2,1	0,49	0	1,4	0,15	0	0,7

Все эти наблюдения показывают, что результаты, полученные на данном виде животных и с данным веществом, не могут быть перенесены на других животных и на другие химически родственные вещества.

ВЫВОДЫ

1. Изучение распределения инкорпорированного радиоактивного изотопа актиния (MsThII) показало, что при внутривенном введении основные количества его у крыс и мышей обнаруживаются в печени, костях и почках. У крыс концентрация активности в печени в 5—10 раз выше, чем в костях, почках, надпочечниках и селезенке и на два порядка выше, чем в других органах.

2. В отличие от крыс у мышей актиний медленнее удаляется из крови. Сходная картина распределения актиния у мышей достигается значительно медленнее, чем у крыс.

3. При подкожном введении обнаруживается относительно большее, чем при внутривенном введении, содержание актиния в костях.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. G. Hamilton. The metabolic properties of the fission products and actinide elements.— Rev. Modern Phys., 1948, **20**, 718.
2. И. Н. Верховская. Радиоизотоп фосфора и его применение.— Усп. совр. биол., 1948, **24**, вып. 2(5), стр. 675.
3. Д. И. Семенов, А. З. Кач и Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения свинца в организме от весовой дозы и способа введения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 5.
4. А. З. Кач, Д. И. Семенов и Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения тория в организме от весовой дозы и способа введения.— Там же, стр. 14.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Ю. И. МОСКАЛЕВ, В. Н. СТРЕЛЬЦОВА

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИЯ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

Цель настоящей работы — изучение распределения радия при внутривенном введении и сравнение поведения его с другими тяжелыми металлами в зависимости от способа введения.

МЕТОДИКА

Опыты были проведены на 14 белых крысах. Опыт по распределению поставлен на 10 крысах весом 260 *г*. Через различные промежутки времени после введения изотопа радия — тория-X животных забивали и препарировали органы. Орган или часть его в зависимости от величины тщательно растирали до превращения в гомогенную кашицу, из которой готовили пробы весом 20—150 *мг* каждая. Пробы помещали на алюминиевые тарелочки, после взвешивания и высушивания их покрывали алюминиевой фольгой (толщиной 20 *мк*). Тарелочки и края покрывающей фольги для предупреждения выделения торона склеивали при помощи менделеевской замазки.

Так как счетной трубкой Гейгер-Мюллера измерялось только β-излучение продуктов распада тория-X (торий-C и торий-C″), измерение активности проводили через 48 *ч* после взятия пробы, т. е. после установления радиоактивного равновесия между торием-X и его дочерними радиоактивными продуктами распада.

Полученные величины (*имп/мин*) всегда перечисляли на 1 *г*, вносили поправки на распад, на эффективность счетчиков (поправка на стандарт), на средний вес крыс. Содержание изотопа в органе выражали в процентах по отношению к введенной активности.

Обменный опыт был проведен на крысах разного возраста и веса: на двух «молодых» трехнедельных крысах средним весом 123 *г* и на двух «взрослых» шестимесячных крысах весом 310 *г*.

После введения тория-X крыс помещали в обменные клетки. Для определения содержания активности в кале его высушивали в течение 3—4 *ч* при температуре 250° С, остаток взвешивали, тщательно расти-

рали и перемешивали. Для определения тория-X брали кратную часть полученного порошка. Пробы взвешивались и покрывались алюминиевой фольгой. Тарелочки и свободные края покрывающей фольги герметически заклеивали менделеевской замазкой.

Аликвотную часть собранной мочи подвергали выпариванию. Каждая проба содержала 2—4 *мл* мочи. Эти пробы также покрывали фольгой и заклеивали замазкой. Обменные клетки один раз в два дня промывали теплой водой, подкисленной уксусной кислотой (300 *мл*). Из промывной воды в дальнейшем приготовляли пробы, содержавшие по 10 *мл* раствора, описанным выше методом и измеряли их под счетной трубкой, после чего определяли содержание тория-X по всей промывной жидкости. Найденную таким образом активность мы рассматривали как выделившуюся, главным образом, с мочой, но застрявшую на стенках обменных клеток. Полученные величины перечисляли на общий вес кала и объем мочи, вносили поправки на эффективность счетчиков и на самопоглощение для проб кала. Содержание активности в пробах мочи, кала, а также и в органах у животных, находившихся в обменных клетках, выражали в процентах по отношению к введенной активности.

Обменные опыты продолжались 8—12 дней, после чего описанным способом определяли содержание изотопа, оставшегося во всей крысе. С этой целью из органов каждой крысы приготовляли пробы: из печени, почек, легких, селезенки, желудочно-кишечного тракта (вместе с содержимым) и туловища. Последняя проба содержала активность остальных органов: костей, мышц, кожи, лимфатических узлов, надпочечников и др.

Общую вводимую активность (8×10^6 *имп/мин*) определяли измерением кратной части вводимого раствора.

Таблица 1

Концентрация тория-X в органах крысы после внутривенного введения, % от введенного количества на 1 *г* сырого веса

Органы	Через 1 *ч*	Через 24 *ч*	Через 72 *ч*	Через 140 *ч*	Через 190 *ч*
Кровь	0,218	0,024	0,0073	0,0043	—
Печень	0,389	0,066	0,028	0,015	0,014
Легкое	0,329	0,211	0,076	0,011	—
Селезенка	0,325	0,154	0,029	0,032	0,03
Почки	3,445	0,584	0,24	0,073	0,063
Щитовидная железа	1,738	0,811	0,388	0,199	0,069
Лимфатические узлы	0,168	0,043	0,016	0,0055	0,016
Надпочечники	0,193	0,031	0,008	0,005	0,02
Яичники	0,148	0,051	0,01	0,004	0,005
Слюнные железы	2,018	0,297	0,151	0,08	0,025
Слизистая преджелудка	0,052	0,022	0,007	0,005	0,004
Слизистая железистой части желудка	1,416	0,057	0,016	0,006	0,018
Слизистая тонкого кишечника	1,001	0,107	0,032	0,006	0,007
Слизистая толстого кишечника	0,571	0,102	0,011	0,014	0,013
Костный мозг	0,153	0,044	0,025	0,038	0,019
Кости:					
Эпифиз и метафиз с костным мозгом	2,408	3,575	3,18	3,483	1,43
То же без костного мозга	4,816	7,150	6,36	6,966	2,86
Диафиз	1,42	2,01	1,53	1,287	1,15
Зубы	0,312	0,593	0,88	0,48	0,603

РЕЗУЛЬТАТЫ

При внутривенном введении торий-X распределяется по органам неравномерно (табл. 1). Через 1 *ч* после введения наибольшая концентрация его определяется в почках, костях, слюнных и щитовидной железах, в слизистой желудка и кишечника. Значительно меньше тория-X содержится в остальных органах. В одних органах концентрация тория-X быстро падает (слизистая оболочка желудка), в других — постепенно (щитовидная железа, почки, слюнные железы), в третьих — в первое время еще продолжает увеличиваться и лишь в дальнейшем медленно уменьшается (в костях). Увеличение содержания в костях, наблюдаемое в течение первых 24 *ч* после инкорпорации активности, свидетельствует о частичном перераспределении тория-X: из различных органов он переносится кровью в костную ткань, которой прочно фиксируется.

Таблица 2

Выделение тория-X через желудочно-кишечный тракт у крыс, % от введенного количества

День опыта	Молодые крысы		Взрослые крысы	
	1-я	2-я	3-я	4-я
1-й	6,0	9,982	12,1	4,68
2-й	12,32	10,92	2,986	15,11
3-й	1,32	0,894	0,604	3,48
4-й	1,69	1,072	1,35	2,47
5-й	1,08	1,29	1,23	1,58
6-й	0,7	0,96	0,76	0,88
7-й	0,77	1,084	0,09	0,75
8-й	0,174	0,478	—	0,324
9-й	—	0,475	—	0,28
10-й	—	0,252	—	0,358
11-й	—	—	—	0,423
12-й	—	—	—	0,122
Всего	24,054	28,406	19,117	30,457

Содержание тория-X в различных отделах желудочно-кишечного тракта неодинаково. Через час после введения наибольшее количество его определяется в слюнных железах, затем в убывающем порядке следуют слизистая железистой части желудка, тонкого кишечника и, наконец, толстого. В течение времени этот порядок меняется, но всегда слюнные железы содержат большое количество тория-X.

Таблица 3

Выделение тория-X с мочой у крыс, % от введенного количества

День опыта	Молодые крысы		Взрослые крысы	
	1-я	2-я	3-я	4-я
1-й	3,7	4,32	4,73	5,08
2-й	1,033	0,868	2,62	1,61
3-й	0,396	0,357	1,014	0,724
4-й	0,311	0,46	0,91	0,73
5-й	0,354	0,234	0,657	0,69
6-й	0,199	0,143	0,418	0,1
7-й	0,342	0,453	0,34	0,152
8-й	0,132	0,122	—	0,054
9-й	—	0,073	—	0,019
10-й	—	0,071	—	0,425
11-й	—	—	—	0,255
12-й	—	—	—	0,022
13-й	—	—	—	0,015
Всего	6,467	7,101	10,689	9,876

Любопытно, что слизистая железистой части желудка содержит значительно больше тория-X, чем слизистая преджелудка: например, через 1 *ч* после введения активности в слизистой железистой части желудка ее было 1,42%, а преджелудка — всего лишь 0,052%, т. е. в 27,2 раза меньше. Это наблюдение находится в соответствии с литературными данными, которые указывают на то, что разные отделы желудка обладают не

только различной физиологической активностью, но и различной проницаемостью сосудов: а именно, сосуды пилорической части желудка более проницаемы, чем сосуды фундальной части. С. И. Иткиным [1], в частности, это было установлено для трипановой сини.

Далее из табл. 1 следует, что в различных частях трубчатой кости содержится неодинаковое количество тория-X. Диафиз кости содержит его меньше, чем эпифиз и метафиз. Аналогичные отношения установлены для многих других радиоактивных изотопов, например, для тория, стронция, иттрия. В табл. 2—3 приведены данные о выделении тория-X с калом и мочой.

Из приведенных материалов видно, что наибольшее количество тория-X выделяется в течение первых двух суток (около 20%), после чего оно круто падает. Резкое уменьшение активности в выделениях объясняется быстрым уменьшением количества ее циркулирующей в крови, и накоплением ее в костной ткани животного.

Динамика выделения тория-X через почки приведена в табл. 3.

Материалы табл. 3 показывают, что максимальное количество тория-X с мочой выделяется в течение первых суток после введения изотопа, после чего выделение постепенно уменьшается. За 8—13 суток опыта суммарное выделение тория-X с мочой составляет 6,5—10,7%.

Таблица 4

Содержание тория-X в органах и тканях отдельных крыс, находившихся в обменных клетках, % от введенного количества

Органы	Молодые крысы		Взрослые крысы	
	1-я	2-я	3-я	4-я
Кровь				0,02
Печень	0,081	0,07	0,271	0,1
Почки	0,031	0,022	0,102	0,06
Легкие	0,066	0,048	0,095	0,06
Селезенка	0,004	0,016		0,02
Желудочно-кишечный тракт с содержимым	0,415	0,334	0,504	0,79
Туловище	46,2	52,5	36,455	45,9
Всего	46,797	52,990	37,427	46,95

В табл. 4 приведены данные о характере распределения и количестве тория-X, оставшегося в органах. Несмотря на то что крысы были забиты в разные сроки после начала опыта (на 7, 8, 10 и 13-й день), общее содержание активности, обнаруженной в органах крыс, отличается незначительно: 98—99% изотопа содержится в «туловище». Есть все основания думать, что найденная в туловище активность в основном характеризует содержание тория-X в костной ткани, так как все остальные ткани (мышцы, кожа, другие органы) содержат очень малые количества тория-X (собственные данные).

В пользу такого предположения говорит следующий эксперимент. В одном из опытов (крыса 3-я) после сжигания крысы было измерено содержание тория-X отдельно в пепле, представлявшем собой остаток от всех мягких тканей, и в костях.

Измерение показало, что мягкие ткани содержали всего лишь 2% активности.

Во всех опытах найдено меньше 100% введенной активности. В значительной мере это объясняется образованием в процессе радиоактивного распада эманирующего вещества торона, который выделяется животными через дыхательные пути, а также, возможно, и из проб во время приготовления их.

Общий баланс активности у всех крыс не одинаков. Чтобы полученные результаты сравнить между собой и с другими опытами, целесообразно содержание активности в «крысе», кале и моче выразить в процентах к сумме, найденной за время опыта активности (табл. 5).

В организме молодых крыс задержалось на 6% больше тория-X. Это различие между молодыми и взрослыми животными может быть резче выражено, как например отмечено в работе [2].

Коэффициент $\frac{\text{кал}}{\text{моча}}$ для тория-X у молодых крыс больше, чем у взрослых: 3,9 против 2,4. Этот факт свидетельствует о более интенсивном выделении тория-X через желудочно-кишечный тракт у молодых крыс. Анализ данных табл. 5 подтверждает полученные ранее данные о существовании связи в экскреторной функции между почками и желудочно-кишечным трактом. Более интенсивное выделение тория-X через желудочно-кишечный тракт ведет к уменьшению выделения его через почки.

Таблица 5

Баланс активности тория-X

Исследуемый субстрат	Молодые крысы		Взрослые крысы	
	1-я	2-я	3-я	4-я
% от введенного количества				
Крыса	46,797	52,99	37,427	46,95
Кал	24,054	28,406	19,905	30,457
Моча	6,467	7,101	10,689	9,876
Промывка	2,131	1,502	2,676	2,49
Всего	79,449	89,999	70,697	89,773
% от суммы найденной активности				
Крыса	58,9	58,9	53,0	52,3
Кал	30,3	31,6	28,2	33,9
Моча	8,1	7,9	15,1	11,0
Промывка	2,7	1,6	3,7	2,8
Всего	100	100	100	100

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наших задач было изучение влияния способа введения тория-X на характер распределения и выделения его. Так как опыты по распределению тория-X при подкожном введении уже проводились [3], в настоящем исследовании был применен внутривенный способ инкорпорирования, исключающий влияние фактора резорбции его из места введения. Сопоставим полученные результаты между собою. К сожалению, мы не можем получить абсолютно точных данных, так как опыты выполнены на животных разного веса и возраста в разное время года. Чтобы уменьшить значение этих факторов, в табл. 6 концентрация тория-X выражена в процентах к сумме активности, найденной в сравниваемых органах. Материалы этой таблицы показывают, что независимо от способа введения основные количества тория-X обнаруживаются в костной

Таблица 6

Концентрация тория-X в органах и тканях крыс в зависимости от способа введения, %

Органы	Через 1 *ч*			Через 24 *ч*			Через 72 *ч*		
	в/в	в/м	п/к	в/в	в/м	п/к	в/в	в/м	п/к
Кровь	1,97	1,7	1,53	0,53	0,15	0,35	0,28	0,04	0,05
Печень	3,52	0,84	0,66	1,46	0,11	0,28	1,12	0,04	
Легкое	2,98	2,24	1,83	4,9	0,23	0,47	3,05	0,09	
Селезенка	2,94	0,97		3,4	0,38		1,16	0,14	
Почки	31,2	21,9	11,55	12,9	1,91	4,8	9,41	0,72	0,92
Щитовидная железа	15,7	13,0	25,7	18,0	7,46	21,1	15,6	2,3	12,9
Слюнные железы	18,3	13,8	16,3	6,6	1,1	2,68	6,08	0,32	0,36
Слизистая кишечника	9,1	17,0	5,3	1,99	1,54	1,1	0,98	0,18	0,1
Костный мозг	1,3	1,47	10,9	0,97	7,14	2,5	1,01	8,13	
Кость	12,9	27,0	26,4	44,4	81,0	67,0	61,4	88	85,6

Примечания: 1. в/в — внутривенное, в/м — внутримышечное, п/к — подкожное введение. 2. При в/в средний вес крыс 260 *г;* при в/м 155 *г;* при п/к 120 *г.* 3. Материалы по п/к взяты из работы Вольфа, Борна и Кача [4]: данные приведены не через 1, а через 3 *ч* после инъекции; материалы по в/м — собственные данные.

ткани. Кроме того, при внутривенном введении почти во всех органах обнаруживаются относительно большие количества, чем при других путях инкорпорации. Особенно велико относительное содержание тория-X при внутривенном введении в печени, легких, почках и слюнных железах (см. табл. 6).

Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что распределение тория-X в ранние сроки зависит от пути поступления изотопа. Естественно, возникает вопрос, оказывает ли влияние способ введения тория-X на интенсивность выделения его через почки и желудочно-кишечный тракт? Сравним выделение тория-X при внутривенном и внутримышечном введении (рис. 1, 2).

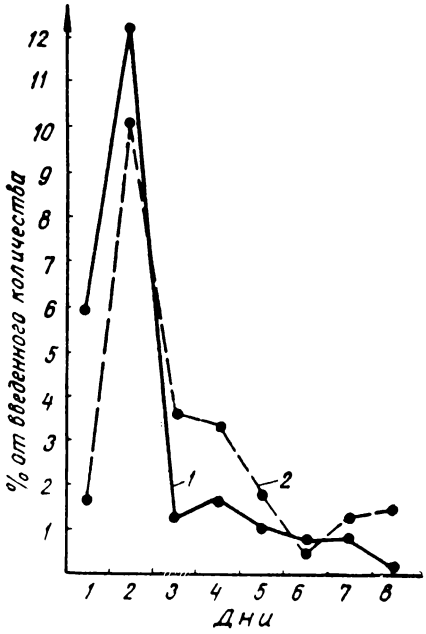


Рис. 1. Динамика выделения тория-X через желудочно-кишечный тракт у крыс при внутривенном (*1*) и внутримышечном (*2*) введении его. Вес (120 *г*) сравниваемых крыс и возраст одинаковы.

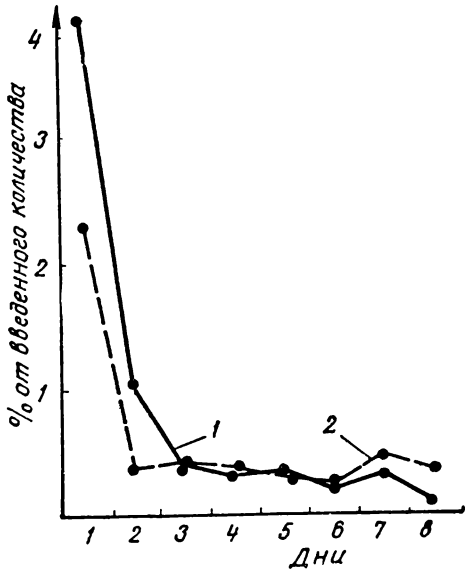


Рис. 2. Динамика выделения тория-X через почки у крыс при внутривенном (*1*) и внутримышечном (*2*) введении его.

На рис. 1 и 2 видно, что при внутривенном введении в течение первых двух дней с мочой и калом тория-X выделяется больше, чем при внутримышечном. Но начиная с третьего дня картина меняется. С этого момента через желудочно-кишечный тракт больше выделяют тория-X те крысы, которым он вводился внутримышечно, а скорость выделения изотопа с мочой одинакова.

Более интенсивному выделению тория-X через почки и желудочно-кишечный тракт, наблюдаемому в первые два дня после внутривенного введения его, соответствует и абсолютно бо́льшее содержание изотопа в почках, в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и крови по сравнению с внутримышечным введением.

Интересным является сравнение судьбы инкорпорированного в организм тория-X с другими тяжелыми элементами. По интравенозному введению невесомых количеств изотопов в нашем распоряжении имеются сравнительные данные для тория, свинца, актиния и висмута. Табл. 7

Таблица 7

Концентрация радия, актиния, тория, свинца и висмута в органах и тканях крысы после внутривенного введения, % от введенного количества

Органы	Через 1 *ч*					Через 24 *ч*				
	Ra	Ac	Th	Pb	Bi	Ra	Ac	Th	Pb	Bi
Кровь	0,218	1,0	0,54	2,1	0,12	0,024	0,15	0	0,7	0,05
Печень	0,389	9,8	9,0	2,8	0,89	0,066	10,5	8,52	1,6	0,56
Почки	3,445	1,7	0,11	9,1	11,64	0,584	1,7	0,05	7,6	12,52
Легкие	0,329	0,75	2,6	0,53	0,35	0,211	0,37	0,2		0,13
Надпочечники	0,193	1,4	0,61			0,031	2,9	0,1		
Костный мозг	0,153	0,59	0,3	0,55	0,2	0,044	1,66	0,22	0,51	0,17
Кости	0,142	8,5	0	2,2	0,19	2,01	4,05	0,01	4,5	0,14

воспроизводит соответствующие данные для радия [2], актиния [4], тория [5], свинца [6] и висмута (собственные данные).

Таблица показывает, что характер распределения указанных элементов отличается друг от друга, более того, по характеру нетрудно определить, с каким элементом имеет дело экспериментатор:

1. Для радия характерно избирательное накопление его в костях и почках и быстрое исчезновение из остальных органов.

2. Для актиния свойственно отложение его в печени, надпочечниках и увеличение количества его во времени не только в этих органах, но и в костях, и в костном мозгу.

3. Для тория свойственно селективное отложение в печени, почти полное отсутствие в костях и быстрое исчезновение из крови.

4. У свинца иное распределение. Его много содержится не только в печени, но и в почках, и в крови. В отличие от актиния содержание свинца всегда больше в почках, чем в печени.

5. И, наконец, висмут. Он избирательно сорбируется почками, содержащими высокие концентрации его.

Итак, характер распределения тяжелого элемента и перераспределение его во времени специфичен для сравниваемых элементов.

Теперь сравним распределение тория-X в зависимости от способа введения с другими элементами — свинцом, висмутом (табл. 8).

Из табл. 8, составленной по материалам разных работ [5—7], видно, что сорбция свинца и радия печенью и особенно костью и костным мозгом в высокой степени зависит от способа введения их. При внутривенном введении содержание свинца и радия в почках значительно больше, чем при подкожном введении. Сходные изменения, как показывает таблица, претерпевает и распределение висмута, правда, с некоторыми особенностями. Подобно тому, как при внутривенном введении радий и

Таблица 8

Относительное содержание радия, свинца и висмута в органах крысы после внутривенного и подкожного введения тяжелых элементов, % от общей суммы активности сравниваемых органов

Органы	Ra		Pb		Bi	
	в/в	п/к	в/в	п/к	в/в	п/к
Кровь	1,97	1,53	12,3	11,4	0,9	0,8
Печень	3,52	0,66	16,0	8,6	6,4	2,9
Легкие	2,98	1,83	3,1	3,9	2,5	0,3
Почки	31,2	11,55	53,0	41,8	84,3	88,1
Лимфатические узлы	—	—	—	—	1,4	1,4
Костный мозг	1,3	10,9	3,2	10,3	1,4	2,2
Кости	12,9	26,4	12,6	24,0	1,4	1,5

Примечание. в/в — через 1 *ч*, п/к — через 3 *ч*.

свинец интенсивнее накапливаются в печени, наблюдается увеличение висмута в этом органе при внутривенном способе инкорпорирования.

Изменение характера распределения в зависимости от способа введения элемента было отмечено исследователями и для ряда других тяжелых элементов, например для плутония [7], актиния [4] и тория [5]. Несмотря на чрезвычайно слабую резорбцию актиния и тория, при подкожном введении их было установлено, что кости, а также почки содержат относительно бо́льшую концентрацию, чем после внутривенного введения. Несмотря на имеющиеся различия, эти данные дают право говорить о некоторых общих закономерностях в распределении тяжелых элементов в зависимости от способа введения. Основной факт состоит в том, что, хотя мы имеем дело с различными элементами, характер распределения их при разных способах введения изменяется и во многих отношениях одинаково. А именно, при внутривенном введении увеличивается количество активности, захватываемой печенью и в ряде случаев почками, и уменьшается относительное содержание ее в кости и в костном мозгу по сравнению с подкожным способом введения.

Анализируя причины разного распределения свинца и тория при внутривенном и подкожном введении, исследователи (Кач, Семенов, Борн) высказывают предположение, что решающее значение для характера распределения имеет изменение в организме физико-химического состояния тяжелых металлов. Они считают, что при внутривенном введении соли тяжелых металлов должны образовывать коллоиды, которые в зависимости от природы иона могут переходить в комплексное состояние. Часть коллоида, не успевающая перейти в комплексную форму, быстро сорбируется ретикуло-эндотелиальной системой. При подкожном введении коллоидальная частица, как правило, очень медленно или вообще не резорбируется, а комплексные ионы, образовавшиеся в месте введения, должны были бы легко резорбироваться и могли бы дать иное распределение, в частности — преимущественное отложение в костях.

Дальнейшее накопление фактов и специальные эксперименты покажут, насколько жизненно это предположение.

ВЫВОДЫ

1. При внутривенном введении торий-X распределяется неравномерно. Больше всего его обнаруживается в костях; среди мягких тканей в ранние сроки больше чем в других органах он обнаруживается в почках, слюнных железах, щитовидной железе и в слизистой кишечника и желудка. Слизистая железистой части желудка содержит значительно больше тория-X, чем слизистая преджелудка.

Диафиз кости содержит тория-X меньше, чем эпифиз.

2. Максимальное количество тория-X выделяется в течение первых суток, затем оно значительно уменьшается. Суммарное выделение тория-X с мочой и калом за 7—13 дней 32—43%. Молодые крысы выделяют тория-X меньше, чем взрослые. Коэффициент $\frac{\text{кал}}{\text{моча}}$ у молодых крыс выше, чем у взрослых, что свидетельствует об относительно более интенсивном выделении тория-X через желудочно-кишечный тракт у молодых животных.

3. Распределение тория-X существенно отличается от распределения актиния, тория, висмута и свинца. Характер распределения этих элементов настолько специфичен, что нетрудно определить, с каким элементом имеет дело экспериментатор.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. И. Иткин. Влияние рентгеновых лучей на гистогематические барьеры.— Сборник докладов первой сессии Московского о-ва физиологов, биохимиков, фармакологов, М., 1941, стр. 98.
2. Ю. И. Москалев. Опыты по распределению изотопа радия — тория-Х. Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1964, стр. 29.
3. P. Wolf, H. I. Born u. A. Catsch. Über die Verteilung natürlichradioactiver Substanzen im Organismus nach parenteraler Zufuhr. II. Mitteilung. Strahlenther., 1943, **73**, 509.
4. Е. А. Тимофеева-Ресовская, Ю. А. Москалев, Г. И. Борн. Распределение актиния-228 при внутривенном введении. Статья в настоящем сборнике.
5. А. З. Кач, Д. И. Семенов, Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения тория в организме от весовой дозы и способа введения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 14.
6. Д. И. Семенов, А. З. Кач, Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения свинца в организме от весовой дозы и способа введения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 5.
7. J. Carritt, R. Fryxell, J. Kleinschmidt, R. Kleinschmidt, W. Langham, A. Pietro, R. Schaffer a. B. Schnap. The distribution and excretion of plutonium administered intravenously to the rat.— J. Biol. Chem., 1947, **171**, N1, 273.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Ю. И. МОСКАЛЕВ и Н. В. ЛУЧНИК

ИНКОРПОРАЦИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ЦЕПЕЙ И ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ ЧЛЕНОВ. ОПЫТЫ ПО РАСПРЕДЕЛЕНИЮ РАДИОАКТИВНОЙ ПАРЫ ТОРИЙ-Х И ТОРИЙ-В

До настоящего времени мало исследован вопрос о поведении в организме радиоактивных цепей. Тем не менее изучение этой проблемы может иметь большое значение, и не только теоретическое, но и практическое, например при определении тканевых доз, создаваемых радиоактивным дочерним изотопом. Часто предполагают, что поведение дочернего изотопа такое же, как и при изолированном введении его. Однако известно, что на динамику распределения и выделения радиоактивного изотопа оказывают существенное влияние такие факторы, как способ введения, весовая доза, возраст животного и т. п. Поэтому вопрос о поведении радиоактивных цепей в организме нуждается в самой тщательной экспериментальной проверке, так как при образовании дочернего вещества внутри организма создаются еще более своеобразные условия для его метаболизма, чем, скажем, при разных способах введения извне.

В работе [1] авторы изучали поведение висмута, возникавшего в организме при введении радиоактивного изотопа свинца — радия D. Исследователи приходят к выводу, что для этой пары изотопов нет оснований говорить о существенном влиянии образования вещества внутри организма на его распределение и выделение. Однако полученные в этой работе результаты могут не иметь общего характера.

В настоящем сообщении нас занимал вопрос о судьбе дочернего свинца, возникающего в организме при введении радия. Изложению экспериментальных данных мы хотим предпослать краткое рассмотрение основных причин, могущих определять поведение дочернего вещества.

Эти причины следующие:

1. Относительная скорость накопления и выделения материнского и дочернего вещества. В нашем случае свинец, как известно, выделяется из большинства органов медленнее, чем радий [2, 3], поэтому в них следует ожидать избытка свинца по отношению к состоянию равновесия.

2. Весь материнский продукт, присутствующий в организме, вводится в начале опыта, в то время как дочерний продолжает образовываться за счет материнского в течение всего опыта. Это также должно влиять на относительное увеличение количества дочернего вещества.

Наряду с этими двумя основными причинами, играющими, возможно, даже исключительную роль, могут иметь значение и вторичные явления.

3. Дочернее вещество после образования в органах, к которым имеет малое, по сравнению с материнским, сродство, может вторично мигрировать внутри организма.

4. Атом дочернего вещества, претерпевающий в процессе своего образования отдачу (в нашем случае тройную), в состоянии заметно переместиться, что может повести за собой: более легкое выделение (так как атом при этом вырывается из включавшей его молекулярной или кристаллической структуры) или, наоборот, более трудное, если, попав в другие микроструктуры, атом выходит из нормальных выделительных путей.

5. При радиоактивном превращении выделяется большая энергия, рассеиваемая в случае α-распада в малом объеме; при этом происходит серьезное повреждение окружающей ткани, что может повести за собой нарушение нормального метаболизма.

6. Наконец, в самой общей форме можно предположить, что совместное присутствие нескольких веществ, из которых все или некоторые не являются нормальными компонентами организма, видимо, каким-то образом взаимно влияет на судьбу каждого из них в отдельности.

Основной целью нашей работы было выяснение вопроса: играют ли сколько-нибудь заметную роль указанные причины, кроме первых двух, значение которых очевидно, в поведении дочернего вещества.

МЕТОДИКА

Экспериментальная часть. Опыты были проведены на белых крысах (средний вес 260 *г*). Часть данных, посвященных распределению и выделению радия, была изложена раньше [3], поэтому мы здесь не будем останавливаться на деталях, касающихся методики взятия, изготовления и измерения проб для обеих групп опытов.

Для определения дифференциальной радиоактивности измерение всех проб производили дважды, а именно через 6—7 и через 48 *ч* и больше после взятия пробы. В распределительных опытах за момент взятия пробы принимали время умерщвления животных, а в обменных опытах — середину промежутка между сборами экскрементов. Было бы, конечно, желательно иметь бо́льшее число измерений, но, как будет видно из дальнейшего, и двух надлежащим образом выбранных сроков измерений бывает достаточно.

Радиоактивный изотоп торий-X в равновесии с его продуктами распада вводили внутривенно. Измерение производили по β-излучению. Так как препараты были закрыты фольгой, то мягкие лучи тория-B почти полностью поглощались и практически измерение производили по жестким лучам тория-C, тория-C″. Так как промежуточные продукты торон и торий-A имеют очень короткий период полураспада, то ими можно пренебречь, как в отношении их влияния на распределение и выделение свинца, так и на общий спад радиоактивности, определяемой долгоживущими членами цепи. В этом отношении следует считаться только с продуктами распада тория-B, но от их влияния мы избавлялись тем, что начинали измерять пробы не раньше 6—7 *ч* после их взятия.

Методика расчетов. Так как радиоактивный препарат вводили

в состоянии равновесия, то общая суммарная радиоактивность, измеренная по β-излучению тория-С+торий-С″, должна уменьшаться в соответствии с периодом полураспада материнского вещества, давая экспоненциальную зависимость от времени. Если в каком-нибудь органе происходит отклонение от состояния равновесия, то ряд последовательных измерений одного и того же препарата уже не дадут в полулогарифмическом масштабе прямой линии. В этом масштабе кривая спада радиоактивности будет в своей начальной части загибаться вверх или вниз, в зависимости от того, в какую сторону произошел сдвиг равновесия. Характер и величину этого отклонения и, соответственно, дифференциальную радиоактивность в момент взятия пробы можно определить разными способами. Мы применяли новый графический метод, разработанный одним из нас, требующий меньшего числа измерений и более точный, чем обычно применяемый графический и менее трудоемкий, чем аналитический способ.

Общие математические основы определения дифференциальной радиоактивности и принцип применяемых нами приемов заключаются в следующем. Изменение во времени относительного числа атомов материнского и дочернего вещества определяется известным дифференциальным уравнением

$$\frac{dN_2(t)}{dt}=\lambda_1 N_1(t)-\lambda_2 N_2(t), \tag{1}$$

где $N_1(t)$ и $N_2(t)$, соответственно, числа атомов материнского и дочернего вещества, λ_1 и λ_2 — их константы распада. Так как

$$N_1(t)=N_1(0)\,e^{-\lambda_1 t}, \tag{2}$$

то

$$\frac{dN_2(t)}{dt}=\lambda_1 N_1(0)e^{-\lambda_1 t}-\lambda_2 N_2(t). \tag{3}$$

Интегрируя последнее уравнение от $t=0$ до $t=t$, получим

$$N_2(t)=N_2(0)e^{-\lambda_2 t}+\frac{\lambda_1}{\lambda_2-\lambda_1}N_1(0)[e^{-\lambda_1 t}-e^{-\lambda_2 t}]. \tag{4}$$

Однако это уравнение дает число атомов N, в опыте же мы имеем дело обычно с числом распадающихся атомов S. Так как

$$S_1=N_1\lambda_1 \tag{5а}$$

и

$$S_2=N_2\lambda_2, \tag{5б}$$

то уравнение (4) превращается в

$$S_2(t)=S_2(0)e^{-\lambda_2 t}+\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}S_1(0)\,[e^{-\lambda_1 t}-e^{-\lambda_2 t}]. \tag{6}$$

Имея ряд измерений S_2 и решив систему уравнений, можно получить дифференциальную радиоактивность во времени $t=0$. Однако решение такой системы является трудоемким, особенно при большом числе измерений. Для случая $\lambda_2 \gg \lambda_1$ Борн, Кач, Семенов пользовались упрощенной формой уравнения (6):

$$S_2(t)=S_2(0)\,e^{-\lambda_2 t}+S_1(0)\,[1-e^{-\lambda_2 t}], \tag{7}$$

что давало возможность, обозначив

$$e^{-\lambda_2 t}=x \tag{8а}$$

и

$$S_2(t)=y, \tag{8б}$$

получить нормальное уравнение прямой

$$y=ax+b$$

и, находя по методу наименьших квадратов или графически a и b, определить таким образом

$$S_1(0) \text{ и } S_2(0).$$

Однако аналогичный способ возможен также и для уравнения (6). Действительно, если обозначить

$$S_2(t)e^{\lambda_1 t}=y \tag{9}$$

$$e^{-(\lambda_2-\lambda_1)t}=x \tag{10}$$

$$\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}S_1(0)=a \tag{11}$$

$$S_2(0)=b, \tag{12}$$

то (6) превращается в уравнение

$$y=a+(b-a)x. \tag{13}$$

Исходя из формулы (13), радиоактивности материнского и дочернего вещества во времени $t=0$ могут быть определены разными способами. Мы применяли графический метод, при котором совершенно не приходится производить дополнительных расчетов. Этот метод, дающий довольно большую точность, будет ясен из следующих пояснений.

Для всех измерений препарата определяется величина $y=S_2(t)\,e^{\lambda_1 t}$, что также можно делать по кривой радиоактивного распада (для $T_{1/2}$ материнского вещества). Затем величины y_1, y_2 y_n наносятся на график, ордината которого имеет логарифмическое деление, а абсцисса разделена в единицах $x=e^{-(\lambda_2-\lambda_1)t}$. Ниже мы приводим данные для такого деления абсциссы, вычисленные для пары торий-X — торий-B:

t, ч	x	t, ч	x
0	1,000	16	0,399
1	0,944	18	0,356
2	0,891	20	0,317
3	0,842	22	0,283
4	0,794	24	0,252
5	0,750	26	0,225
6	0,709	28	0,200
7	0,668	30	0,179
8	0,632	35	0,134
9	0,596	40	0,100
10	0,563	45	0,076
11	0,532	50	0,057
12	0,502	55	0,042
13	0,476	60	0,031
14	0,448	65	0,024
15	0,422	70	0,018
		∞	0,000

Через полученные точки проводится прямая, точка пересечения которой с ординатой $x=1$ (что соответствует времени $t=0$) дает S_2 (0) — т. е. число распадающихся в единицу времени атомов дочернего вещества в момент взятия пробы; а точка пересечения с ординатой для $x=0$ ($t=\infty$) дает $k/S_1(0)$, причем k, согласно (11), равно в нашем случае $\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}=1{,}1382$. Для получения числа распадающихся атомов материнского вещества полученное число нужно умножить на 1 $1{,}1382=$ $=0{,}8786$. Для бо́льшей наглядности мы поясняем наш способ графически (рис. 1). Способ, разумеется, применим к любой паре радиоактивных изотопов, для этого необходимо только изменить масштаб абсциссы и кривую распада соответственно константам распада данной радиоактив-

ной пары. Прежде чем приступить к изложению экспериментального материала, кратко остановимся на определении ожидаемого соотношения радиоактивности дочернего и материнского вещества, предположив, что это соотношение определяется только первыми двумя из причин, перечисленных выше во введении.

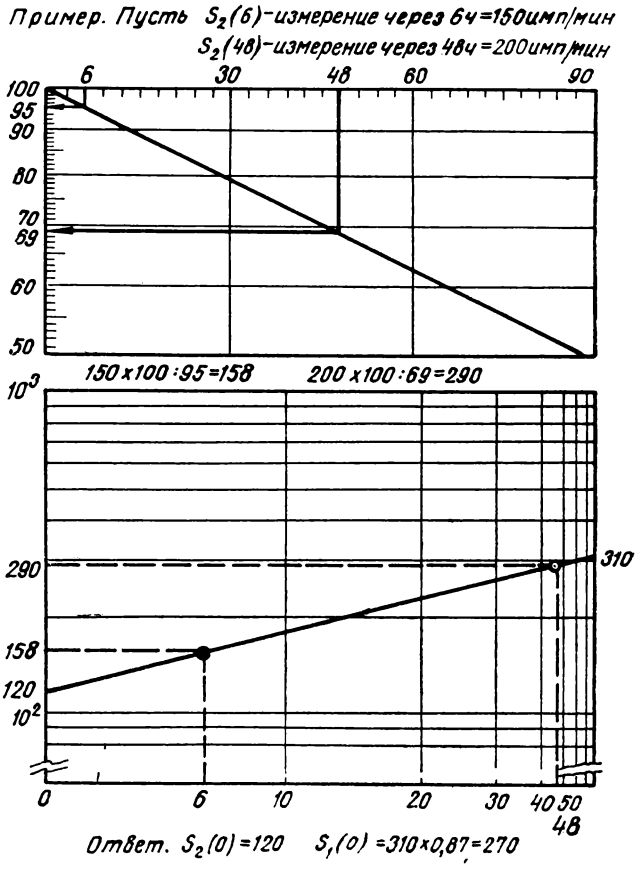


Рис. 1. Графическое определение количества материнского и дочернего вещества.

Изменение количества материнского и дочернего вещества определяется уже знакомым нам уравнением (6), с тем только отличием, что роль констант распада выполняют общие константы понижения. В нашем случае при вычислении не самих радиоактивностей, а их отношений можно пользоваться константами выделения. Обозначая отношение радиоактивности во времени t через $R(t)$, из уравнения (6) получим:

$$\frac{S_2(t)}{S_1(0)}=R(0)e^{-\lambda_2 t}+\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}\left[e^{-\lambda_1 t}-e^{-\lambda_2 t}\right], \tag{14}$$

или

$$R(t)=R(0)e^{-(\lambda_2-\lambda_1)t}+\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}\left[1-e^{-(\lambda_2-\lambda_1)t}\right]. \tag{15}$$

Константы выделения мы определяли по данным работ [2, 3]. Так как функция выделения далеко не всегда является экспоненциальной, то кон-

станту выделения нужно вычислить для отдельных участков кривой. К сожалению, в цитированных работах имеется только три общие точки, и поэтому константы выделения могли быть вычислены только для двух участков. Определяется графически полупериод выделения и из него константа выделения по формуле

$$\lambda = \frac{\ln^2}{T_{1/2}}. \qquad (16)$$

Соответствующие результаты приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Полупериоды выделения материнского и дочернего вещества для разных промежутков времени

Органы	От 1 до 24 *ч*		От 24 до 144 *ч*	
	Pb	Ra	Pb	Ra
Кровь	15	8	32	49
Печень	29	10	32	75
Селезенка . .	30	22	50	54
Лимфатический узел	36	12	52	53
Костный мозг .	220	14	54	325
Почки	88	13	50	40
Легкие	30	38	48	29
Кость	—23	—50	—325	185

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТА

Опыты по распределению. Как уже говорилось выше, мы определяли дифференциальную радиоактивность, т. е. относительное число распадающихся атомов материнского и дочернего вещества на 100 *мг* свежего органа в момент умерщвления животного. Полученные данные приведены в табл. 3.

Каждая цифра является средней величиной, полученной от нескольких крыс. Следует заметить, что такой способ выражения является не вполне строгим, в связи с чем мы хотим подчеркнуть следующие два обстоятельства, отличающие наши цифры от обычно приводимых и внешне похожих.

1. Радиоактивность тория-В не представляет собой сантипроценты первичной введенной активности, так как пересчет производили по периоду полураспада материнского вещества, ввиду того что торий-В продолжает образовываться в организме и после инъекции в результате радиоактивного распада материнского вещества.

2. Одинаковые активности тория-Х и тория-В не соответствуют одинаковому количеству атомов. Одни и те же цифры для тория-Х соответствуют в 8,25 раза бо́льшему числу атомов, чем для тория-В, если взять отношение λ_2/λ_1.

Рассмотрение даже этих «сырых» цифр показывает, во-первых, что радиоактивность обоих веществ в большинстве случаев изменяется весьма закономерно, что говорит о достаточной точности произведенного расчета и, во-вторых, о том, что судьба материнского и дочернего вещества в организме существенно различна, что и следовало ожидать ввиду их разной химической природы.

Таблица 2

Константы выделения материнского и дочернего вещества для разных промежутков времени

Органы	От 1 до 24 *ч*		От 24 до 144 *ч*	
	Pb	Ra	Pb	Ra
Кровь	0,046	0,087	0,022	0,014
Печень	0,024	0,069	0,022	0,009
Селезенка	0,023	0,031	0,014	0,013
Лимфатический узел	0,019	0,058	0,013	0,013
Костный мозг	0,003	0,050	0,013	0,002
Почки	0,008	0,053	0,014	0,017
Легкие	0,023	0,018	0,014	0,024
Кость	—0,030	—0,014	—0,002	0,004

Интересно сравнить полученные данные по распределению тория-В, являющегося изотопом свинца, с данными по распределению невесомого свинца, введенного изолированно. Более или менее сравнимые цифры имеются только в работе [2], в которой приведены данные по распределению в восьми органах интравенозно введенного невесомого радия-Д. Непосредственно

Таблица 3

Распределение дочернего и материнского вещества в разное время после введения невесомого препарата тория-X в состоянии равновесия, ‰ введенной радиоактивности на 100 *мг* органа, экстраполированной к моменту инъекции

Органы	1 *ч*		24 *ч*		72 *ч*		144 *ч*		192 *ч*	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Кровь	2,00	29,7	0,24	8,06	0,07	2,05	0,04	1,73	0,20	0,86
Печень	3,89	65,4	0,66	34,3	0,28	9,39	0,15	1,71	0,14	2,31
Селезенка	3,25	8,61	1,54	3,27	0,29	0,82	0,32	0,85	0,30	0,55
Почки	34,4	38,2	5,84	42,4	2,40	14,7	0,73	10,1	0,63	10,4
Легкие	3,29	5,40	2,11	2,57	0,76	3,00	0,11	7,06	0,94	1,89
Щитовидная железа	17,4	6,43	8,10	2,59	3,88	0,93	1,99	0,46	0,69	0,33
Слюнная железа	20,2	5,65	2,97	0,80	1,51	0,42	0,80	0,23	0,25	0,26
Лимфатический узел	1,68	2,20	0,43	0,97	0,16	0,33	0,05	0,49	0,16	0,20
Надпочечники	1,93	4,09	0,32	1,54	0,08	1,04	0,05	0,94	0,33	0,11
Яичники	1,48	3,45	0,51	1,84	0,10	0,49	0,04	0,33	0,05	0,21
Слизистая преджелудка	0,52	0,79	0,22	0,39	0,07	0,25	0,05	0,90	0,04	0,17
Слизистая железистой части желудка	14,2	4,25	0,57	0,29	0,16	0,49	0,06	0,16	0,18	0,06
Слизистая тонкого кишечника	10,0	5,95	1,07	1,47	0,32	2,22	0,06	0,79	0,07	1,19
Слизистая толстого кишечника	5,71	11,2	1,02	2,00	0,11	0,96	0,13	0,83	0,13	1,27
Костный мозг	1,53	9,07	0,44	6,60	0,25	3,45	0,35	5,43	0,19	4,82
Кость (метафиз+ +эпифиз)	24,1	9,15	35,8	10,4	22,6	12,3	34,8	18,1	14,3	8,85
Кость (диафиз)	14,2	4,26	20,1	10,2	15,3	6,10	12,9	5,53	11,5	8,76

Примечание. I — торий-X; II — торий-B.

сравнивать наши цифры, строго говоря, нельзя. В первом приближении сравнимы только цифры по распределению после 1-го *ч* (табл. 4), так как здесь еще можно пренебречь вновь образующимся дочерним веществом. Цифры в таблице определяют сантипроцент введенной радиоактивности на 100 *мг* органа через 1 *ч* после введения.

В пяти случаях из восьми соответствие получается более или менее удовлетворительным, в трех случаях наблюдаются резкие расхождения (в печени, почках, костях).

Таблица 4

Сравнение распределения свинца при изолированном внутривенном введении (I) и при введении его в состоянии равновесия с материнским продуктом (II)

Органы	I	II
Кровь	21,1	29,7
Печень	27,6	65,4
Селезенка	8,6	8,6
Лимфатический узел	2,4	2,2
Костный мозг	5,5	9,1
Почки	91,4	38,2
Легкие	5,3	5,4
Кость	21,8	4,3

Так как в этой работе нас главным образом интересуют взаимоотношения между материнским и дочерним веществом, то в дальнейшем мы будем пользоваться отношением радиоактивности тория-B к таковой тория-X. Соответствующие цифры приведены в табл. 5. Ввиду того, что величина этого отношения варьирует в довольно значительных пределах, мы пользуемся не самим отношением, а его десятичным логарифмом. При этом ярче выступают небольшие отклонения от состояния равновесия и общая картина получается более наглядной, так как избытку тория-B соответствуют положительные величины, а недостатку — отрицательные (рис. 2).

На основании общего рассмотрения све-

денных данных в рис. 2 можно сказать следующее. В большинстве случаев отклонение от состояния равновесия происходит в течение первого же часа и после этого изменяется незначительно. В некоторых случаях (например, тонкий кишечник, надпочечники, гонады) этот сдвиг растянут на значительно большее время. Почти во всех органах имеет место избыток свинца. В костях, слюнных и щитовидных железах наблюдается постоянный избыток тория-X.

Своеобразно обстоит дело с тонким кишечником и с железистой частью желудка; в них вначале имеется избыток тория-X, который постепенно уменьшается и после прохождения через состояние равновесия сменяется избытком свинца.

Таблица 5

Отношение активностей дочернего и материнского вещества в органах крысы через разное время после интравенозной инъекции тория-X+торий-B в состоянии равновесия

Органы	Через 1 ч	Через 24 ч	Через 72 ч	Через 144 ч	Через 192 ч
Кровь	14,9	33,6	29,3	43,3	4,31
Печень	16,8	52,0	23,5	11,4	16,5
Селезенка	2,65	2,12	2,81	2,66	1,83
Почки	1,11	7,25	6,12	13,8	16,5
Легкие	1,64	1,22	3,95	64,2	2,01
Щитовидная железа	0,37	0,32	0,24	0,23	0,47
Слюнная железа	0,28	0,27	0,28	0,29	1,03
Лимфатический узел	1,31	2,25	2,06	9,82	1,27
Надпочечники	2,12	4,83	14,3	18,9	0,33
Яичники	2,33	3,61	4,92	8,12	4,63
Слизистая преджелудка	1,52	1,64	3,59	18,0	4,18
Слизистая железистой части желудка	0,30	0,50	3,06	2,67	0,34
Слизистая тонкого кишечника	0,59	1,37	6,93	13,2	16,3
Слизистая толстого кишечника	1,96	1,96	8,75	6,42	9,74
Костный мозг	5,92	15,0	13,8	15,5	25,4
Кость (метафиз+ +эпифиз)	0,38	0,29	0,54	0,52	0,62
Кость (диафиз)	0,30	0,51	0,40	0,43	0,76

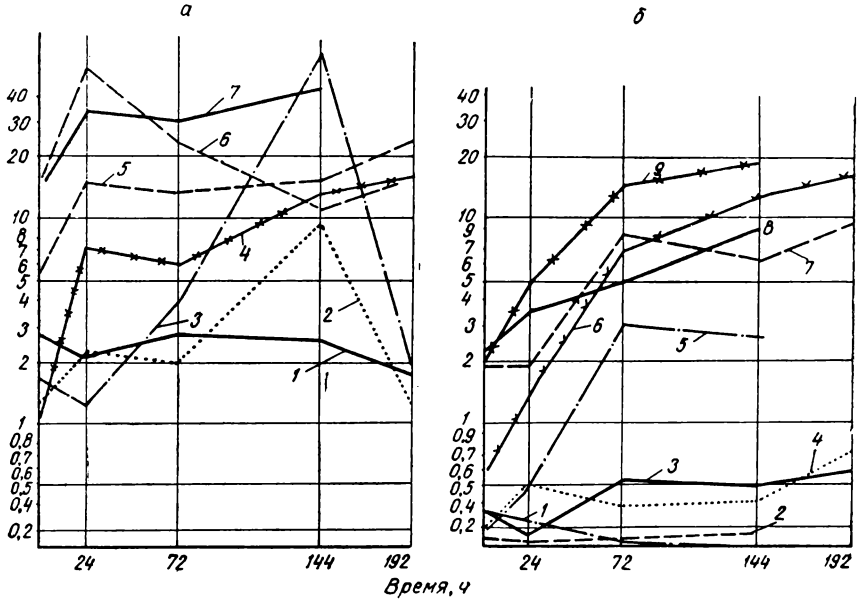


Рис. 2. Отношение радиоактивностей дочернего и материнского вещества в органах крысы в разное время после интравенозного введения.

а: *1* — селезенка; *2* — лимфатические узлы; *3* — легкие; *4* — почки; *5* — костный мозг; *6* — печень; *7* — кровь.

б: *1* — щитовидная железа; *2* — слюнная железа; *3* — кость (метафиз+эпифиз); *4* — кость (диафиз); *5* — железистая часть желудка; *6* — тонкие кишки; *7* — толстые кишки; *8* — гонады; *9* — надпочечник.

Интересно различие между отдельными частями желудочно-кишечного тракта.

С целью изучения динамики выделения материнского и дочернего вещества из организма были проведены обменные опыты. При этом изучали дифференциальное выделение тория-X и тория-B как через почки, так и через желудочно-кишечный тракт.

Результаты анализа приведены в табл. 6.

Таблица 6

Отношение радиоактивностей дочернего и материнского вещества в выделениях крысы в разное время после подкожного (п/к) и внутривенного (в/в) введения

Дни опыта	п/к		в/в	
	кал	моча	кал	моча
0-й	0,24	0,32	0,05	—
1-й	0,38	0,46	0,23	0,63
2-й	0,39	0,98	0,65	1,20
3-й	0,67	1,68	0,72	2,21
4-й	0,96	2,64	0,73	2,04
5-й	1,15	1,81	0,33	5,22
6-й	1,22	1,63	2,17	2,23
7-й	1,60	1,68	1,14	1,28
8-й	1,06	1,67	1,02	3,62
9-й	1,31	1,33	1,62	
10-й	0,90	2,24		
11-й	4,86	6,36		

Таблица 7

Выделение материнского и дочернего вещества в разные дни после введения невесомого препарата торий-X+торий-B в состоянии равновесия, % от введенной радиоактивности экстраполированной к моменту инъекции

Дни опыта	Кал		Моча	
	торий-X	торий-B	торий-X	торий-B
0-й	1,65	0,27	2,33	0,98
1-й	10,92	4,43	0,38	0,21
2-й	3,62	0,72	0,44	0,44
3-й	3,44	2,07	0,06	0,09
4-й	1,89	1,17	0,36	0,85
5-й	0,51	0,66	0,24	0,37
6-й	1,31	1,49	0,50	0,76
7-й	1,58	2,12	0,38	0,71
8-й	0,62	0,64	0,19	0,40
9-й	1,10	1,17	0,19	0,25

Цифры, приведенные в таблице, основаны на опытах с 8 крысами (4 с подкожным и 4 с внутривенным введением радиоактивности). У крыс с подкожным введением пробы мочи и кала брали до 5 раз в день и приведенные цифры представляют собой среднюю величину. У крыс с внутривенным введением пробы брали только один раз в сутки, поэтому полученные на них данные являются менее точными. Рассмотрение этих данных показывает, во-первых, что цифры изменяются довольно закономерно и, во-вторых, что говорить о каком-нибудь суще-

Таблица 8

Распределение материнской (I) и дочерней (II) радиоактивности (% от введенной радиоактивности) и их отношение (III) в теле крыс, умерщвленных в разное время после введения тория-X+тория-B в состоянии равновесия

Органы	7-й день			8-й день			10-й день			14-й день		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Печень	0,27	6,73	24,9	0,08	3,20	40,0	0,07	11,3	161,7	0,10	2,50	25,0
Легкие	0,10	0,24	2,43	0,07	0,25	3,58	0,05	0,53	10,5	0,06	0,14	2,27
Почки	0,10	3,45	34,5	0,03	0,92	30,6	0,02	1,78	89,0	0,06	0,38	6,39
Желудочно-кишечный тракт с содержимым	0,50	1,47	2,94	0,41	1,10	2,68	0,33	0,95	2,89	0,79	0,84	1,06
Селезенка	—	—	—	0,004	1,10	27,5	0,02	0,05	3,12	0,02	0,05	1,56
Кровь	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,02	0,92	46,1
Тушка	36,5	23,8	0,65	46,2	31,9	0,69	52,5	32,6	0,62	45,9	32,6	0,71
Сумма	37,5	35,7	0,95	46,8	38,5	0,82	53,0	47,2	0,89	47,0	37,4	0,80

ственном различии в относительной скорости выделения материнского и дочернего вещества крысами с подкожным и внутривенным введением нет достаточных оснований. Поэтому ниже мы будем рассматривать усредненные данные обеих серий, изображенные на рис. 3.

Из рассмотрения этих данных видно, что отклонение от состояния радиоактивного равновесия начинается очень рано, в первые же сутки достигая максимума избытка тория-X, затем уже со второй пробы это отклонение начинает уменьшаться и вскоре (в моче — на вторые-третьи,

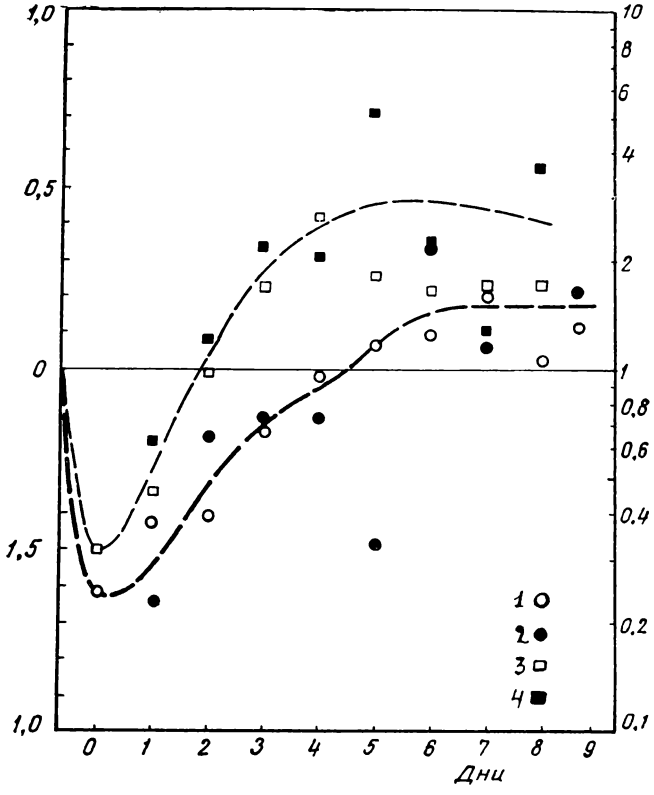


Рис. 3. Изменение во времени дифференциальной радиоактивности в выделениях крысы. (По оси ординат — отношение дочернего (ThB) к материнскому (ThX) веществу).

1 — кал, *3* — моча при подкожном введении радиоактивности; *2* и *4* — то же при внутривенном введении радиоактивности.

в кале на пятые-шестые сутки) достигается состояние равновесия, сменяющееся возрастающим избытком свинца.

Количественно относительная динамика выделения материнского и дочернего вещества представлена в табл. 7.

За первые пять дней опыта тория-X выделяется 25,1%, тория-B 11,2%. За последующие пять дней соответственно 6,6 и 8,6%.

При обменных опытах после окончания экспериментов крысы были сожжены для подведения общего баланса оставшейся в них радиоактивности. Полученные измерения были подвергнуты такому же анализу, как и в предыдущих разделах работы. Крысы с подкожным введением оказались для этой цели непригодными, так как первое измерение произво-

Таблица 9

Относительное количество радиоактивности в тушке крысы с интравенозным введением тория-X+торий-B через 7 суток после инъекции, % от введенной активности

Органы	Th-X	Th-B	Отношение
Вся тушка . .	36,46	23,75	0,65
в том числе:			
кости . . .	33,35	12,00	0,36
мягкие ткани (кожа, мышцы и пр.) . . .	3,11	11,75	3,78

дилось слишком поздно. По четырем крысам с внутривенным введением данные приведены в табл. 8.

Из таблицы видно, что в органах остается очень мало радиоактивности как материнской, так и дочерней. Практически вся радиоактивность скапливается в тушке и главным образом, как показывают данные табл. 9, в костях. Что касается отношений радиоактивностей, то они оказываются большей частью в плохом соответствии с цифрами, полученными в опытах по распределению. Однако говорить здесь о соответствии или несоответствии довольно трудно, так как эти данные относятся к разному времени. Отклонения большей частью происходят в отношении увеличения дочерней радиоактивности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, экспериментальные данные показывают, что поведение материнского вещества — радия (ThX) и дочернего — свинца (ThB) в организме различно. Прежде чем приступить к рассмотрению судьбы образовавшегося внутри организма дочернего элемента, мы хотим высказать некоторые соображения о возможных причинах, обусловливающих разное поведение в организме свинца и радия.

Ряд авторов [4] указывают на то, что физико-химическое состояние того или иного элемента в крови, наряду, конечно, с химическими свойствами, может явиться одним из наиболее существенных факторов, влияющих на поведение его в организме, во многом определяя характер распределения. В частности, разное распределение (свинца и тория) при подкожном и внутривенном введении они объясняют разным физико-химическим состоянием вводимых веществ в крови (коллоидальным — при внутривенном введении дающим максимум накопления в селезенке и печени, и комплексным состоянием — при подкожном введении приводящим к интенсивному отложению радиоактивности в костной ткани и почках).

Из литературных данных известно, что ионы одного и того же элемента в крови могут находиться в двух формах: в недиализируемом, связанном с белками состоянии, и диализируемом (молекулярно-растворенном, ионогенном, комплексном) [7]. Известно, что более мобильной является молекулярно-дисперсная фаза. Вполне вероятно, что и изучаемые нами вещества в крови циркулируют как в недиализируемом, так и в молекулярно-дисперсном состоянии. При этом вероятно, что относительно бо́льшая часть радия находится в молекулярно-растворенном, а свинца в недиализируемом состоянии. В таком случае разное физико-химическое состояние этих элементов в крови указало бы не только разное распределение их в организме, но и разную скорость перераспределения и, возможно, выделения. С этой точки зрения можно было бы понять разное поведение их в организме.

Для того чтобы установить возможное существование дополнительных факторов, влияющих на распределение и выделение дочернего вещества при образовании его внутри организма, нами был произведен

следующий расчет. Исходя из имеющихся в литературе данных о распределении невесомого свинца и радия при изолированном внутривенном введении, мы вычислили ожидаемые соотношения радиоактивности через 24 и 144 *ч* после введения. При этом мы предполагали, что образовавшийся внутри организма свинец ведет себя совершенно так же, как и введенный изолированно извне. За исходную точку принималось найденное нами соотношение через 1 *ч*.

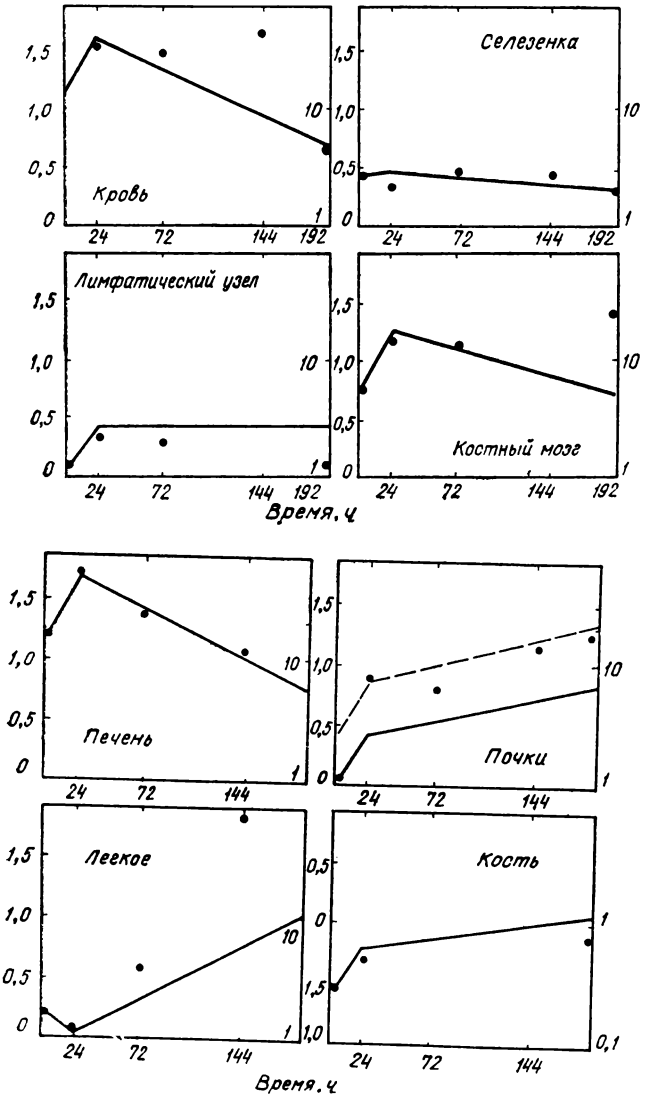


Рис. 4. Сравнение наблюдаемого отношения радиоактивностей (*точки*) с ожидаемым (*ломаная линия*).

На рис. 4 сопоставлены полученные в опыте соотношения с ожидаемыми при сформулированном выше предположении. Из этих данных явствует, что полученные нами данные в общем поддерживают сделанное предположение. В отношении знака отклонения от равновесия — соответствие полное. Что же касается абсолютной величины отклонения, то с разными органами дело обстоит по-разному. В селезенке и печени соответствие довольно хорошее. В крови, лимфатических узлах и легких при хорошем соответствии первых трех точек последние две показывают несистематическое отклонение. Так как у этих точек ошибка особенно велика, а последняя точка основана на данных от одной крысы, мы склонны считать, что эти отклонения являются скорее всего делом случая, по крайней мере они не дают повода для построения каких-либо дополнительных гипотез. В почках, костном мозге и костях имеет место систематическое отклонение от ожидаемых соотношений, причем везде — в смысле увеличения сдвига от состояния равновесия. Интересно, что как раз эти три органа, наряду с печенью, показывают наибольшие отклонения от приведенных данных других авторов (см. табл. 4).

Если ожидаемые соотношения вычислить исходя не из нашей первой точки, а из первой точки опытов Д. И. Семенова, А. З. Кача и Г. И. Борна [2], то для почек получается хорошее соответствие (на рис. 4 результаты этого дополнительного расчета изображены пунктирной линией). Можно думать, что здесь расхождение обусловлено ошибкой измерения, тем более что из двух цифр одна подходит довольно хорошо к величине, сообщаемой Д. И. Семеновым и др. [2]. Что же касается кости и костного мозга, то принятие величины, приводимой этими авторами, за исходную не уменьшает, а увеличивает получающиеся расхождения.

К сожалению, точность данных, с которыми нам пришлось иметь дело, как при наших основных расчетах, так и при вычислении констант выделения, на основании которых определялись ожидаемые соотношения, невелика. Поэтому мы не можем говорить о полной достоверности полученных расхождений, особенно в отношении костного мозга, где они обусловлены только двумя последними точками. Тем не менее сам факт этого расхождения, особенно в отношении костной ткани, являющейся основным резервуаром для накопления инкорпорированных тяжелых металлов, в которой расхождения особенно велики и систематичны, настолько интересен, что мы считаем возможным и необходимым на нем остановиться.

Даже если вычисленные нами ожидаемые соотношения неверны, то и тогда картина изменения дифференциальной радиоактивности в костях остается трудно объяснимой. На основании всех имеющихся данных можно с полной достоверностью заключить, что радий накопляется в костях очень быстро и, во всяком случае, уже в течение первых же суток (см. например, [8]) достигает максимума, после чего его содержание существенно не изменяется. В противоположность этому свинец накапливается в костях очень медленно и до 6-го дня его содержание все время увеличивается [2]. На основании этих данных следовало бы ожидать сравнительно быстрого достижения состояния равновесия. Даже при отсутствии накопления свинца оно достигалось бы практически уже на 2-е и 3-и сутки; в случае же добавочного поступления свинца в кости равновесие должно наступать еще раньше и даже, может быть, сменяться избытком свинца. Однако в течение всего опыта соотношение радиоактивностей остается приблизительно постоянным и меньшим единицы. Очень показательно, что такая же картина получается и в балансных опытах (см. табл. 8), где это соотношение прослеживалось до 14-го дня.

Это может быть объяснено следующим образом: радий, являясь аналогом щелочных земель, замещает в костях кальций и находится, таким образом, в структурно связанном, «физиологическом» состоянии. Поведение свинца на основании имеющихся данных можно считать аналогичным [9]. Атом свинца, образующийся в процессе радиоактивного распада, получает сильную отдачу, перемещаясь при этом на расстояние порядка нескольких сот ангстрем. Этого более чем достаточно для того, чтобы он потерял свою структурную связь и мог быть более легко выведен из организма. Кроме того, при образовании каждого атома свинца выделяется энергия около 19 млн. *эв*, рассеиваемая на расстояние порядка десятков микронов; при этом неизбежно происходят серьезные изменения в непосредственной близости от образовавшегося атома, которые могут влиять на дальнейшую его судьбу.

Данные по выделению изолированно введенного свинца отсутствуют в известной нам литературе. Однако, как установлено в работе [3], данные обменных опытов с определенного времени являются отражением процессов костного метаболизма: уже на 6-й день более 97% от остав-

шейся в организме радиоактивности сконцентрировано в костной ткани. Если это действительно так, то можно принять, что радиоактивность выделений определяется обменными процессами в костях. В таком случае на основании уже разобранных выше соображений следовало бы ожидать, что радиоактивность выделений должна довольно скоро начать стремиться к равновесию, которое достигалось бы уже в течение ближайших дней опыта (приблизительно на 6—8-й день). Однако в это время имеется значительный избыток радиоактивности дочернего вещества, причем не только не наблюдается тенденции к достижению равновесия, а наоборот, эта разница все увеличивается. Особенно замечательным является то, что отклонение от равновесия в костях и выделениях происходит в диаметрально противоположном направлении. Это, с одной стороны, является хорошим подтверждением высказанного нами выше взгляда об особенностях в распределении и выделении свинца при образовании его внутри организма. С другой стороны, этот факт еще раз говорит о существовании глубокой связи между костным метаболизмом и выделением данного элемента через почки и желудочно-кишечный тракт (конечно, начиная с определенного времени). Просто задержкой в выделении первично введенного свинца эти соотношения объяснены быть не могут, так как к тому времени, о котором идет речь, этот свинец составляет, ввиду короткого периода полураспада, ничтожную долю всего свинца, присутствующего в организме.

ВЫВОДЫ

1. Наш метод сравнительного анализа поведения в организме материнского и дочернего вещества вполне себя оправдывает. Он применим к данным как распределительных, так и обменных опытов и дает возможность составить достаточно ясную дифференциальную картину поведения материнского и дочернего вещества в организме.

2. В результате проведенной работы удалось установить принципиально новый, хотя и предполагавшийся ранее факт [1], заключающийся в том, что при возникновении внутри организма дочернее вещество может вести себя в некоторых органах иначе, чем при изолированном введении.

3. Наиболее вероятной причиной такой разницы являются последствия радиационных процессов, нарушающих микроструктуру живой ткани и обусловливающих перераспределение ее компонентов. Любопытно, что несмотря на сверхтонкую природу этих изменений, нам удается их экспериментально установить в опытах на целом высокоорганизованном объекте.

4. Целесообразной была бы постановка опытов, во-первых, для проверки и подтверждения описанных здесь явлений, а во-вторых, с другими парами радиоактивных цепей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. И. Борн, А. З. Кач и Д. И. Семенов. Исследование поведения в организме радиоактивной пары радий-Д+радий-Е.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 38.
2. Д. И. Семенов, А. З. Кач, Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения свинца в организме от весовой дозы и способа введения.— Там же, стр. 5.
Ю. И. Москалев. Опыты по распределению изотопа радия — тория-Х.— Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М., Медгиз, 1964, стр. 29.
4. А. З. Кач, Д. И. Семенов, Г. И. Борн. Исследование зависимости поведения то-

рия в организме от весовой дозы и способа введения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 14.
5. P. M. Wolf, H. I. Born. Über die Verteilung natürlichradioaktiver Substanzen im Organismus nach parenteraler Zufuhr. Strahlentherapie, 1941, **70**, 342.
6. P. M. Wolf, H. I. Born u. A. Catsch. Über die Verteilung natürlichradioaktiver Substanzen im Organismus nach parenteralen Zufuhr. II. Versuche mit Thorium-X und Thorium-B an Ratten.— Strahlentherapie, 1943, **73**, 509.
7. Д. Л. Рубинштейн. Общая физиология, М., 1947.
8. W. P. Norris a. W. Kisieleski. Comparative metabolism of radium, strontium and calcium.— Cold. Spr. Harb. Symp., 1948, **13**, 164.
9. F. Flury. Blei.— Handbuch der Experimentallen Pharmakologie, Bd III/3, Berlin, 1935, 1575.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

В. Г КУЛИКОВА

ПЕРЕХОД РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ ОТ МАТЕРИ К ПОТОМСТВУ

Несмотря на большой фактический материал, накопленный за последние десятилетия в области изучения действия ионизирующих излучений и излучателей на разные виды живых организмов, последствия радиоактивных загрязнений для окружающей нас живой природы остаются далеко еще не изученными. С точек зрения радиационной биогеоценологии и радиационной гигиены в настоящее время приобретает большое значение изучение вопросов миграции радиоактивных веществ по различным биологическим цепям. В связи с этим значительный интерес представляет вопрос о поступлении инкорпорированных радиоизотопов из организма беременных животных в плод через плаценту и с молоком кормящих матерей детенышам. Такая передача радиоактивных изотопов от матери потомству является одним из путей выведения излучателей из организма самки. С другой стороны, это способ передачи «заражения» потомству, а также дополнительный механизм одного из звеньев общей цепи миграции радиоизотопов из мест первичного загрязнения.

В настоящей работе с самого начала имелось в виду в опытах с единой методикой получить сравнительную феноменологическую картину проникновения наиболее распространенных радиоизотопов через плацентарный и молочный барьеры. При этом особое внимание было уделено изучению перехода от матери к потомству стронция-90 [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Исследования вели на белых крысах-самках (средний вес 200 *г*), забеременевших второй раз. Во время опытов животные находились на постоянном пищевом рационе. Радиоактивные изотопы кальций-45, марганец-54, кобальт-60, рубидий-86, стронций-90, иттрий-91, рутений-106, кадмий-115, цезий-137 и церий-144 в форме хлоридов, фосфор-32 (Na_2HPO_4), цинк-65 ($ZnSO_4$) и йод-131 (KJ) вводились в организм крысы однократ-

но внутрибрюшинно радиоактивностью до 3—5 *мккюри*. Исключение составляло железо-59 ($FeCl_3$), которое вводили внутривенно.

Радиоактивность определялась в тушках матерей и их потомства. Для этого тотально озоляли тушки, брали две параллельные пробы и измеряли торцовым счетчиком типа Т-25-БФЛ на радиометре типа Б или Б-2. Измерения марганца производили на сцинтилляционном счетчике. Результаты измерений пересчитывали на одного крысенка и выражали в процентах от величины радиоактивности, первоначально введенной матери. В том случае, когда работа велась с изотопом стронция, все препараты измеряли после установления радиоактивного равновесия с дочерним продуктом иттрием-90.

Первая серия опытов была поставлена на крысах со строго учтенным сроком беременности (от 1 до 22 дней). Первый день беременности устанавливался известным методом влагалищных мазков, подробно описанным в работе [2]. Отсчет беременности в днях вели по методу Вильсона и Карре [3]. Сразу после родов от каждой подопытной самки отбирали не менее двух крысят и исследовали их на радиоактивность. Содержание ее указывало на количество радиоизотопа, перешедшего к плоду от матери за период беременности. Оставшихся крысят забивали в десятидневном возрасте и также исследовали на радиоактивность. Количество излучателя, поступившего с молоком матери за указанное время, определяли по разности в содержании радиоактивности между десятидневными и новорожденными крысятами.

Во второй серии опытов изучалось поступление фосфора-32, кальция-45, марганца-54, цинка-65, стронция-90, кадмия-115 *m*, йода-131 и церия-144 с молоком в потомство из организма лактирующих животных. Радиоизотопы вводили на 5—8-й день лактации. В каждом опыте фиксировалось время появления радиоизотопов в молоке и затем их переход в потомство. Молоко для анализа на радиоактивность извлекали из желудка крысят-сосунков.

Все полученные в экспериментах данные подвергали статистической обработке с вычислением ошибок и достоверности разниц (величина *P*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Единство методики позволило провести количественное сравнение полученного материала в системе материнский организм — потомство. В табл. 1 и на рис. 1 представлены результаты первой серии опытов, указывающие на проникновение через плаценту в плод в период беременности и в организм крысят с молоком в период лактации различных по своему поведению в организме радиоактивных изотопов. Несмотря на ряд выявленных количественных различий для всех излучателей общей закономерностью является то, что почти все они в большом количестве поступают в плод через плаценту и выделяются с молоком в том случае, если вводятся самкам на поздних стадиях беременности. Особенно резко эта закономерность проявилась в поведении фосфора, кальция, цинка и стронция. При введении стронция самкам в первые 16 дней беременности каждый новорожденный детеныш выносит из организма матери в среднем только лишь 0,3% от введенной «дозы», а при введении на последних стадиях беременности вынос стронция на одного крысенка составляет почти 40%. Такая резкая зависимость перехода радиоизотопов в плод от сроков их введения в организм беременных самок объясняется, по-видимому, тем, что именно во второй половине беременности происходит интенсивное развитие эмбрионов, сопровождающееся закладкой и формированием основных органов и тканей, а также тем, что период ин-

Таблица 1

Содержание радиоактивных изотопов у потомства после внутрибрюшинного введения беременным крысам, % от введенного количества

Радиоактивный изотоп	Срок беременности крыс при введении радиоактивных изотопов, дни	Новорожденные крысята		Крысята 10-дневного возраста		Разница	P
		общее число	среднее содержание изотопа в крысенке, %	общее число	среднее содержание изотопа в крысенке, %		
P^{32}	11	3	0,80 ±0,013				
	16—22	13	2,09 ±0,07	43	3,58±0,132	1,49	<0,0002
Ca^{45}	10—16	17	0,74 ±0,044	13	1,94±0,121	1,20	0,0001
	17—22	14	3,31 ±0,450	41	3,81±0,109	0,50	0,12
Mn^{54}	13			4	2,69±0,435		
	18	4	1,83±0,381	21	2,38±0,077	0,55	0,04
Fe^{59}	15	12	1,10±0,067	4	1,52±0,095	0,42	0,0014
	19—22	10	2,00±0,102	20	2,37±0,090	0,37	0,012
Co^{60}	8—18	23	0,023±0,004	34	0,067±0,020	0,044	0,089
	19—22	14	0,168±0,033	20	0,153±0,015	—	1,00
Zn^{65}	5—7	3	0,41±0,022	9	1,05±0,032	0,64	0,0001
	11—22	18	1,55±0,129	48	2,41±0,147	0,86	0,001
Rb^{86}	10—22	28	0,84±0,089	36	1,56±0,027	0,72	<0,0001
Sr^{90}	1—16	25	0,29±0,019	77	0,88±0,025	0,59	0,0001
	17—19	16	2,04±0,187	21	2,63±0,192	0,59	0,035
	20—22	14	3,86 ±0,217	19	4,69±0,260	0,83	0,021
Y^{91}	10—22	38	0,018±0,0030	58	0,164±0,0139	0,146	<0,0001
Ru^{106}	1—10	19	0,003±0,0008	37	0,009±0,0008	0,006	0,0001
	11—22	35	0,033±0,0043	81	0,032±0,0027	—	0,80
Cd^{115m}	20	3	0,0092±0,0003	6*	0,0133±0,0016	0,004	0,13
J^{131}	6—22	12	0,082±0,017	32	0,142±0,03	0,060	0,32
Cs^{137}	1—8	9	0,12±0,007	40	0,53±0,176	0,41	0,0007
	9—22	28	0,28±0,010	38	1,11±0,053	0,83	<0,0001
Ce^{144}	6—22	56	0,006±0,0009	63	0,056±0,003	0,050	0,045

* Крысята двухдневного возраста.

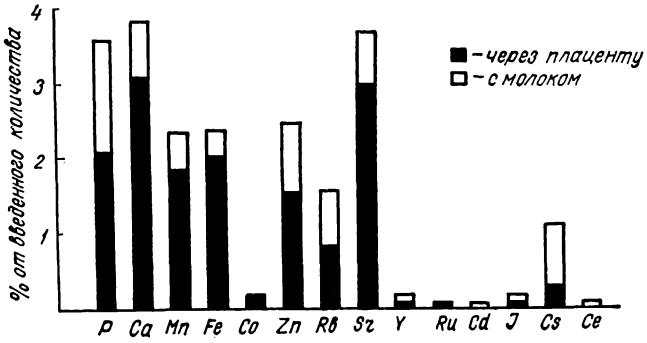


Рис. 1. Содержание радиоизотопов в тушках крысят при введении этих излучателей матерям во вторую половину беременности.

Таблица 2

Поступление радиоизотопов из материнского организма в потомство через плацентарный и молочный барьеры при введении их самкам во второй половине беременности, % от введенной «дозы» на средний помет из шести крысят

Путь поступления	P	Ca	Mn	Fe	Co	Zn	Pb	Sr	Y	Ru	Cd	J	Cs	Ce
Через плаценту . .	12,5	19,8	10,9	12,0	1,0	9,3	5,0	23,1	0,10	0,20	0,055	0,49	1,68	0,036
За 10 дней с молоком	8,9	5,1	5,1	2,2	0,2	5,1	4,3	4,9	0,88	—	0,024*	0,36	4,9	0,30
Всего. . .	21,4	24,9	16,0	14,2	1,2	14,4	9,3	28,0	0,98	0,20	0,079	0,85	6,58	0,33
Отношение $\frac{\text{плацента}}{\text{молоко}}$	1,4	3,8	2,1	5,4	5,0	1,8	1,2	4,7	0,1	—	2,3	1,4	0,3	0,1

* Молоко за два дня.

тенсивного клиренса соответствующих радиоизотопов в организме матери проходит на фоне почти сформировавшихся и относительно крупных плодов [4—6].

В табл. 2 в пересчете на средний помет из шести детенышей приведены сводные данные по поступлению радиоизотопов из организма матери в потомство при введении их самкам во второй половине беременности. Эти данные показывают, что разные радиоизотопы очень резко (иногда более чем в 100 раз) отличаются друг от друга по общему выделению из организма матери в организм детенышей. Больше всего выделяется фосфор, кальций и стронций (от 21 до 28%), затем следуют марганец, железо и цинк (от 14,0 до 16,0%), далее рубидий и цезий (от 6,5 до 9,3%); в значительно меньших количествах — кобальт, иттрий, и йод (от 0,8 до 1,2%) и, наконец, в ничтожных количествах рутений, кадмий и церий (от 0,08 до 0,3%). Из таблицы видно, что кальций, железо, кобальт и стронций в значительно больших относительных количествах выделяются через плаценту по сравнению с молоком (отношение выделенного через плаценту к выделенному через молоко равно 3,8—5,4). Фосфор, марганец, цинк, рубидий, кадмий и йод выделяются через плаценту также в несколько большем количестве, чем через молоко (отношение 1,2—2,3), а иттрий, цезий и церий, наоборот, выделяются через плаценту в заметно меньшем проценте, чем с молоком (отношение 0,1—0,3); наконец, рутений практически не выделяется с молоком. Следует сказать, что абсолютные значения представленных здесь

Таблица 3

Концентрация изотопов в молоке и тушке крысят в разное время после внутрибрюшинного введения лактирующим крысам, *имп/мин* на 1 *г* сухого веса

Время после введения изотопа, *ч*	Молоко								Тушка без содержимого желудка							
	P	Ca	Mn	Zn	Sr	Cd	J	Ce	P	Ca	Mn	Zn	Sr	Cd	J	Ce
0,5	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0
1	0	0	0	0	112	0	274	0	0	0	0	0	11	0	0	0
4	735	2416	0	705	1955	—	322	92	11	96	0	7	52	—	21	0
6	1222	1885	950	801	1633	—	446	108	68	158	34	10	56	—	135	2
24	562	607	753	720	585	67	394	84	242	463	54	206	234	71	308	3
72	67	43	919	123	69	113	84	13	266	521	262	288	277	268	249	14
120	54	22	2670	63	29	—	21	8	245	263	672	255	228	—	161	14

данных по поступлению радиоизотопов через молоко несколько занижены, так как в опытах не учитывалось естественное выделение этих радиоизотопов детенышами.

В табл. 3 приведены результаты второй серии опытов, показывающие, что уже через 1 ч после введения стронция и йода кормящим самкам, они в заметном количестве появляются в молоке. К 4-му *ч* в молоке были обнаружены почти все исследуемые радиоактивные изотопы, а через 6 *ч* после введения количество изотопов в молоке достигло максимального значения; через 24 ч концентрация некоторых из них (фосфора, кальция и стронция) в молоке снизилась в 2—3 раза, а в более поздний срок (на 5-й день) она стала для всех радиоактивных изотопов в 15—100 раз меньше их максимальной концентрации. Из второй половины табл. 3 видно, что содержание радиоактивных изотопов в тушках

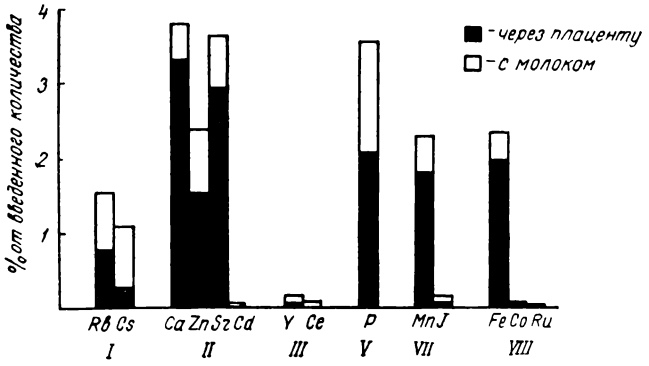


Рис. 2. Переход радиоизотопов, относящихся к разным группам (*I—III*, *V*, *VII*, *VIII*) периодической системы элементов, от матери к потомству крыс (вторая половина беременности).

крысят возрастает параллельно с таковой в молоке: через 24 *ч* она достигает максимальной величины и некоторое время удерживается на данном уровне, несколько снижаясь к 5-м суткам. Это обстоятельство свидетельствует о наступлении равновесного состояния между поступлением радиоизотопа с молоком и потерей его из организма с выделениями. Оно неоднократно отмечалось и другими исследователями [7, 8].

Подводя итог полученным результатам, можно заметить, что темпы выделения различных изотопов из организма матери через плаценту в плод и через молочные железы к новорожденным неодинаковы. Однако, если все изученные радиоизотопы сгруппировать в соответствии с их местом в периодической системе элементов, то в большинстве случаев можно заметить, что сходные по химическим свойствам радиоизотопы, принадлежащие к одной и той же группе, ведут себя в организме беременных и лактирующих животных более или менее сходно (рис. 2). Так, оба элемента I группы (рубидий и цезий) выделяются в заметных количествах как через плаценту, так и через молоко, правда, рубидия через плаценту выделяется несколько больше, чем цезия.

Три представителя II группы (кальций, цинк и стронций) можно отнести к числу интенсивно выделяющихся через молочный и плацентарный барьеры; все они (особенно кальций и стронций) в относительно большóм количестве выделяются через плаценту. Следует отметить, что как по общему выделению, так и по относительному (через плаценту и молоко) кальций и стронций весьма сходны, а цинк, принадлежащий к

другой подгруппе, несколько отличается от них. Однако кадмий, находящийся в одной подгруппе с цинком, очень мало переходит к потомству как через плаценту в плод, так и через молочные железы к новорожденным. В отношении элементов II группы Вилкинсон и Хоккер [9] показали, что проникновение через плаценту снижается с повышением атомного веса. Возможно это имеет место и в наших опытах.

Представители III группы (иттрий и церий) относятся к элементам, слабо выделяющимся из организма матери, оба элемента через молоко выделяются примерно в 10 раз больше, чем через плаценту. В этой связи следует отметить, что из редкоземельных элементов церий оказался менее подвижным, чем иттрий. Единственный представитель V группы (фосфор) ведет себя сходно с представителями II группы, отличаясь несколько большим относительным выделением с молоком. Йод, представитель VII группы, по общему проценту выделения близок к кобальту и иттрию, но по соотношению через плаценту и молоко занимает промежуточное между ними положение. Марганец оказался намного мобильнее йода, а по общему выделению похож на цинк и железо. Наконец, три представителя VIII группы (железо, кобальт и рутений) дают резкое падение выделения с повышением атомного веса (железа выделяется 14,2%, кобальта 1,2%, а рутения 0,2%), но все они очень слабо выделяются с молоком.

Следовательно, на основании полученных данных можно утверждать, что поступление различных радиоизотопов из материнского организма в потомство через плаценту в период беременности и с молоком в период лактации зависит как от физиологических факторов [10, 11], так и от физико-химических свойств элементов, связанных с их местом в периодической системе. Кроме того, проникновение радиоизотопов зависит от атомного веса элементов.

Опытами по определению коэффициентов дискриминации у млекопитающих [12], а также коэффициентов накопления у разных пресноводных растений и животных [13] было показано, что между химически близкими элементами может наблюдаться разница. Механизм такого поведения элементов-аналогов в разных системах не вполне ясен.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что радиоизотопы (фосфор-32, кальций-45, марганец-54, железо-59, кобальт-60, цинк-65, рубидий-86, стронций-90, иттрий-91, рутений-106, кадмий-115 *m*, йод-131, цезий-137 и церий-144) в бóльшем количестве поступают в плод через плаценту и выделяются с молоком в том случае, если вводятся в организм матери во вторую половину и особенно в последние дни беременности.

2. По величине общего выделения из организма самок (через плаценту во время беременности и с молоком за первые десять дней лактации) все радиоизотопы располагаются в следующем порядке: стронций > кальций > фосфор > марганец > цинк, железо > рубидий > > цезий > кобальт, иттрий, йод > церий > рутений > кадмий. В таком же порядке они располагаются по степени поступления в плод в период второй половины беременности, а порядок расположения радиоизотопов по степени их выделения с молоком в первые десять дней лактации выглядит следующим образом: фосфор>кальций, цинк, стронций, марганец, цезий>рубидий>железо>иттрий>йод, церий>кобальт>кадмий; рутений с молоком практически не выделяется.

3. Большинство изученных радиоизотопов переходит из организма самок через плаценту в плод в бóльших количествах, чем через молоко.

Исключение составляют иттрий, цезий и церий, которые в отличие от других радиоизотопов в большем количестве выделяются с молоком.

4. Радиоизотопы, введенные в организм самок в период лактации, сравнительно быстро обнаруживаются в молоке животных (одни через час: стронций, иттрий; другие через 4 *ч*: фосфор, кальций, цинк, церий). В соответствии с динамикой поступления радиоизотопов в молоко идет их накопление в тушках кормящихся этим молоком детенышей.

5. Сходные по химическим свойствам радиоизотопы, за некоторым исключением, поступают через плацентарный и молочный барьеры более или менее одинаково. С увеличением атомного веса элементов внутри группы уменьшается переход их через плаценту и молоко к потомству.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Куликова и Н. В. Тимофеев-Ресовский. О передаче радиостронция самками крыс детенышам.— Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, 1965, вып. 45.
2. Я. М. Кабак. Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований. М., «Сов. наука», 1945.
3. J. G. Wilson a. J. W. Karr. Effects of irradiation on embryonic development. I. X-rays on the 10 th day of gestation in the rat.— Amer. J. Anat., 1951, 88, 1—33.
4. В. Г. Куликова. Проникновение радиоизотопов через плацентарный и молочный барьеры из организма матери в потомство у млекопитающих. (Автореф. канд. дисс.). Свердловск, 1964.
5. И. П. Трегубенко. Судьба плутония в беременном организме и его влияние на жизнеспособность плода.— Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, вып. 46, 1966.
6. Ю. Д. Парфенов. Переход Sr^{90} от матери к потомству. (Автореф. канд. дисс.). М., 1966.
7. Л. Н. Бурыкина и М. А. Левченко. Накопление радиостронция у потомства, рожденного от животных, пораженных стронцием-90.— Сборник рефератов по радиационной медицине за 1957 г. М., Медгиз, т. 1, 1969, стр. 190.
8. Ф. Хоккер и Е. Шоу. Метаболизм Sr^{90} и Y^{90} и влияние лактации на задержку.— Материалы Международной конференции по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1955, М., 1958.
9. P. N. Wilkinson, F. E. Hoecker. Selective placental transmission of radioactive alcaline earths and plutonium.— Frans. Kansas Acad. Sci., 1953, **56**, 3, 341—363; Реф. ж. Химия, 1955, № 10, стр. 61.
10. М. С. Мицкевич. Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих. М., Изд-во АН СССР, 1957.
11. В. Г. Куликова. О проникновении стронция, цезия, рутения и железа через плацентарный и молочный барьеры.— Мед. радиология, 1959, **4**, 5.
12. Л. А. Булдаков и Ю. И. Москалев. О миграции Sr^{90} по биологической цепочке растение — овца — плод.— Бюлл. экспер. биол. мед., 1960, 10.
13. Е. А. Тимофеева-Ресовская. Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресноводных водоемов. Труды Ин-та биологии УФАН СССР, вып. 30, 1963.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Е. И. СУХАЧЕВА, И. П. ТРЕГУБЕНКО,
Д. И. СЕМЕНОВ

ВЛИЯНИЕ ЭДТА, ДДТЭ И ДТПА НА ПОВЕДЕНИЕ МАРГАНЦА-54 В ОРГАНИЗМЕ

Цель нашего исследования — сравнение эффективности разных комплексонов в предотвращении отложения в тканях и повышении выделения из организма радиоактивного марганца-54.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыт был поставлен на 15 крысах самках 8-месячного возраста, которым инъецировали внутривенно однократно по 10 *мккюри* раствора хлористого марганца-54, содержащего по 0,001 *мг* трехвалентного железа на крысу (pH раствора 2; объем 0,4 *мл*). Животных содержали в обменных клетках, собирали раздельно мочу и кал. На 3 крысах прослеживали выделение марганца до 13-го дня, затем их забивали для определения содержания излучателя в тканях. На остальных 12 крысах изучали воздействие раннего применения комплексонов. Для этого через

Таблица 1

Влияние раннего (через 2—3 *мин*) применения комплексонов на отложение в тканях и выделение из организма марганца-54 в первые сутки, % от баланса, составляющего 101,19±1,205% от введенного излучателя

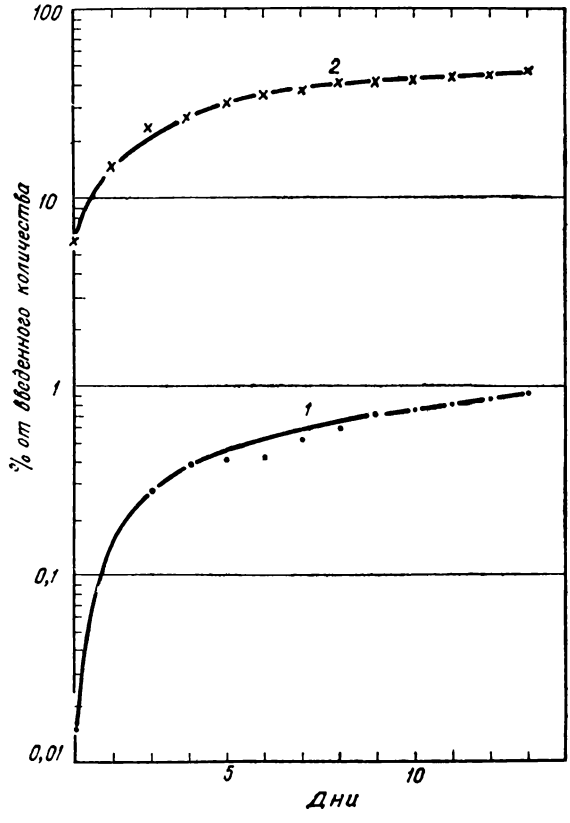
Ткани и выделения	Контроль	ЭДТА	ДДТЭ	ДТПА
Печень	23,95±1,96	18,70±0,74	19,83±1,34	17,74±0,75
Почки	5,72±0,67	3,73±0,40	2,63±0,14	3,57±0,37
Скелет	3,05±0,45	3,22±0,58	2,60±0,34	2,00±0,15
Мягкие ткани	54,99±3,79	55,13±1,43	43,86±2,42	42,33±4,82
Моча	0,41±0,06	10,64±0,99	21,50±3,59	28,70±2,70
Кал	11,88±4,66	8,58±2,26	9,58±1,39	5,66±3,34

Примечание. В каждой группе 3 крысы.

2—3 *мин* после внутривенного введения марганца-54 инъецировали также внутривенно по 20 *мкгмолей* раствора натриевых солей ЭДТА или ДДТЭ, или ДТПА (pH 7), а через одни сутки животных забивали. Измерение содержания марганца-54 проводили по гамма-излучению на сцинтилляционном счетчике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТА

Микроколичества марганца-54, содержащие примесь трехвалентного железа около 0,001 *мг*, депонируются в первые сутки (табл. 1, «конт-



Кумулятивное выделение марганца-54 с мочой (*1*) и калом (*2*) после внутривенного введения.

роль») в основном в печени (24%), почках (5,7%) и в остальных мягких тканях (55%); в скелете откладываются незначительные количества марганца (3%). С мочой в течение суток выделяется менее 0,5%, с калом — около 12%. В дальнейшем также резко превалирует выделение с калом (рис. 1), постепенно снижающееся к 13-му дню до 1—2%. В общем за 13 дней с калом выделяется около 47%, а с мочой менее 1% (табл. 2). Насколько можно судить по двум срокам (1-й и 13-й дни; ср. табл. 1 и 2), марганец мобилизуется из мягких тканей заметно интенсивнее, чем из скелета.

Раннее (через 2—3 *мин*) применение комплексонов значительно повышает выделение излучателя с мочой, но снижает его выделение с ка-

Таблица 2

Содержание марганца-54 в тканях и кумулятивное выделение его с мочой и калом к 13-му дню после внутривенного введения, % от введенного количества

Ткани и выделения	Содержание Mn^{54}
Печень	16,72±1,06
Почки	3,22±0,16
Скелет	2,47±0,53
Мягкие ткани	28,95±2,29
Моча	0,92±0,03
Кал	46,86±2,60

Примечание. Исследовалось 3 крысы.

лом (табл. 1). При этом уменьшается отложение марганца в мягких тканях, печени и почках; несколько снижается и депонирование его в скелете под влиянием ДДТЭ и ДТПА. Чем в большей степени комплексон повышает выделение марганца с мочой, тем сильнее уменьшается его выделение с калом.

Интересно сопоставить выведенное комплексонами количество марганца из организма (в целом или только с мочой) с константами устойчивости образуемых ими комплексов с этим металлом. В химической литературе приводятся близкие, но все же разные значения констант устойчивости комплексов. Поэтому мы приняли из них средние величины: (Mn. ЭДТА) $=10^{13,4}$; (Mn. ДДТЭ) $=10^{13,2}$; (Mn. ДТПА) $=10^{15,2}$.

Как видно из этих данных, логарифмы констант устойчивости комплексов марганца с ЭДТА (13,4) и с ДДТЭ (13,2) практически одинаковы и не дают оснований для объяснения большей эффективности ДДТЭ в выведении марганца с мочой. Если же учесть, что ЭДТА дает с кальцием (концентрация которого столь высока в крови) более стойкие комплексы, чем ДДТЭ (логарифм константы устойчивости, соответственно, 11 и 10; у ДТПА эта величина также 11), и определить из этих данных так называемые логарифмы констант вытеснения кальция, [1], то получится хорошее соответствие с эффективностью комплексонов. Логарифмы констант вытеснения будут равны: у ЭДТА 2,4, у ДДТЭ 3,2, у ДТПА 4,2. Теперь можно принять, что чем выше константа вытеснения, тем сильнее эффект комплексона в выведении марганца из организма. В общем, в том же соответствии находится и влияние комплексонов на отложение марганца во внутренних органах и тканях.

ВЫВОДЫ

1. Изучено влияние раннего применения комплексонов ЭДТА, ДДТЭ и ДТПА на поведение внутривенно введенного марганца-54 в организме крысы.

2. Комплексоны снизили отложение марганца во внутренних органах и тканях, повысили значительно выделение его с мочой, но несколько снизили выделение с калом.

3. Наблюдается соответствие между эффективностью комплексонов и константами вытеснения ионов кальция ионами марганца из комплексов его с ЭДТА, ДДТЭ и ДТПА.

ЛИТЕРАТУРА

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

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

*И. П. ТРЕГУБЕНКО, Е. И. СУХАЧЕВА,
М. Н. БЕЛОВА, О. А. НЯТИНА,
Г А. МЕНЬШИКОВА, Д. И. СЕМЕНОВ*

ВЛИЯНИЕ ЭДТА, ЦГТА И ДТПА НА ПОВЕДЕНИЕ КАДМИЯ-115 В ОРГАНИЗМЕ

Кадмий широко используется в промышленности, и его растворимые соединения очень токсичны [1; 2]. Имеются сообщения о хорошем терапевтическом эффекте ЭДТА при отравлениях кадмием [3].

Настоящие опыты имели целью сравнить эффективность разных комплексонов в предотвращении отложения в тканях и повышении выделения кадмия из организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводили на белых лабораторных крысах самцах 6-месячного возраста. Раствор хлорида кадмия-115 *m*, содержащий по 8 *мккюри* излучателя и 0,3 *мг* стабильного кадмия, в объеме 0.4 *мл* вводили внутривенно (pH раствора 2), а через 2—3 *мин* в противоположную хвостовую вену инъецировали по 20 *мкгмолей* комплексонов ЭДТА, ЦГТА или ДТПА в кальциевой форме. Другим крысам эти комплексоны инъецировали внутрибрюшинно по 200 *мкгмолей* на 8-е сутки после инкорпорации излучателя. Кроме того, было изучено поведение в организме готовых комплексов кадмия-115 *m* (раствор содержал 2,6 *мкгмоля* стабильного кадмия) с 8-кратным избытком указанных комплексонов при внутривенном введении. Применялась обычная, описанная ранее методика изготовления образцов тканей и выделений для измерения содержания радиоактивности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Комплекс кадмия с ЭДТА, имеющий константу устойчивости $10^{16,5}$, до некоторой степени разрушается в организме, о чем свидетельствует немалое накопление его в печени (9,6%) и почках (3,5%), основная же

Таблица 1

Поведение в организме готовых комплексов кадмия-115 с ЭДТА, ЦГТА или ДТПА, % от баланса

Ткани и выделения	$CdCl_2$	Cd.ЭДТА	Cd.ЦГТА	Cd.ДТПА
Печень	76,19±1,92	9,59±0,533	1,444±0,162	0,647±0,077
Почки	2,29±0,21	3,51±0,224	1,668±0,487	0,849±1,158
Скелет	2,44±0,20	0,87±0,133	0,020±0,001	0,023±0,003
Мягкие ткани	7,58±0,87	1,48±0,338	0,353±0,052	0,255±0,051
Моча	0,24±0,03	80,94±1,900	95,105±0,207	97,007±0,753
Кал	2,75±0,84	3,61±1,463	1,410±0,437	1,219±0,470

Примечание. В каждой группе 3 крысы, в группе $CdCl_2$ 4 крысы. Животные забиты через 24 *ч*.

Таблица 2

Влияние раннего применения комплексонов (через 2—3 *мин* после инкорпорации излучателя) на отложение в тканях и выделение из организма кадмия-115 *т*, % от баланса

Ткани и выделения	Контроль	ЦГТА	ЭДТА	ДТПА
Печень	76,19±1,920	59,55±0,524	42,08±2,390	21,07±1,835
Почки	2,29±0,208	2,08±0,203	3,29±0,334	1,34±0,170
Селезенка	0,45±0,039	0,48±0,064	0,35±0,063	0,20±0,083
Легкие	0,30±0,032	0,14±0,018	0,14±0,010	0,03±0,003
Желудок и тонкий кишечник	3,64±0,237	3,13±0,317	2,18±0,390	0,82±0,035
Толстый кишечник	4,11±0,750	3,70±0,542	3,61±0,614	2,90±1,070
Скелет	2,44±0,200	2,09±0,096	1,55±0,112	0,35±0,050
Мягкие ткани	7,59±0,874	7,70±0,924	6,70±0,695	2,62±0,251
Моча	0,24±0,034	19,49±0,865	37,73±1,700	68,56±1,200
Кал	2,75±0,835	1,64±0,486	2,37±0,440	2,11±0,456

Примечание. В каждой группе 4 крысы.

масса (81%) комплекса выделяется с мочой (табл. 1). Все же это разрушение ничтожно, если сравнить с величинами накопления в тканях, в особенности в печени (76,2%), простой соли кадмия. Более стойкие комплексы с ЦГТА и ДТПА (константы устойчивости их, соответственно, равные $10^{19,2}$ и $10^{18,9}$), задерживаются в организме в течение суток лишь в незначительных количествах (3,5 и 1,8%), т. е. примерно так же, как и сами комплексоны [4]; основная масса их выделяется с мочой (95 и 97%). Это говорит о том, что данные комплексы не расщепляются в условиях организма.

Специальный интерес представляет очень высокое относительное накопление кадмия, инъецированного в форме комплексонатов, в почках: 22,7% от задержанного в организме в случае Cd. ЭДТА, 48% в случае Cd. ЦГТА и 47,8% в случае Cd. ДТПА (для хлорида кадмия эта величина составляет лишь 2,36%). Такое обстоятельство может быть использовано для селективного облучения радиоактивным кадмием почечных опухолей.

Раннее применение комплексонов (табл. 2) вызывает снижение отложения кадмия в тканях и повышение его выделения с мочой. Интересно отметить, что и по константе устойчивости, и по так называемой константе вытеснения [5, 6] ЦГТА превосходит ЭДТА, однако выводит меньше

кадмия из организма. Наибольший эффект получен с ДТПА, имеющим константу вытеснения $10^{8,2}$ (у ЭДТА она для кадмия $10^{5,5}$, у ЦГТА $10^{6,7}$). Трудно сказать, можно ли отнести меньшую эффективность ЦГТА за счет структуры его молекулы, медленности образования комплекса с кадмием в крови.

Позднее применение комплексонов, на 8-й день после инкорпорации кадмия, вызвало слабый эффект: выделение излучателя с мочой повысилось с 0,005—0,017 до 0,032—0,058% под влиянием ЭДТА и до 0,10—0,20 под влиянием ЦГТА и ДТПА. Такое слабое повышение выделения при дозе комплексонов в 200 *мкгмолей* не наблюдалось нами на других металлах. Возможно, это обусловлено тем, что мы инкорпорировали весомые количества кадмия (0,3 *мг* стабильного изотопного носителя), а как известно [5], в таком случае эффективность комплексонов значительно ниже, чем при невесомых количествах металла.

ВЫВОДЫ

1. Изучали поведение в организме животного готовых комплексов кадмия с ЭДТА, ЦГТА и ДТПА, влияние раннего и позднего применения этих комплексонов на отложение в тканях и мобилизацию из организма кадмия, инъецированного в весомых количествах (по 0,3 *мг* на крысу) внутривенно.

2. Комплекс кадмий-ЭДТА частично распадается в условиях организма, а комплексы его с ЦГТА и ДТПА, обладающие более высокими константами устойчивости, практически полностью выделяются из организма в течение первых суток.

3. Раннее применение комплексонов существенно снижает отложение кадмия в тканях и повышает выделение его с мочой. Наибольшее влияние оказал ДТПА.

4. Позднее применение комплексонов дает едва заметный эффект.

5. Устойчивые комплексы кадмия-115 *т* практически полностью выделяются через почки, а часть излучателя селективно задерживается в них (23—48% от остающегося в организме). Это может быть использовано для облучения опухолей почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. О. Войнар. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., «Советская наука», 1953, стр. 298.
2. Н. В. Лазарев. Химически вредные вещества в промышленности. Ч. II, М.—Л., Госхимиздат, 1951, стр. 319.
3. L. H. Cotter. Treatment of cadmium poisoning with edathamil calcium dissodium.— J.A.M.A., 1958, **166**, 735.
4. H. Foreman. The pharmacology of some useful chelating agents.— Metal-Binding in Medicine. Под ред. M. J. Seven, L. A. Johnson. Lippincott Co., Philadelphia — Montreal, 1960, 82.
5. Д. И. Семенов. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. I. Механизм действия комплексонов.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 4.
6. D. I. Semenov, I. P. Tregubenko. Regularities of metal excretion from organisms on late application of complexons.— Nature (London), 1962, **193**, 391.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Н. М. ВОРОНИНА, И. П. ТРЕГУБЕНКО, Н. И. ЛАТОШ,
Е. И. СУХАЧЕВА, Д. И. СЕМЕНОВ

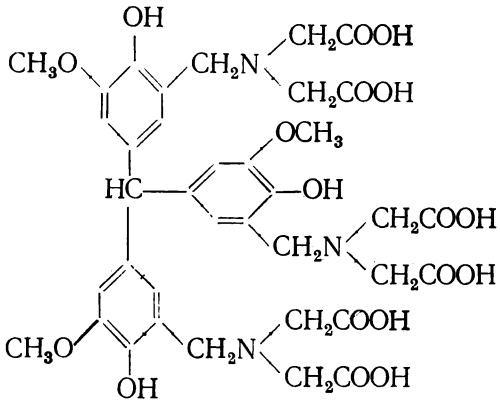
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ (ИМИНОДИАЦЕТАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИТРИФЕНИЛМЕТАНОВОГО РЯДА) НА ПОВЕДЕНИЕ ЖЕЛЕЗА-59, ЦИНКА-65, СТРОНЦИЯ-90 ИТТРИЯ-91 И ЦЕРИЯ-144 В ОРГАНИЗМЕ

О влиянии комплексонов самого различного строения на поведение металлов в животном организме имеется обширная литература. В последнее время намечается тенденция поиска новых веществ из этой группы и испытание их биологических свойств с целью отыскания специфического воздействия на обмен того или иного токсического или радиоактивного изотопа металла. В настоящем сообщении приводятся результаты испытаний препаратов, синтезированных в лаборатории детоксицирующих средств Института химии Уральского филиала АН СССР. Эти препараты — иминодиацетатные производные окситрифенилметанового ряда — являются продуктами конденсации лейкофуксона (препарат В-7), лейкобензаурина (препараты В-11 и В-12), лейкоаурина (препарат В-9) или лейкоруброкола (препарат 15-Р) с иминодиуксусной кислотой и формальдегидом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводили на белых лабораторных крысах самцах 5- и 7-месячного возраста и самках 6-месячного возраста. Животным инъецировали внутривенно по 0,4 *мл* растворов хлоридов следующих радиоизотопов: железа-59 (содержащего 0,005 *мг* стабильного изотопа во вводимом объеме), цинка-65 (содержащего 0,18 *мг* стабильного изотопа), стронция-90 — иттрия-90, иттрия-91 и церия-144 (без носителей); при pH растворов 2. Радиоактивность растворов составляла 3—4 *мккюри* на крысу. Через 2—3 *мин* после инкорпорирования радиоизотопов в противоположную хвостовую вену инъецировали комплексоны по 20 *мкгмолей* на крысу в объеме 0,4 *мл*; при pH растворов 7:

Индекс	Структурная формула комплексона	Химическое название комплексона
В-7		3-[(N-дикарбоксиметил)-аминометил]-4-окситрифенилметан
В-12		3,3′-ди-[(N,N′-дикарбоксиметил)-аминометил]-4,4′-диокситрифенилметан
В-11		3,3′, 5, 5′-тетра-[(N, N′, N″, N‴-дикарбоксиметил)-аминометил]-4,4′-диокситрифенилметан
В-9		3, 3′, 3″-три-[(N, N′, N″-дикарбоксиметил)-аминометил]- 4, 4′, 4″-триокситрифенилметан

Индекс	Структурная формула комплексона	Химическое название комплексона
15-Р		3, 3′, 3″-три-[(N, N′, N″-дикарбоксиметил)-аминометил]-4, 4′, 4″-триокси-, 5, 5′, 5″-триметокситрифенилметан

Животных содержали в обменных клетках, забивали через 24 *ч*. Изготовление образцов тканей и выделений животных проводили обычным, описанным ранее, способом. Измерение радиоактивности β-излучателей в образцах проводили под счетчиком Т-25-БФЛ, γ-излучателей — под сцинтилляционным счетчиком. Содержание излучателей в тканях и выделениях выражали в процентах баланса, который составлял в отдельных опытах не менее 96% от инъецированной крысам радиоактивности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Все препараты резко повысили выделение иттрия-91 с мочой, в особенности В-9, В-11 и 15-Р (табл. 1 и рис. 1); с калом статистически достоверное повышение выделения дал только препарат В-7. При этом все комплексоны значительно снизили отложение иттрия в скелете (в меньшей степени В-7) и в мягких тканях (в меньшей степени В-12). Отложение излучателя несколько повысилось под влиянием комплексона В-7 в печени, а под влиянием комплексона В-12 — в почках. По своей эффек-

Таблица 3

Влияние комплексона 15-Р на отложение в тканях и выделение из организма железа-59 (по 0,005 *мг* $FeCl_3$ на крысу), цинка-65 (по 0,18 *мг* $ZnCl_2$ на крысу), стронция-90 и иттрия-90 (без носителей)

Ткани и выделения	Железо-59		Цинк-65		Стронций-90		Иттрий-90	
	К	15-Р	*К*	15-Р	*К*	15-Р	*К*	15-Р
Печень	16,35	13,90	14,36	5,45	0,16	0,07	6,92	1,12
Почки	2,08	1,55	1,75	1,45	0,18	0,13	7,09	4,94
Скелет	49,80	55,00	13,99	7,36	63,40	60,00	52,00	15,40
Мягкие ткани	29,94	25,56	50,80	38,33	23,17	24,80	22,35	8,30
Моча	1,12	2,37	6,92	41,06	9,70	10,83	11,32	69,94
Кал	0,71	1,62	12,18	6,35	3,39	4,17	0,32	0,30

Примечание. В каждой группе 5 крыс. Животные забиты через 24 *ч*. *К* — контрольные группы.

Таблица 1

Влияние комплексонов В-7, В-9, В-11, В-12 и 15-Р на отложение в тканях и выделение из организма иттрия-91

Ткани и выделения	Контроль	В-7	В-9	В-11	В-12	15-Р
Печень	6,62±0,69	9,16±0,90	2,43±0,16	1,54±0,22	5,30±0,25	1,66±0,40
Почки	5,62±0,37	3,09±0,37	4,50±0,29	2,61±0,13	9,62±0,69	5,87±0,67
Скелет	42,98±0,82	21,47±2,33	5,86±0,29	8,96±0,29	11,36±0,223	12,07±1,14
Мягкие ткани	29,50±2,22	17,23±2,39	14,77±0,94	2,68±0,70	22,64±0,788	7,03±0,91
Моча	13,96±1,37	43,03±5,19	70,48±1,44	82,77±0,70	49,23±1,286	72,83±1,74
Кал	1,32±0,17	6,02±0,60	1,96±0,77	1,44±0,27	1,85±0,707	0,54±0,10

Примечание. В каждой группе 5 крыс. Животные забиты через 24 *ч*.

Таблица 2

Влияние комплексонов В-7, В-9, В-11, В-12, 15-Р на отложение в тканях и выделение из организма церия-144

Ткани и выделения	Контроль	В-7	В-9	В-11	В-12	15-Р
Печень	53,80±2,285	28,69±1,396	9,40±0,730	8,66±0,702	6,14±0,194	11,66±1,052
Почки	4,26±0,398	1,43±0,237	1,84±0,486	2,14±0,181	6,87±0,056	3,99±0,445
Скелет	22,95±1,340	12,65±0,608	10,50±1,135	13,70±0,435	7,95±0,441	18,70±1,350
Мягкие ткани	16,03±1,636	28,82±4,73	6,78±1,270	6,49±0,360	10,37±0,846	9,98±1,918
Моча	1,86±0,110	9,21±1,480	70,48±0,852	66,16±1,228	64,66±0,710	55,00±1,870
Кал	1,10±0,221	19,20±2,240	1,00±0,133	2,85±0,835	4,01±0,253	0,67±0,151

Примечание. В каждой группе 4 крысы. Животные забиты через 24 *ч*.

тивности в выведении иттрия из организма при столь раннем применении комплексоны В-9, В-11, и 15-Р не уступают широко изученному в экспериментах и применяемому в лечении отравлений токсическими стабильными и радиоактивными изотопами металлов комплексону ЭДТА [1].

В опытах с церием-144 (табл. 2) наименьшее выведение с мочой дал препарат В-7 (9,21%), однако он резко повысил выделение церия с калом (до 19,20%). Интересно, что этот же препарат повысил содержание в

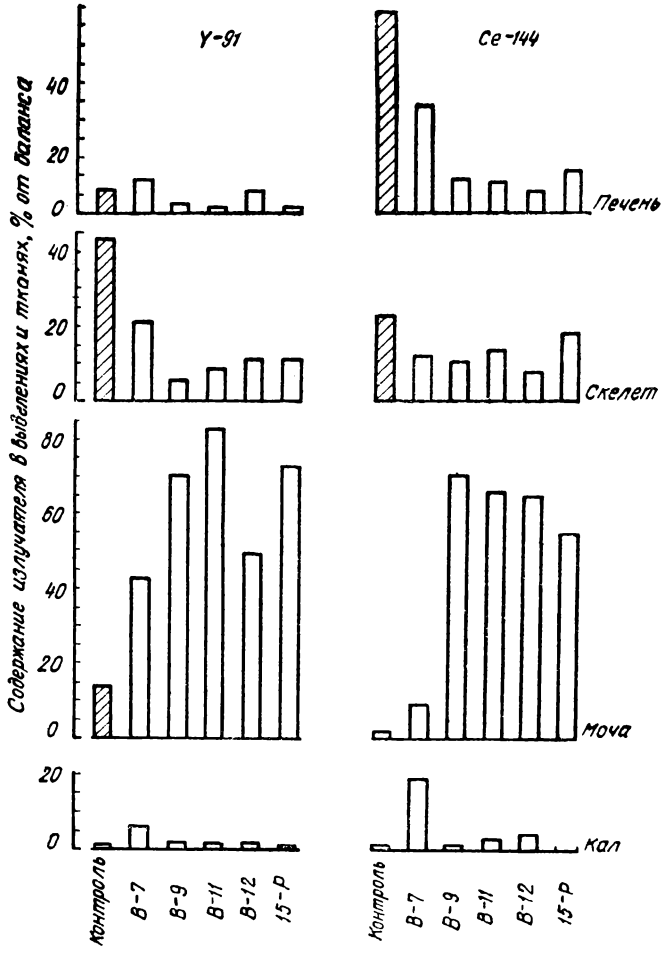


Рис. 1. Влияние препаратов на величину отложения в тканях и выделения из организма иттрия-91 и церия-144.

кале и иттрия-91 (до 6,02%). Все остальные комплексоны вывели с мочой значительно больше церия, чем известный комплексон ЭДТА [1]; при этом, 15-Р по своей эффективности приблизился к комплексону ДДТЭ [1], а остальные даже превзошли его. Особенно следует отметить то обстоятельство, что эта группа комплексонов значительно снизила отложение церия в скелете; такой эффект наблюдался ранее у ДДТЭ и, в особенности, у ДТПА, но отсутствовал у ЭДТА [1, 2].

На других излучателях был испытан только препарат 15-Р (табл. 3 и рис. 2). Он не оказал влияния на поведение стронция-90 в организме и дал незначительный эффект в опытах с железом-59. Правда, как указано в методической части работы и в таблице, инъецированный раствор железа содержал 0,005 *мг* стабильного изотопного носителя, так что мы воздерживаемся переносить этот результат на микроколичества железа без носителей. Инкорпорированный раствор цинка-65 также содержал изотопный носитель, причем в значительно большей степени (0,18 *мг*), чем и объясняется малое естественное выделение его с мочой, по сравнению с микроколичествами [3]. Все же 15-Р повысил выделение цинка с мочой с 6,92 до 41%, несколько снизив содержание в кале; при этом существенно уменьшилось отложение излучателя в печени, скелете и мягких тканях. На иттрии-90 препарат дал аналогичный с приведенным в табл. 1 (иттрий-91) результат.

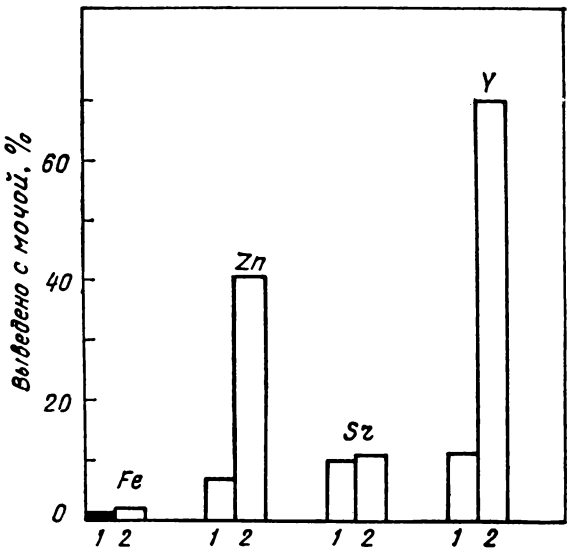


Рис. 2. Влияние препарата 15-Р на величину выделения железа-59, цинка-65, стронция-90 и иттрия-90 с мочой.

1 — контроль, *2* — препарат 15-Р.

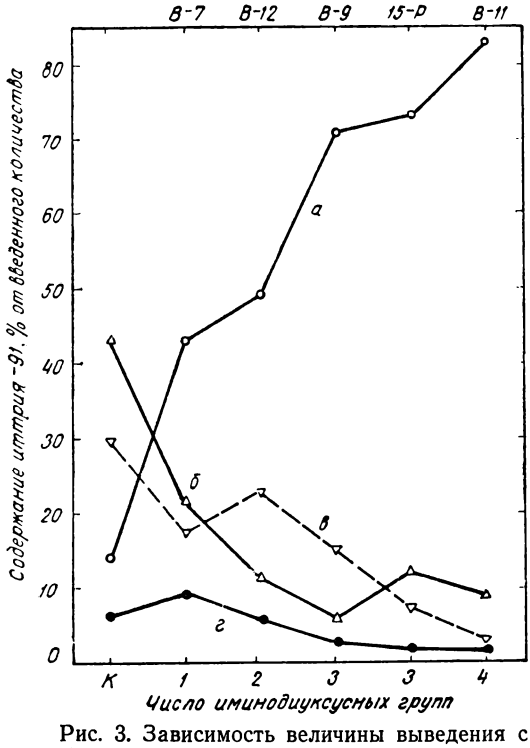


Рис. 3. Зависимость величины выведения с мочой и предотвращения отложения в тканях иттрия-91 от числа иминодиацетатных группировок в молекуле испытанных комплексонов.

а — моча, *б* — скелет, *в* — мягкие ткани, *г* — печень. *К* — контроль.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Испытанные комплексоны в разной степени повлияли на поведение излучателей в организме. Константы устойчивости образуемых ими комплексов не определялись, поэтому мы затрудняемся сделать более конкретные выводы, но пока можно привести феноменологическую связь между эффективностью и строением испытанных соединений.

В отношении иттрия эффект комплексонов четко возрастает с увеличением числа иминодиуксусных

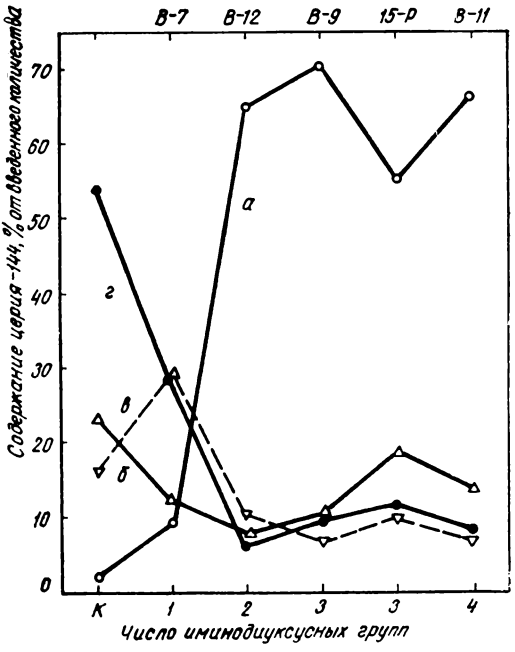


Рис. 4. Зависимость величины выведения с мочой и предотвращения отложения в тканях церия-144 от числа иминодиацетатных группировок в молекуле испытанных комплексонов.

а — моча, *б* — скелет, *в* — мягкие ткани, *г* — печень. *К* — контроль.

группировок в их молекуле (рис. 3). Не удивительно, что В-7 оказал наименьший эффект (в выведении иттрия с мочой и в предотвращении отложения его в тканях); константы устойчивости образуемых им комплексов должны быть низкими, так как, имея одну комплексующую группировку, В-7 не создает хелатного кольца (отсутствует «хелатный эффект», усиливающий устойчивость комплекса). У комплексона В-12 обе иминодиуксусные группировки находятся у разных колец, что не дает им возможности сблизиться настолько, чтобы полностью проявить хелатный эффект. Поэтому его действие, хотя и превышает эффективность В-7, заметно ниже, чем у остальных препаратов. Комплексоны 15-Р и В-9, имеющие по 3 иминодиуксусных группировки, могут обладать таким пространственным строением, когда комплексующие группировки максимально сближены, а поэтому их комплексующие свойства проявляются наиболее сильно. Комплексон В-11, имеющий 4 иминодиуксусные группы у двух колец, обладает наибольшим эффектом. Такое его строение обеспечивает наиболее благоприятное расположение комплексующих групп для связывания металла в прочный комплекс.

В опытах с церием-144 наблюдается несколько иная картина: относительно меньшая эффективность В-7 (с одной иминодиуксусной группировкой), резкий подскок эффективности у В-12 (с двумя иминодиуксусными группировками), затем возрастание у В-9 и В-11, имеющих, соответственно, 3 и 4 иминодиуксусные групировки (рис. 4). Меньший эффект на церии препарата 15-Р, имеющего так же, как и В-9, три иминодиуксусные группировки, но содержащего, кроме того, 3 метоксильные группы, пока что трудно объяснить. Не вдаваясь в подробности, следует отметить, что в общем эффективность испытанных веществ растет симбатно числу комплексующих группировок в их молекуле.

ВЫВОДЫ

1. Изучали влияние комплексонов (иминодиацетатных производных окситрифенилметанового ряда) на отложение в тканях и выделение из организма радиоактивных изотопов железа, цинка, стронция, иттрия и церия.

2. Установлены различия их действия, объясняемые структурными особенностями комплексонов и количеством в их молекуле иминодиацетатных группировок.

3. Показано, что эффективность комплексонов (величина выведения иттрия и церия из организма и степень снижения их отложения в тканях) растет симбатно увеличению числа иминодиацетатных группировок в их молекуле.

4. По своей эффективности препараты с 3 и 4 группировками не уступают широко изученному и применяемому в терапии комплексону ЭДТА (данные опытов с иттрием), а в ряде случаев (опыты с церием) значительно его превосходят.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи этилендиаминтетрауксусной, диэтилентриаминпентауксусной кислот и диаминодиэтилового эфира тетрауксусной кислоты.— Биохимия, 1961, **26**, вып. 1, стр. 177—187.
2. A. Catsch, Du Khuong Lê, H. Melchinger. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten. Strahlentherapie, 1958, **106**, 4, 606—626.
3. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 20—56.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

И. В. ПОДГОРНАЯ, Н. И. ЛАТОШ,
И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ (ОКСИ- И СУЛЬФОЗАМЕЩЕННЫХ ЭДТА И ИМИНОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ) НА ПОВЕДЕНИЕ ЦЕРИЯ-144 В ОРГАНИЗМЕ

Известно, что производные иминодиуксусной кислоты, например ЭДТА, способны резко увеличивать выделение ряда стабильных и радиоактивных изотопов металлов из организма. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния введения в молекулу комплексообразующих веществ окси- и сульфогрупп на их эффективность.

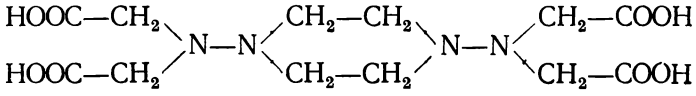
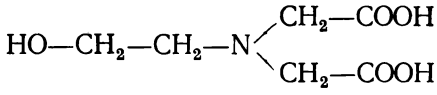
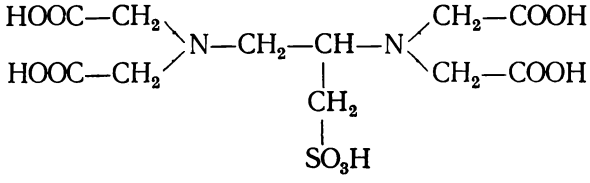
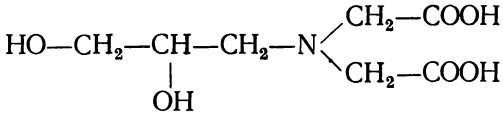
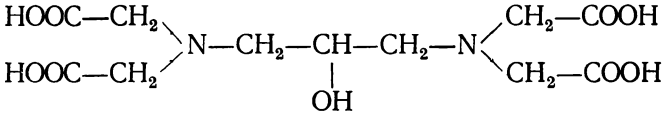
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводили на белых лабораторных крысах самцах 7-месячного возраста. Животным инъецировали внутривенно по 0,4 *мл* раствора хлорида церия-144 без носителя (3 *мккюри*; pH 2), а через 2—3 *мин* также внутривенно инъецировали по 20 *мкгмолей* препаратов: 467 (1,4-диамино-пиперазинтетрауксусная кислота), 494 (2-оксиэтилиминодиуксусная кислота), 490 (1,2-диамино-3-сульфопропантетрауксусная кислота), 479 (2,3-диоксипропилиминодиуксусная кислота) и 471 (1,3-диаминопропанол-2-тетрауксусная кислота) в виде натриевых солей с pH 7 в объеме 0,4 *мл*:

Крыс помещали в индивидуальные обменные клетки, позволявшие раздельно собирать мочу и кал, а через 24 *ч* их забивали для определения содержания церия-144 в органах и тканях. Методика изготовления образцов тканей и выделений крыс обычная, описанная нами ранее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Полученные данные (таблица и рис. 1 и 2) показывают, что, за исключением препарата 467, все остальные вещества значительно повысили выделение церия с мочой, причем наибольшей эффектив-

Индекс	Структурная формула комплексона
467	 1,4-диамино-пиперазинтетрауксусная кислота
494	 2-оксиэтилиминодиуксусная кислота
490	 1,2-диамино-3-сульфопропантетрауксусная кислота
479	 2,3-диоксипропилиминодиуксусная кислота
471	 1,3 — диаминопропанол-2-тетрауксусная кислота

Влияние комплексонов 467, 471, 479, 490 и 494 на отложение в тканях и выделение из организма церия-144, % от баланса, составлявшего 97,99±0,695% от инъецированной крысам радиоактивности

Ткани и выделения	Контроль	467	471	479	490	494
Печень	66,92±4,275	65,97±2,125	23,76±3,250	37,57±1,090	45,12±0,496	50,87±4,355
Почки	4,21±0,847	4,25±0,250	1,68±0,087	2,93±0,489	3,61±0,570	2,58±0,177
Скелет	16,33±1,618	17,47±1,700	12,13±1,618	25,53±0,730	20,07±0,518	19,73±0,932
Мягкие ткани	9,63±1,655	10,19±0,392	9,33±1,092	11,64±0,264	10,63±0,655	8,75±1,015
Моча . .	2,43±0,257	2,07±0,186	52,52±4,870	21,87±1,718	20,31±2,045	17,59±3,130
Кал . .	0,48±0,170	0,15±0,015	0,58±0,305	0,46±0,116	0,26±0,119	0,48±0,210

Примечание. В каждой группе 3 крысы.

ностью отличался препарат 471. В результате такого воздействия заметно снизилось отложение церия в печени (статистически достоверно, $P<0,05$, даже наименьшее снижение под воздействием препарата 494), а также в почках. В остальных мягких тканях отложение церия,

по сравнению с контролем, не изменилось. Статистически не достоверны различия в депонировании излучателя и в скелете, за исключением группы крыс, получивших вещество 479, где имело место увеличение содержания церия в костной ткани ($P < 0{,}01$). Сопоставляя полученные результаты со структурой испытанных соединений, следует отметить, что константы устойчивости образуемых ими комплексов с церием мы не определяли, а потому можем высказать лишь некоторые общие соображения. Прежде всего соединение 467 практически не изменило поведение излучателя в организме; комплексующие иминодиуксусные группировки у этого вещества пространственно удалены друг от друга (между ними находится пиперазиновое кольцо), что создает определенные трудности для образования хелатного кольца. Поэтому оно практически не комплексует церий, во всяком случае в условиях организма. Препараты 494 и 479 являются производными иминодиуксусной кислоты и имеют, соответственно, одну и две спиртовые гидроксильные группы. Введение второй гидроксильной группы (препарат 479) существенно сказывается на эффективности вещества, особенно в предотвращении отложения церия в печени (рис. 1 и 2). Препарат 490 представляет собой молекулу ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), в которой один из водородов этилендиаминной цепочки замещен на сульфометильную группу. Если сравнить его эффективность, как в снижении отложения церия в печени, так и в повышении его выделения с мочой с эффективностью ранее испытанного нами ЭДТА [1—3], то видно, что этот новый препарат несколько слабее. Отсюда можно сделать вывод, что за-

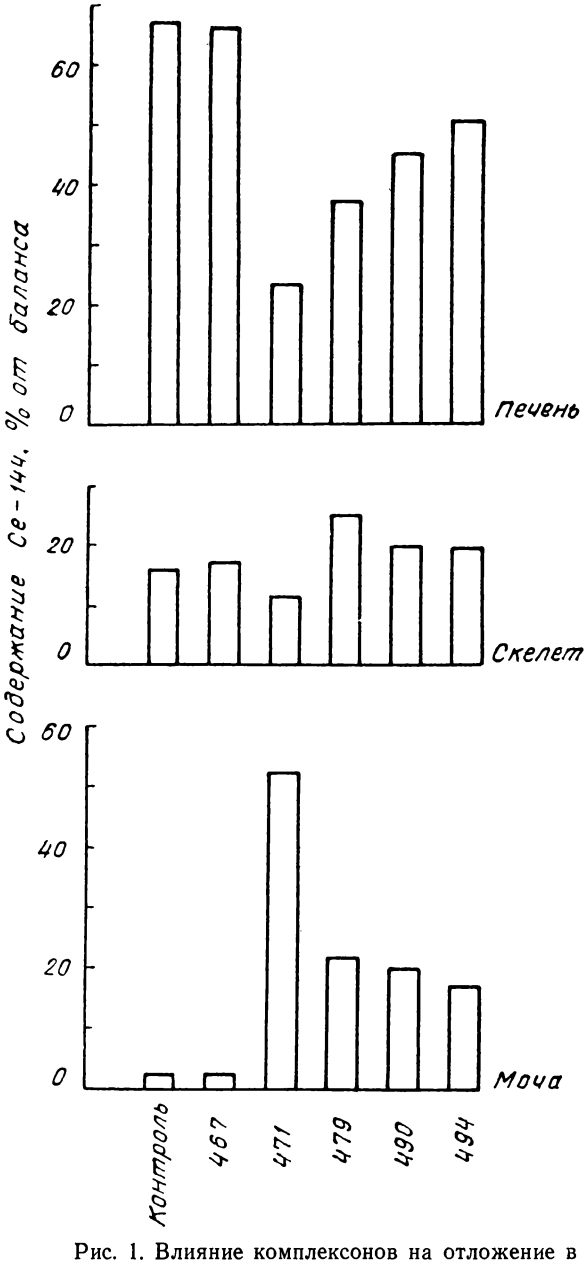


Рис. 1. Влияние комплексонов на отложение в печени и скелете и выделение с мочой церия-144.

мена водорода в молекуле ЭДТА на сульфометильную группу снижает комплексующие свойства соединения. Резкое увеличение эффективности у соединения 471 (рис. 2) можно объяснить участием в комплексообразовании церия как двух остатков иминодиуксусной кислоты, так и гидроксильной группы. Сравнивая по эффективности испытанные препараты с ранее изученными [3], можно предположить, что комплексоны 490 и 479 обладают несколько меньшими константами вытеснения [4],

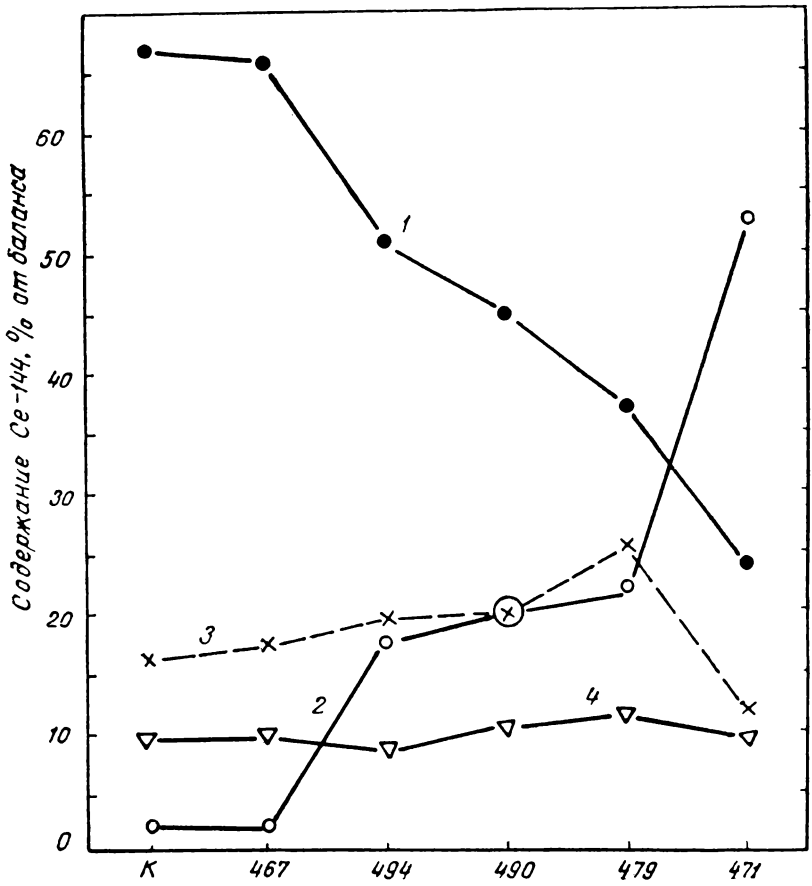


Рис. 2. Зависимость величины выведения с мочой и предотвращения отложения церия-144 в тканях от структуры комплексонов.
1 — печень, *2* — моча, *3* — скелет, *4* — мягкие ткани.

чем ЭДТА, а комплексон 471 — бо́льшей, чем у ЭДТА, но меньшей, чем у ДДТЭ (диаминодиэтиловый эфир тетрауксусной кислоты) и тем более ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота). Таким образом, введение окси-групп в молекулу комплексона оказывает положительное влияние на его эффективность, в то время как введение сульфогруппы даже несколько снижает ее.

ВЫВОДЫ

1. Изучено влияние введения окси- и сульфогрупп в молекулу комплексообразующего вещества на его способность усиливать выделение из организма и предотвращать отложение в тканях радиоактивного церия-144.

2. Установлено, что введение в молекулу комплексона одной или двух оксигрупп повышает его эффективность, а введение сульфогруппы, наоборот, снижает ее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 20—56.
2. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние комплексонов (производных аминокислот, этилендиаминтетрауксусной кислоты и тиомочевины) на поведение стронция, иттрия и церия в организме.— Комплексоны. Свердловск. УФАН СССР, 1958, стр. 96—103.
3. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи этилендиаминтетрауксусной, диэтилентриаминпентауксусной кислот и диаминодиэтилового эфира тетрауксусной кислоты.— Биохимия, 1961, **26**, вып. 1, стр. 177—187.
4. Д. И. Семенов. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. I. Механизм действия комплексонов. Сборник работ лаборатории биофизики.— Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 4—19.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

*И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ,
Е. И. СУХАЧЕВА, Г. А. МЕНЬШИКОВА,
М. Н. БЕЛОВА, Э. А. ТАРАХТИЙ*

ДОСТУПНОСТЬ РАДИОЦЕРИЯ ДЛЯ ВЫВЕДЕНИЯ ИЗ ОРГАНИЗМА ДИЭТИЛЕНТРИАМИНПЕНТАУКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ. СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ВЫВОДИМЫМ КОЛИЧЕСТВОМ И СОДЕРЖАНИЕМ В ОРГАНИЗМЕ

В предыдущих исследованиях [1—9] было показано, что комплексон ЭДТА, инъецированный однократно вскоре (через 2—3 *мин*) после внутривенного введения церия-144, повышает его выделение с мочой в первые сутки с 2 до 35% и почти не сказывается на выделении излучателя с калом. Более позднее применение ЭДТА (на 8-й или 13-й день) дает значительно меньший эффект [1, 5—8, 10]. Сильнее выражено влияние другого комплексона — ДТПА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты): раннее применение его увеличивает выделение церия с мочой в первые сутки до 81%, а с калом — с 0,6 до 3%. Интересно, что здесь имеет место и последействие (заметное превышение естественного выделения церия с мочой и калом в последующие дни). В поздние сроки ДТПА более эффективен, чем ЭДТА [7, 10, 11].

В связи с этим возникают вопросы, имеющие как практическое, так и теоретическое значение. С практической точки зрения важно знать, сколько радиоцерия можно максимально удалить из организма и из каких тканей многократными инъекциями комплексона. С теоретической точки зрения интересно установить, в каких тканях церий доступен для комплексона, в какой степени, какова общая величина его доступной доли, по какому закону идет временно́е падение эффективности комплексона, каково соотношение между выводимым ДТПА количеством церия и его доступной для комплексона долей или же общим содержанием в организме к моменту инъекции ДТПА. Последнее важно и с практической точки зрения, так как позволит использовать комплексоны для определения содержания излучателя в организме по величине его выведения после инъекции комплексона. Решению

этих вопросов и посвящена серия работ, проводимых в нашей лаборатории.

В данном сообщении рассматривается взаимосвязь между содержанием церия в отдельных тканях во времени и эффективностью ДТПА, делается попытка определения величины доступной доли, ее локализации в тканях и изменения во времени. Основная цель нашего исследования — установить, с какой частью фиксированного в тканях церия коррелирует изменение эффективности комплексона во времени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыт проводили на 80 белых лабораторных крысах самцах 6-месячного возраста. Раствор хлорида церия-144 без носителя (pH 2) в дозе 10 *мккюри* в объеме 0,4 *мл* инъецировали в хвостовую вену. Животных содержали в обменных клетках, позволявших раздельно собирать мочу и кал. Раствор кальциевой соли ДТПА (pH 7) инъецировали внутрибрюшинно по 100 *мкгмолей* однократно в объеме 1 *мл* одной группе на 8-е сутки, другой — на 15-е, третьей — на 31-е, четвертой — на 63-и, пятой — на 126-е сутки; одной группе крыс ДТПА инъецировали повторно на 8-е и 13-е сутки (в каждой группе по 8 крыс). Через сутки после инъекции комплексона животных соответствующей группы забивали для определения содержания церия в отдельных тканях и во всем организме; измеряли также выделение церия с мочой и калом до и после инъекции комплексона. Кроме того, по 8 крыс забивали через 1, 2, 3 и 5 суток для определения начального содержания инъецированного церия-144 в тканях. Измерение кратных образцов порошков высушенных тканей и кала, а также упаренного образца мочи проводили под счетчиком Т-25-БФЛ на установке ПС-5М. Содержание излучателя в тканях и выделениях выражали в процентах от введенного количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Полученные данные показывают, что инъекция ДТПА вызывает резкий подскок выделения церия с мочой и калом, причем, чем позже применен комплексон, тем ниже его эффективность (таблица).

В данном исследовании нас не интересовало последействие ДТПА, а потому животных каждой группы забивали уже через сутки после инъекции комплексона с целью определения оставшейся в организме радиоактивности к данному сроку. Можно считать, что именно количество выведенного в течение одних суток после инъекции комплексона излучателя (по крайней мере с мочой) отражает чистый эффект ДТПА. Повышенное же выделение в течение нескольких последующих суток, что было показано нами ранее [7], можно отнести за счет «косвенного» эффекта, эффекта последействия. Трудно пока что объяснить резкое и длительное повышение выделения церия с калом после инъекции ДТПА. Ранее [7] было показано, что крысы, получившие инъекцию ДТПА на 8-й день после инкорпорации церия-144, выделяют с калом в течение 8-х — 11-х суток 17,8% излучателя, в то время как контрольные крысы — только 11,5%. Если учесть, что к 8-м суткам у крыс самцов в печени содержится около 20% церия, то избыток выведенного за этот срок комплексоном из печени через кишечник излучателя (6,25%) составляет $^1/_3$; в остальных мягких тканях к 8-м суткам содержится около 32% церия, а выведенное с мочой количество излучателя комплексоном (за вычетом величины контрольных крыс) в течение

Содержание церия-144 в выделениях, тканях и во всем организме крыс контрольных и получивших инъекцию ДТПА в соответствующий день, % от введенного количества

День опыта	Моча	Кал	Мягкие ткани	Скелет	Весь организм
0-й	—	—	—	—	100
1-й	—	—	72,36	25,0	97,36
2-й	—	—	71,70	24,2	95,90
3-й	—	—	67,05	27,3	94,35
5-й	—	—	61,04	28,8	89,84
7-й	0,08	2,50	55,52**	28,61	84,13
8-й	6,00*	5,18	—	—	—
14-й	0,048	2,70	32,20**	25,03	57,23
15-й	3,41*	2,68	—	—	—
30-й	0,021	0,467	19,38**	27,12	46,50
31-й	1,75*	0,94	—	—	—
62-й	0,007	0,17	10,56**	29,09	39,65
63-й	1,16*	0,25	—	—	—
125-й	0,0014	0,048	8,75**	27,92	36,67
126-й	0,53*	0,075	—	—	—

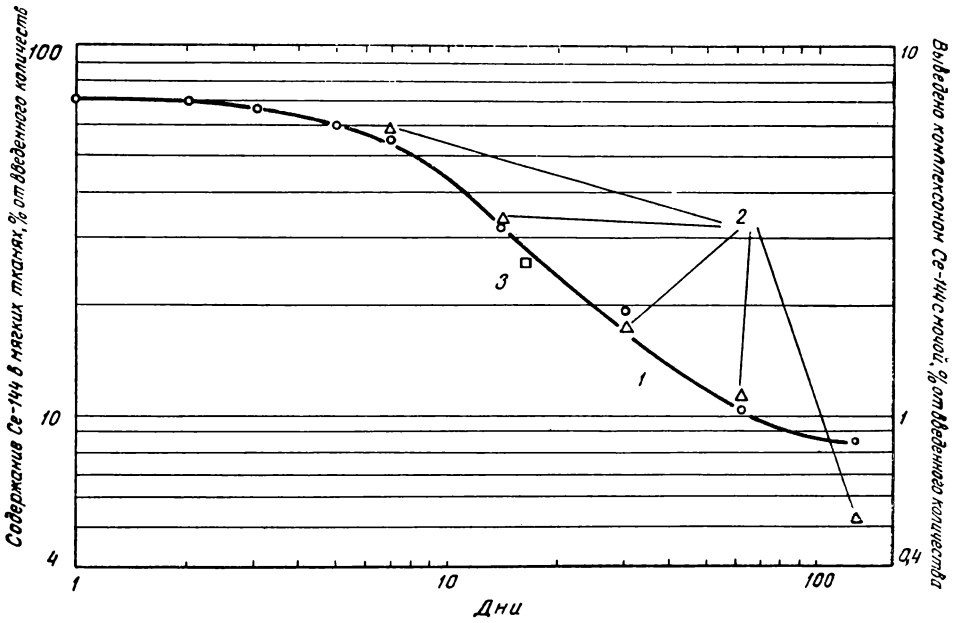
* Инъекция комплексона.

** Суммировано: мягкие ткани+выделенное с мочой и калом под влиянием комплексона за следующий день.

8-х—11-х суток составляет 10,33%, что также дает 1/3 от находящегося в мягких тканях. При этом известно [12], что ДТПА после внутрибрюшинной инъекции выводится в течение первых суток на 95%, причем 91% выделяется через почки и только 3—4% — через кишечник. Кроме того, установлено [13], что комплексон очень слабо повышает всасывание церия из кишечника, так что выводимое им количество излучателя из печени практически полностью выделяется с калом. Становится непонятным, почему мобилизуется одинаковая доля церия из печени в кишечник и из остальных мягких тканей через почки, если с мочой выделяется намного больше комплексона. По-видимому, вопрос об усилении выведения церия с калом, а также о последействии комплексона надо считать открытым. Мы сочли возможным принять, что последействие является результатом высвобожденного из тканей комплексоном, но не «взятого с собой» излучателя [14], хотя не исключена роль тех нескольких процентов комплексона, которые остаются в организме (около 5%) после первого дня. Таким образом, учитывая практически почти полное выделение комплексона из организма в течение первого дня после его инъекции, можно считать, что закомплексованное количество излучателя также выводится в первые сутки, а потому мы и рассматриваем в данной работе только повышение выделения церия с мочой в течение одних суток после инъекции ДТПА.

Содержание церия в скелете практически не изменилось в течение опыта и колебалось около 28%, т. е. излучатель не выделялся из костной ткани; мобилизация же его из скелета однократной инъекцией комплексона в кальциевой форме столь незначительна [1], что ею можно пренебречь, а потому мы вправе (как это сделано в табл. 1) считать содержанием церия в мягких тканях к моменту инъекции ДТПА (т. е. в предыдущий день опыта: 7, 14, 30, 62 и 125-й) сумму выведенного комплексоном суточного количества излучателя и найденного после умерщвления животных его количества в мягких тканях

(см. табл. 1, колонка «мягкие ткани»). Количество выведенного комплексоном излучателя можно сопоставлять или с общим содержанием его в организме, как мы это делали в опытах с иттрием [14], или с содержанием только в мягких тканях, что в данном случае целесообразнее, так как церий скелета явно не участвует в процессе. Такое сопоставление (рисунок) дает очень хорошую корреляцию. Отсюда можно сделать вывод, что доступным для ДТПА является церий, находящийся в мягких тканях, причем, как видно из рисунка (правая ось ординат,



Взаимосвязь между содержанием церия-144 в мягких тканях организма и величиной выведения его с мочой комплексоном ДТПА в день инъекции.

1 — кривая изменения содержания церия в мягких тканях во времени; *2* — выводимое с мочой количество церия при однократной инъекции ДТПА в разные сроки опыта; *3* — выводимое с мочой количество церия при повторной инъекции ДТПА на 13-й день крысам, уже получившим комплексон на 8-й день опыта.

указывающая выведенное комплексоном количество церия, сдвинута вверх на один период логарифмического масштаба), данная доза ДТПА (100 *мкгмолей* на крысу) выводит с мочой в день инъекции $^1/_{10}$ часть содержащегося в мягких тканях излучателя. Интересно также и другое обстоятельство. В разделе «методика» указано, что одной группе крыс ДТПА инъецировали повторно (на 8-й и 13-й дни). Экспериментальная точка, нанесенная против содержания церия в мягких тканях этих крыс, равного 28,6%, хорошо укладывается на кривой. Не удивительно, что эта группа животных имела к 13-му дню меньше церия в мягких тканях, нежели остальные группы (см. например, 14-й день в таблице), так как часть излучателя была выведена первой инъекцией ДТПА. Это еще раз подтверждает то обстоятельство, что именно с количеством церия в мягких тканях коррелирует эффективность комплексона.

Конечно, установленное в этих опытах отношение эффективности ДТПА к содержанию церия в мягких тканях, равное $^1/_{10}$, действительно для дозы в 100 *мкгмолей* (т. е. 52 *мг* тринатрий-кальциевой соли ДТПА);

при других дозировках отношение, естественно, изменится. Кроме того, эта эффективность относится только к выведению церия с мочой в течение одних суток после инъекции комплексона. Общая же эффективность, учитывая выведение с калом и последействие, будет значительно выше. Поэтому данный опыт не решает вопроса о том, сколько максимально можно вывести церия из организма однократной инъекцией ДТПА в дозе 100 *мкгмолей*, примененной в тот или иной день после инкорпорации излучателя. Для этого необходимо суммировать выделение в течение нескольких последовательных суток вслед за инъекцией комплексона, и этому посвящены другие исследования лаборатории, проведенные при соответствующей постановке опытов. Данные же исследования позволяют установить лишь соотношение между содержащимся в организме или, точнее, в мягких тканях излучателем и односуточным выведением его с мочой под воздействием комплексона. Таким образом, с теоретической точки зрения настоящий опыт дал возможность определить локализацию доступной для комплексона доли отложившегося в тканях церия-144 и ее изменение во времени. С практической точки зрения настоящий опыт позволяет использовать комплексоны, в частности ДТПА, для определения содержания радиоактивного церия в организме (соотношение между величиной депонирования церия в скелете и в мягких тканях для разных сроков нам известно) по величине его выведения комплексоном с мочой.

ВЫВОДЫ

1. Изучали зависимость эффективности комплексона ДТПА при позднем применении от содержания церия-144 в тканях крысы.

2. Установлено, что величина выведенного комплексоном церия в суточной порции мочи составляет $^1/_{10}$ от содержания излучателя во всех мягких тканях (церий скелета не участвует в этом процессе). Такое соотношение действительно для разных сроков однократного применения комплексона (с 8-го по 126-й день опыта) в дозе 100 *мкмолей* на крысу.

3. Повторная инъекция комплексона не изменяет этого соотношения при учете выведенного церия при первой инъекции.

4. Сохранение в течение длительного срока соотношения между величиной выведения церия с мочой комплексоном и его содержанием в мягких тканях позволяет использовать ДТПА для количественного определения содержания радиоцерия в организме (количественные соотношения депонирования церия в мягких тканях и в скелете известны с достаточной точностью из экспериментальных данных).

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики.— Тр. Ин-та биол. УФАН СССР. 1957, вып. 9, стр. 20—56.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Сравнение влияния различных комплексонов на поведение радиоизотопов в организме.— Комплексоны. 1958, стр. 89—96.
3. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние комплексонов (производных аминокислот, этилендиаминтетрауксусной кислоты и тиомочевины) на поведение стронция, иттрия и церия в организме.— Там же, стр. 96—103.
4. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Действие комплексонов на отложение в тканях и выделение из организма радиоиттрия, радиоцерия и плутония.— Биохимия, 1958, 23, вып. 1, стр. 59—65.
5. Д. И. Семенов. Влияние комплексонов на поведение излучателей в организме и механизм действия комплексонов.— Бюлл. Урал. отд. МОИП, 1958, вып. 1, стр. 19—30.

6. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. IV. Сравнение действия различных комплексонов.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1960, вып. 12, 23—33.
7. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи этилендиаминтетрауксусной, диэтилентриаминпентауксусной кислот и диаминодиэтилового эфира тетрауксусной кислоты.— Биохимия, 1961, **26**, вып. 1, стр. 177—187.
8. И. П. Трегубенко, А. З. Кач, Г. Э. Пани. Влияние этилендиаминтетраацетата на поведение стронция и редкоземельных элементов в организме.— Обмен радиоизотопов в животном организме. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР. 1966, вып. 46. стр. 131—142.
9. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Комбинированное воздействие комплексообразующих веществ и диуретиков на поведение излучателей в организме. Там же, стр. 147—149.
10. D. I. Semenov, I. P. Tregubenko. Regularities of metal excretion from organisms on late application of complexons.— Nature (London), 1962, **193**, 391.
11. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Мобилизация церия-144 и свинца-210 из тканей организма при позднем применении диэтилентриаминпентаацетата.— Биохимия, 1962, **27**, вып. 2, стр. 317—321.
12. H. Foreman. The pharmacology of some useful chelating agents.— Metal-binding in medicine. Под ред. M. J. Seven, L. A. Johnson. Lippincott Co., Philadelphia — Montreal, 1960, 82.
13. Д. И. Семенов. Снижение резорбции излучателей из желудочно-кишечного тракта и применение комплексонов для удаления из организма резорбированной доли их.— Обмен радиоизотопов в животном организме. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1966, вып. 46, стр. 151—158.
14. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Доступность металла для комплексона и интенсивность его выделения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 64—73.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ, Е. И. СУХАЧЕВА,
Г А. МЕНЬШИКОВА, М. Н. БЕЛОВА

ДОСТУПНОСТЬ ОТЛОЖИВШЕГОСЯ В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА ИТТРИЯ-91 ДЛЯ ДТПА

Из всех радиоактивных изотопов металлов иттрий-91 в наибольшей степени мобилизуется из организма комплексонами как при раннем, так и при позднем их применении [1—11]. Единственную конкуренцию ему составляет, пожалуй, только церий-144 при применении ДТПА. Поэтому иттрий является удобным металлом для решения ряда теоретических и практических вопросов использования комплексонов в изучении минерального обмена. Одной из наиболее важных задач в этой области исследований является определение эффективности комплексонов на разных стадиях после затравки животного радиоактивным изотопом. С практической точки зрения это позволяет выбрать наиболее подходящий препарат как для лечения отравлений токсическим стабильным или радиоактивным изотопом данного металла, так и для количественной диагностики (определения содержания металла в организме по величине его выделения после инъекции комплексона). С теоретической точки зрения такие исследования дают возможность судить об изменении состояния металла в тканях во времени. Изменение эффективности комплексона во времени, очевидно, обусловлено двумя причинами: 1) естественным уменьшением содержания излучателя в организме и 2) изменением его доступности для комплексона. Последнее, в свою очередь, может быть вызвано изменением как микролокализации излучателя в тканях, так и его физико-химического состояния. То, что с уменьшением содержания металла в организме будет падать эффективность комплексона, в общем, тривиально. Можно также ожидать, что с течением времени излучатель все глубже будет внедряться в структуру тканей, менять свое физико-химическое состояние, а потому будет становиться все менее доступным для комплексона. Вот это интересно проследить в эксперименте. В дополнение к другим методам изучения данного вопроса (биохимическим, гистологическим, авторадиографиче-

ским) комплексонный метод даст, несомненно, существенную информацию о состоянии изучаемого металла в тканях.

В более ранних исследованиях [9, 10] было показано, что в течение первых двух недель эффективность ДТПА или ЭДТА уменьшается по кривой, явно отстающей в своем падении от чисто экспоненциальной. Из ряда соображений и экспериментальных фактов было предположено, что иттрий существует в тканях в разных состояниях, не одинаково доступных для комплексона, причем доступность эта может быть как гистологического (микролокализация), так и физико-химического порядка. Очевидно, доступной для комплексона является только определенная часть иттрия тканей, причем эта часть, по мере ее «истощения» при последовательных инъекциях комплексона, пополняется из других депо, менее доступных или недоступных для комплексона. Такое предполагаемое пополнение и обусловливает наблюдаемое отставание падения эффективности комплексона. Понятно, что, если бы ДТПА при повторных инъекциях выводил одну и ту же долю от находящегося в организме иттрия, то эффективность его падала бы параллельно уменьшению содержания излучателя в организме, как это нами наблюдалось в случае церия, содержащегося в мягких тканях [12]. И, наоборот, если бы эффективность комплексона падала быстрее, нежели содержание излучателя в тканях, то следовало бы предположить ухудшение доступности его для комплексона без пополнения из других депо.

В связи с этим представляло интерес проследить, как будет изменяться эффективность ДТПА на более поздних стадиях опыта (порядка месяцев) и с содержанием излучателя в каких тканях это будет коррелировать.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводили на 70 белых лабораторных крысах самцах, 40 из которых были 8-месячного и 30 5-месячного возраста. Раствор хлорида иттрия-91 без носителя инъецировали в хвостовую вену в количестве 20 *мккюри* (объем вводимого раствора 0,4 *мл*, pH 2). За несколько дней до инъекции комплексонов ДТПА или ЭДТА животных помещали в обменные клетки, позволявшие собирать суточные порции мочи и кала раздельно. Растворы кальциевых солей ДТПА или ЭДТА (pH 7) инъецировали внутрибрюшинно по 200 *мкгмолей* однократно (объем раствора 1 *мл*) разным группам крыс в разное время. Через 2 дня после инъекции комплексона животных соответствующей группы забивали для определения содержания иттрия в отдельных тканях и во всем организме; измеряли также выделения до и после инъекции комплексона. Измерение кратных образцов порошков высушенных тканей и кала, а также упаренных образцов мочи проводили под счетчиком Т-25-БФЛ на установке ПС-5М. После внесения поправок на радиоактивный распад и самопоглощение в образцах, содержание излучателя в тканях и выделениях выражали в процентах от введенного количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

На 30-й день после внутривенного введения выделение иттрия с мочой составляет 0,063%; инъекция 200 *мкгмолей* ДТПА внутрибрюшинно на 31-й день опыта повышает в 30 раз выделение излучателя, доводя его до 1,85% (табл. 1). Значительно повышено также содержание иттрия в моче и на следующий 32-й день (0,9%); в это же время несколько повышается и выделение излучателя с калом. Суммируя содержание ит-

Таблица 1

Содержание иттрия-91 в выделениях крыс, получивших внутрибрюшинно по 200 *мкгмолей* Са. ДТПА на 31-й или на 71-й, или на 128-й день опыта, а также в их тканях после забоя через 32, 72 или 129 дней от начала опыта, % от введенного излучателя

Выделения и ткани	День	Содержание	День	Содержание	День	Содержание
Моча	30-й	0,063±0,005	70-й	0,024±0,001	127-й	0,025±0,002
Моча	31-й	1,85±0,176	71-й	1,319±0,068	128-й	0,840±0,034
Моча	32-й	0,904±0,054	72-й	0,538±0,043	129-й	0,400±0,026
Кал	30-й	0,075±0,009	70-й	0,020±0,005	127-й	0,015±0,003
Кал	31-й	0,085±0,015	71-й	0,049±0,006	128-й	0,022±0,005
Кал	32-й	0,147±0,020	72-й	0,043±0,008	129-й	0,039±0,006
Печень	Через 32	0,741±0,038	Через 72	0,441±0,046	Через 129	0,19±0,027
Почки	То же	2,307±0,100	То же	1,696±0,128	То же	1,11±0,061
Скелет	»	55,14±1,177	»	54,62±1,943	»	51,06±0,491
Мягкие ткани	»	19,777±1,228	»	17,206±1,712	»	16,40±1,053
Итого в организме ко дню инъекции комплексона		80,951		75,912		70,061

Примечание. В каждой группе 10 крыс.

трия во всех тканях в день забоя, а также в моче и кале за 31—32-е сутки, мы получаем общее содержание излучателя в организме к моменту инъекции ДТПА (80,95%). На 70-й и 127-й дни опыта выделение иттрия с мочой составляет 0,023—0,025%, а ДТПА, инъецированный на следующий день, доводит выделение до 1,32 и 0,84%, соответственно. Так же, как и в первом случае, повышенным остается содержание иттрия в моче и в последующие дни (72-й или 129-й); повышение же выделения иттрия с калом незначительно. К 71-му дню в организме крыс остается 75,91% излучателя, а к 128-му 70,06%. Значительно меньший эффект дает ЭДТА, где выделение иттрия с мочой на 128-й день повышается только до 0,49% (табл. 2). Эти опыты проведены на 8-месячных крысах.

Для сравнения был поставлен опыт на 5-месячных крысах (табл. 3). Как видно из приведенных результатов, инъекция ДТПА на 44-й день опыта увеличила выделение иттрия с мочой в значительно бóльшей степени (2,96%), нежели у 8-месячных крыс; бóльший эффект дала также инъекция комплексона и на 67-й день (2,54%), хотя естественное выделение излучателя с мочой к этим срокам практически не отличалось в группах крыс разного возраста. Заметно меньшим при этом было содержание иттрия во всем организме молодых крыс (ср. табл. 1 и 3), из чего можно сделать вывод, что в ранние сроки опыта молодые животные более интенсивно выделяли данный излучатель. Таким образом,

Таблица 2

Содержание иттрия-91 в выделениях крыс, получивших внутрибрюшинно по 200 *мкгмолей* Са.ЭДТА на 128-й день опыта, а также в тканях после забоя через 129 дней от начала опыта, % от введенного излучателя

Выделения и ткани	День	Содержание
Моча	127-й	0,030±0,002
Моча	128-й	0,490±0,043
Моча	129-й	0,180±0,009
Кал	127-й	0,022±0,002
Кал	128-й	0,017±0,001
Кал	129-й	0,029±0,004
Печень	Через 129	0,26±0,027
Почки	То же	1,12±0,078
Скелет	»	53,42±1,108
Мягкие ткани	»	15,85±1,335
Итого в организме ко дню инъекции комплексона		71,366

Примечание. В группе 10 крыс.

возраст животных существенно сказывается на эффективности комплексонов, и этот вопрос подлежит специальному изучению. По-видимому, величина доступной для комплексона доли металла неодинакова в разном возрасте. Дальнейшие исследования должны показать, имеем ли мы дело с различиями гистологического или физико-химического порядка, хотя априори следует отдать предпочтение гистологическим факторам.

Если в качестве показателя эффективности комплексона взять количество выведенного им иттрия лишь в течение одних суток после инъекции, как мы это делали в других случаях [9—12], то получится картина, представленная на рис. 1. Из рисунка видно, что эффективность ДТПА в выведении иттрия падает во времени по экспоненциальному закону (логарифм выведенного — дни). По тому же закону снижается и содержание излучателя в почках (причем совершенно параллельно) и в печени (скорость снижения больше, чем в моче и почках). В скелете и в остальных мягких тканях наблюдается небольшое падение радиоак-

Таблица 3

Содержание иттрия-91 в выделениях 5-месячных крыс, получивших внутрибрюшинно по 200 *мкгмолей* Са.ДТПА на 44-й или на 67-й день опыта, а также в тканях после забоя через 45 или 68 дней от начала опыта, % от введенного излучателя

Выделения и ткани	День	Содержание	День	Содержание
Моча	36-й	0,043±0,005		
Моча	37-й	0,041±0,003		
Моча	38-й	0,033±0,007	65-й	0,029±0,002
Моча	43-й	0,039±0,003	66-й	0,029±0,002
Моча	44-й	2,96±0,238	67-й	2,02±0,159
Моча	45-й	1,13±0,128	68-й	0,69±0,059
Кал	36-й	0,075±0,015		
Кал	37-й	0,114±0,016		
Кал	38-й	0,061±0,013	65-й	0,031±0,006
Кал	43-й	0,120±0,011	66-й	0,057±0,007
Кал	44-й	0,116±0,011	67-й	0,092±0,022
Кал	45-й	0,177±0,023	68-й	0,123±0,027
Печень	Через 45	0,64±0,161	Через 68	0,29±0,061
Почки	То же	1,05±0,076	То же	0,83±0,057
Селезенка	»	0,21±0,058	»	0,14±0,03
Скелет	»	48,12±0,83	»	47,38±1,12
Мягкие ткани	»	14,94±0,902	»	16,47±0,845
Итого в организме ко дню инъекции комплексона		69,343		68,037

Примечание. В первой группе 10, во второй 20 крыс.

тивности во времени, однако оно носит, по-видимому, более сложный характер и не дает достаточно четкого выпрямления в полулогарифмических координатах.

Интересно отметить, между прочим, то обстоятельство, что из пяти точек — на 8-месячных крысах (по 10 животных на точку) и на 5-месяч-

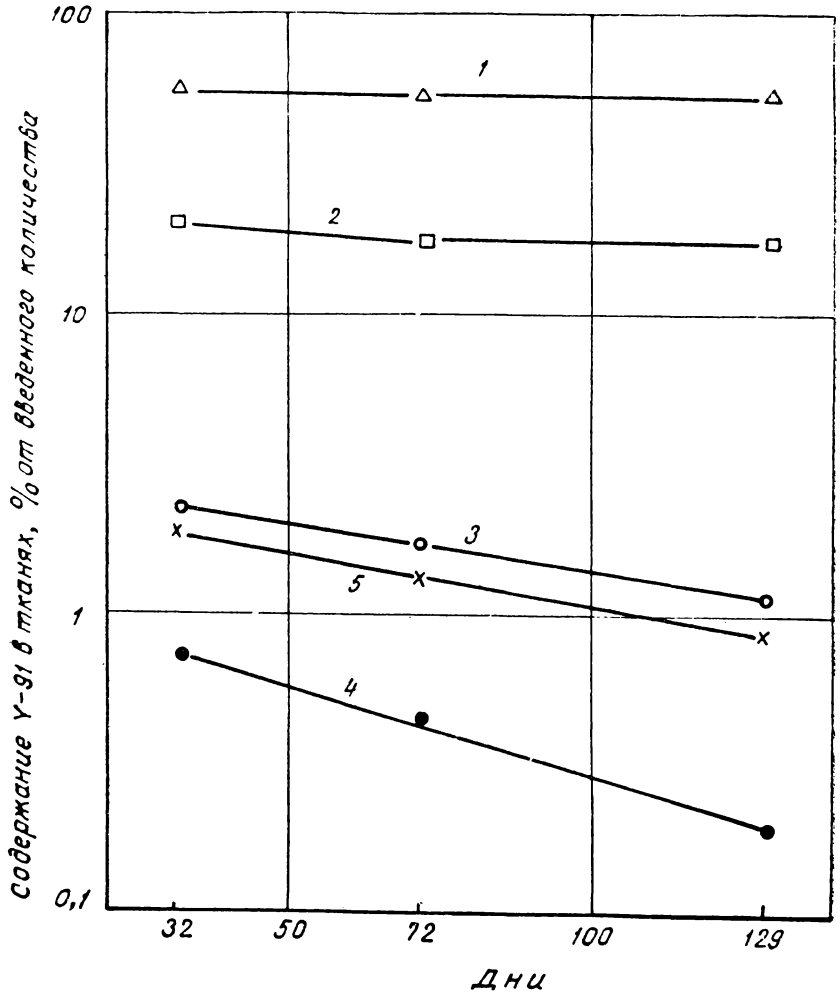


Рис. 1. Изменение во времени содержания иттрия-91 в тканях организма и эффективности комплексона ДТПА в выведении излучателя с мочой.

1 — скелет, *2* — мягкие ткани, *3* — почки, *4* — печень, *5* — количество выведенного комплексоном иттрия с мочой в день инъекции ДТПА.

ных (10 животных на 45-й день и 20 животных на 68-й) — статистически достоверное снижение содержания иттрия в скелете имело место лишь в одном случае (129-й день по сравнению с 32-м и 72-м днями опыта). Поэтому можно принять, как это установлено и другими авторами, что иттрий из скелета практически не выделяется естественным путем.

Таким образом, с иттрием картина получается довольно сложной. Из наших прежних исследований [1] видно, что многократные инъекции кальциевой соли ЭДТА выводят иттрий в наибольшей степени из печени

и почек, но, хотя и в меньшей степени, мобилизуют его и из скелета; это же показано и в одной из статей настоящего сборника [13] при ежедневном применении ЭДТА и ДТПА. Вполне естественно, что от однократной инъекции комплексона нельзя ожидать статистически достоверного снижения содержания иттрия в скелете; можно принять, что ком-

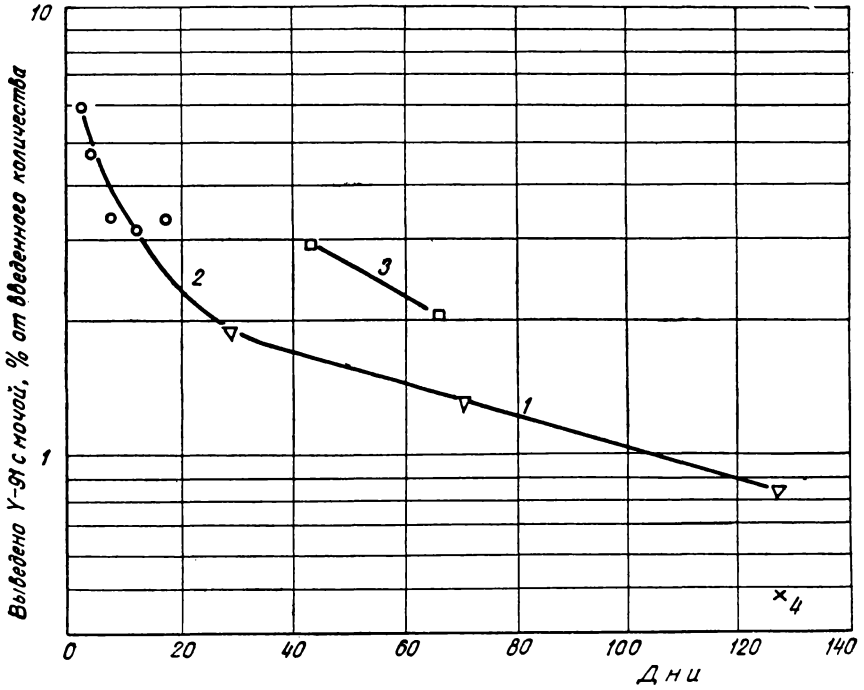


Рис. 2. Изменение во времени эффективности ДТПА в выведении иттрия-91 с мочой и эффективность ЭДТА на 128-й день опыта.

Данные: *1* — настоящего опыта на крысах 8-месячного возраста, *2* — работы [13], *3* — настоящего опыта на крысах 5-месячного возраста, *4* — ЭДТА.

плексон мобилизует иттрий из всех тканей, но в разной степени. Поэтому для решения вопроса, какова доля участия отдельных тканей в выводимом ДТПА излучателе, необходимо провести специальные опыты с многократными инъекциями комплексона. Такие опыты представлены в другой статье [13], правда, на слишком ограниченном материале, а потому они могут рассматриваться лишь как ориентировочные.

Для сравнения с более ранней эффективностью ДТПА, примененного в тех же дозах, мы использовали данные указанной статьи, полученные на 7-месячных крысах, но в отличие от настоящих опытов — на самках. Все же, как видно из рис. 2, одна кривая продолжает другую. В общем, в течение первых двух недель падение эффективности ДТПА идет по более сложной кривой, что, очевидно, является отражением многокомпонентности металла в физико-химическом и гистологическом смысле на этих стадиях опыта. С физической точки зрения состояние иттрия в тканях в это время можно представить в виде многокамерной модели, о чем шла речь в соответствующих статьях [9, 10]. В настоящих же исследованиях показано, что на более поздних стадиях мы имеем экспоненциальное падение эффективности ДТПА во времени, т. е. здесь можно принять более простые соотношения, не вдаваясь в подробности относительно

различий в мобилизации комплексоном иттрия из разных тканей. На том же рис. 2 представлены данные по эффективности ДТПА на 5-месячных крысах, а также эффективность ЭДТА (менее мощного комплексона) на 128-й день опыта, т. е. данные, о которых мы уже говорили при рассмотрении табл. 2 и 3.

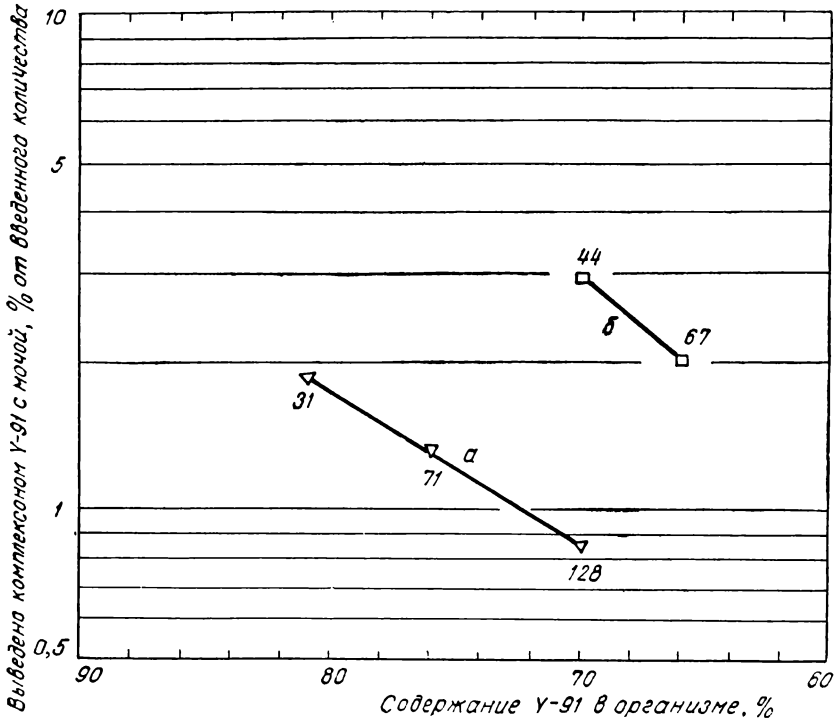


Рис. 3. Зависимость величины выведения иттрия с мочой комплексоном ДТПА от содержания излучателя в организме.

а — крысы 8-месячного возраста, *б* — 5-месячного. Цифры у экспериментальных точек — момент инъекции ДТПА в днях.

Если теперь выразить зависимость изменения эффективности ДТПА не от времени (в сутках), а от содержания излучателя в организме (рис. 3), то также получается прямая линия в полулогарифмическом масштабе. Это указывает на то, что на данных стадиях опыта комплексон с успехом можно использовать для определения содержания иттрия в организме, так как он дает количественно достаточно точно величину выведения в процентах от находящегося в организме излучателя к данному сроку (конечно, с учетом дозы комплексона и возраста животных). Кроме того, из рис. 3 видна существенная разница между крысами различного возраста: у молодых крыс 70% иттрия остается в организме уже к 44-му, в то время как у более старых — лишь к 128-му дню опыта.

Возвращаясь к рис. 2, следует заметить, что, насколько можно судить по двум экспериментальным точкам, эффективность ДТПА у молодых животных падает быстрее, что, впрочем, можно заметить и на рис. 3.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось изменение во времени эффективности комплексонов ДТПА и ЭДТА в выведении иттрия-91 с мочой у крыс.

2. Показано, что однократная инъекция 200 *мкгмолей* ДТПА на 31-й, 71-й или 128-й день после инкорпорации излучателя резко повышает его

выделение с мочой. На молодых крысах эффективность ДТПА заметно выше. Менее выражено влияние другого комплексона — ЭДТА.

3. Установлено, что на поздних стадиях опыта (30-й—128-й день) падение эффективности комплексона подчиняется экспоненциальному закону.

4. Полученные данные и установленная зависимость хорошо согласуются с предыдущими исследованиями авторов и позволяют считать, что по величине выведения иттрия с мочой при помощи комплексонов можно с достаточной точностью определять содержание излучателя в организме.

5. С теоретической точки зрения интересно, что эффективность ДТПА падает параллельно снижению содержания иттрия в почках и почти параллельно его содержанию в печени (другие мягкие ткани и органы раздельно не исследовали). Это позволяет использовать комплексоны как дополнительное средство для изучения микролокализации металла (зная степень проникновения комплексона в отдельные структуры тканей) и его физико-химического состояния в тканях (учитывая различную доступность для комплексона разных физико-химических фракций металла). С этих же позиций комплексоны могут быть использованы для расшифровки естественных механизмов мобилизации излучателей из организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат. Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 20—56.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. О механизмах минерального обмена и роли биокомплексонов в животном организме.— Комплексоны. 1958, стр. 75—88 (Урал. фил. АН СССР).
3. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Сравнение влияния различных комплексонов на поведение радиоизотопов в организме.— Там же, стр. 89—96.
4. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние комплексонов (производных аминокислот, этилендиаминтетрауксусной кислоты и тиомочевины) на поведение стронция, иттрия и церия в организме.— Там же, стр. 96—103.
5. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Действие комплексонов на отложение в тканях и выделение из организма радиоиттрия, радиоцерия и плутония.— Биохимия, 1958, **23**, вып. 1, стр. 59—65.
6. Д. И. Семенов. Влияние комплексонов на поведение излучателей в организме и механизм действия комплексонов.— Бюлл. Урал. отд. МОИП. 1958, вып. 1, стр. 19—30.
7. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. IV. Сравнение действия различных комплексонов — Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР. 1960, вып. 12, стр. 23—33.
8. И. П. Трегубенко, В. Г. Яшунский, Д. И. Семенов. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи этилендиаминтетрауксусной, диэтилентриаминпентауксусной кислот и диаминодиэтилового эфира тетрауксусной кислоты. — Биохимия, 1961, **26**, вып. 1, стр. 177—187.
9. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Доступность металла для комплексона и интенсивность его выделения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 64—73.
10. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние фактора времени и фактора повторности инъекций на эффективность комплексонов.— Там же, стр. 74—83.
11. D. I. Semenov, I. P. Tregubenko. Regularities of metal excretion from organisms on late application of complexons.— Nature, 1962, **193**, 391 (London).
12. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова, Э. А. Тарахтий. Доступность радиоцерия для выведения из организма диэтилентриаминпентауксусной кислотой. Соотношение между выводимым количеством и содержанием в организме. Статья в настоящем сборнике.
13. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Попытка определения максимально возможной величины выведения иттрия-91 из организма комплексонами ЭДТА и ДТПА. Статья в настоящем сборнике.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

И. П. ТРЕГУБЕНКО, Д. И. СЕМЕНОВ,
Г А. МЕНЬШИКОВА, М. Н. БЕЛОВА

ПОПЫТКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКСИМАЛЬНО ВОЗМОЖНОЙ ВЕЛИЧИНЫ ВЫВЕДЕНИЯ ИТТРИЯ-91 ИЗ ОРГАНИЗМА КОМПЛЕКСОНАМИ ЭДТА И ДТПА

В более ранних исследованиях [1] было установлено, что ежедневные инъекции по 20 *мг* натриевой или кальциевой соли ЭДТА (примерно по 50 *мкгмолей* комплексона) со 2-го по 16-й день после внутривенного введения иттрия-91 значительно снижают содержание излучателя в печени (на 45%), в почках (на 50 и 26%, соответственно) и в скелете (на 36 и 20%, соответственно). В работах [2—4] была установлена степень падения эффективности комплексонов ЭДТА и ДТПА во времени и в зависимости от содержания иттрия в организме; было также показано, что это падение коррелирует с изменением во времени содержания излучателя в почках и печени. Поскольку в последних исследованиях применялись однократные инъекции комплексонов, авторы не могли сделать выводов относительно степени мобилизации комплексонами излучателя из разных тканей, в особенности из основных депо иттрия — скелета и мягких тканей.

Настоящая работа, помимо дополнительной информации к уже проведенным исследованиям, имеет и самостоятельное значение: определение максимально возможного эффекта ускорения выделения иттрия из организма при помощи комплексонов, которые широко используются для лечения отравлений токсическими стабильными и радиоактивными изотопами металлов. Другими словами, мы ставили перед собой задачу определить величину доступной для комплексонов доли иттрия, отложившегося в тканях. Правда, здесь следует сделать оговорку. По-видимому, доступность металла, депонированного в тканях, как для естественного выделения, так и для мобилизации комплексонами изменяется во времени. Этого следует ожидать уже потому, что на первых стадиях опыта выделяется более лабильно связанный металл, кроме того, с течением времени происходит более глубокое «внедрение» металла в структуры тканей, «замуровывание» в костной ткани (в особенности, в растущей) в процессе естественного обмена солей кальция. Таким образом, при

ежедневном применении комплексона в течение длительного срока, т. е., растягивая опыт во времени, мы получаем информацию важную, скорее, с практической точки зрения (сколько можно удалить из организма радиоактивного иттрия при данной постановке опыта или при данной схеме терапевтического применения комплексона), вопрос же об изменении доступности иттрия во времени остается нерешенным. Следует заметить, что решение этого вопроса, интересного с познавательной точки зрения (как показатель изменения во времени физико-химического состояния и микролокализации излучателя в тканях), представляет большие трудности. Мы не в состоянии определить непосредственно (по выведенному из организма количеству излучателя) максимальную доступность излучателя для комплексона в данный момент времени, так как для этого потребовалось бы инъецировать животному единовременно огромные, смертельные дозы комплексона. Поэтому остается косвеннный путь — экстраполяция эффекта на максимальные дозировки комплексона, исходя из данных по эффективности различных толерантных его дозировок. Оба эти вопроса и ставились перед настоящим исследованием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводились на 31 крысе самке. 25 крысам 7-месячного возраста (средний вес 225 *г*) инъецировали внутривенно по 5 *мккюри* хлорида иттрия-91 без носителя. Крысы были помещены в обменные клетки, мочу и кал собирали ежедневно раздельно. Отдельным группам крыс инъецировали по 200 *мкгмолей* $Ca.Na_3$. ДТПА внутрибрюшинно: первой группе — на 3, 8, 13-й день опыта, второй — на 3-й, третьей на 5-й, четвертой — на 8-й, пятой — на 13-й день; шестая группа из 5 крыс служила контролем. Затем всем крысам, включая контрольных, на 18-й день опыта была произведена тест-инъекция * также 200 *мкгмолей* ДТПА, выделение излучателя с мочой прослеживали до 30-го дня опыта. На 6 других крысах возрастом 3 месяца 10 дней был поставлен ориентировочный опыт: животным инъецировали внутривенно по 10 *мккюри* хлорида иттрия-91 без носителя и помещали в обменные клетки. Одна крыса служила контролем, остальным инъецировали внутрибрюшинно $Ca.Na_2$. ЭДТА или $Ca.Na_3$. ДТПА ежедневно (первая инъекция — 200, последующие — 50 *мкгмолей* комплексона), начиная с 3-го или 5-го, или 8-го дня опыта (ЭДТА), а ДТПА — с 3-го или 14-го дня. Опыт продолжали до 61-го дня включительно, а на 62-й день животные были забиты для определения содержания излучателя во внутренних органах и во всем организме. Измерение радиоактивности высушенных и растертых в порошок образцов тканей и выделений производили радиометром ПС-5М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Полученные данные показывают (табл. 1), что, чем позже произведена инъекция ДТПА (ср. группы I—II на 3-й день с группой III и с группами IV—VI), тем меньшее количество иттрия-91 выводится с мочой; на выделении излучателя с калом комплексон сказывается слабо. При этом интересно, что при первой инъекции ДТПА на 8-й или на 13-й, или на 18-й день (группы IV—VI) выводится с мочой примерно одно и то же количество иттрия (3,24—3,38%). Повторные инъекции комплексона оказывают меньший эффект во всех группах, причем, как видно из данных по первой группе животных, каждая последующая инъекция ДТПА вы-

* Инъекция, по эффекту которой судили о степени вымывания из организма доступной доли излучателя предварительными инъекциями комплексона.

Таблица 1

Выделение иттрия-91 с мочой и калом крыс в норме и под воздействием инъекций по 200 *мкгмолей* ДПТА внутрибрюшинно, % от введенного количества

День опыта	I	II	III	IV	V	VI
	4 крысы	4 крысы	4 крысы	4 крысы	4 крысы	5 крыс
			Выделение с мочой			
1-й	12,93	15,78	15,47	12,61	11,01	15,04
2-й	1,66	1,21	1,41	1,72	1,56	2,01
3-й	**6,33**	**6,04**	0,54	0,63	0,67	0,65
4-й	1,90	1,85	0,28	0,37	0,50	0,40
5-й	1,27	1,13	**4,83**	0,37	0,31	0,32
6-й	0,85	0,72	1,44	0,22	0,23	0,26
7-й	0,75	0,63	1,05	0,19	0,17	0,23
8-й	**1,97**	0,43	0,68	**3,34**	0,16	0,18
9-й	0,95	0,38	0,60	1,51	0,14	0,14
10-й	0,78	0,38	0,51	0,87	0,13	0,15
11-й	0,54	0,34	0,42	0,64	0,13	0,11
12-й	0,47	0,30	0,36	0,53	0,10	0,11
13-й	**1,44**	0,26	0,33	0,44	**3,24**	0,11
14-й	0,47	0,21	0,25	0,35	1,01	0,11
15-й	0,48	0,18	0,25	0,31	0,68	0,09
16-й	0,36	0,18	0,25	0,28	0,56	0,08
17-й	0,31	0,20	0,22	0,26	0,45	0,07
18-й	**1,31**	**1,97**	**2,15**	**2,21**	**2,33**	**3,38**
19-й	0,47	0,63	0,67	0,75	0,80	1,11
20-й	0,40	0,57	0,53	0,70	0,70	0,72
21-й	0,32	0,42	0,47	0,40	0,50	0,58
22-й	0,28	0,39	0,40	0,38	0,42	0,46
23-й	0,25	0,32	0,30	0,30	0,28	0,41
24-й	0,22	0,29	0,29	0,28	0,27	0,36
25-й	0,20	0,25	0,25	0,25	0,24	0,32
26-й	0,20	0,23	0,25	0,21	0,20	0,29
27-й	0,18	0,21	0,21	0,22	0,20	0,26
28-й	0,18	0,20	0,18	0,16	0,17	0,23
29-й	0,12	0,18	0,20	0,15	0,15	0,23
30-й	0,16	0,11	0,17	0,15	0,18	0,21
			Выделение с калом			
1-й	0,71	0,62	0,84	0,56	0,91	0,94
2-й	0,75	0,79	0,96	1,70	0,89	0,74
3-й	1,00	0,43	0,43	0,56	0,65	0,36
4-й	1,00	1,56	0,24	0,28	0,35	0,25
5-й	0,56	0,46	0,51	0,49	0,29	0,36
6-й	0,55	0,24	1,01	0,51	0,33	0,34
7-й	0,27	0,29	0,64	0,37	0,27	0,28
8-й	0,35	0,24	0,42	0,56	0,37	0,30
9-й	0,40	0,23	0,29	0,70	0,37	0,27
10-й	0,24	0,15	0,13	0,46	0,20	0,20
11-й	0,16	0,15	0,13	0,28	0,24	0,21
12-й	0,09	0,10	0,14	0,18	0,19	0,21
13-й	0,16	0,10	0,11	0,16	0,42	0,23
14-й	0,16	0,12	0,12	0,30	0,29	0,21
15-й	0,10	0,11	0,12	0,20	0,22	0,21
16-й	0,08	0,10	0,10	0,19	0,18	0,17
17-й	0,09	0,10	0,10	0,13	0,16	0,20
18-й	0,11	0,19	0,16	0,17	0,26	0,22
19-й	0,11	0,18	0,16	0,21	0,21	0,30
20—30-й	Не исследовали					
Итого выделено с калом	6,89	6,16	6,61	8,01	6,80	6,00

Примечание. Шрифтом выделены показатели в дни введения инъекции ДТПА.

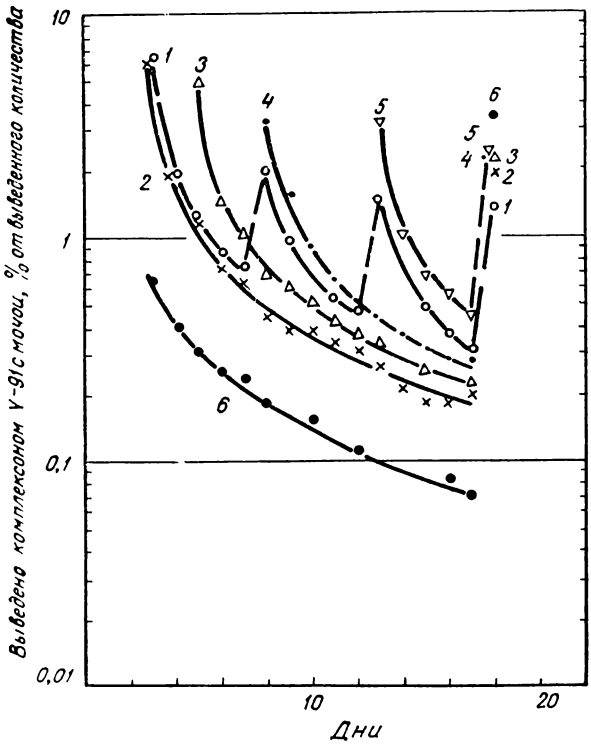


Рис. 1. Кривые интенсивности выведения иттрия-91 с мочой после инъекций ДТПА в разные сроки (*1,1* — на 3, 8, 13 и 18-й; *2,2* — на 3 и 18-й; *3,3* — на 5 и 18-й; *4,4* — на 8 и 18; *5,5* — на 13 и 18; *6,6* — контрольная группа крыс, получившая инъекцию ДТПА на 18-й день).

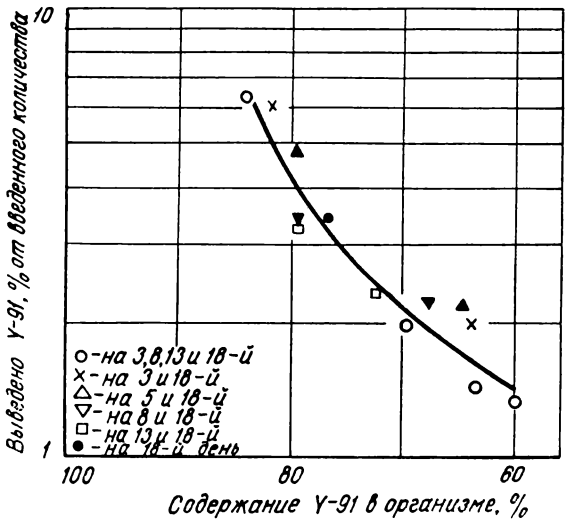


Рис. 2. Зависимость величины суточного выведения иттрия-91 с мочой комплексоном ДТПА от содержания излучателя в организме.

зывает все меньшее выделение излучателя. Это особенно наглядно видно на рис. 1, где показаны величины выделения иттрия в первый день после инъекции комплексона, а также в последующие дни («последействие» комплексона). Кривая у первой группы крыс имеет 4 пика, которые соответствуют четырем инъекциям ДТПА (на 3, 8, 13 и 18-й дни); кривые у остальных групп имеют начальный пик (в день первой инъекции ДТПА) на соответствующие сутки, затем снижаются, а второй их пик относится к 18-м суткам (тест-инъекция ДТПА). Кривые падения интенсивности выделения идут значительно выше естественного выделения излучателя (кривая 6) в течение длительного времени, что соответствует нашим более ранним данным [2, 3]. Производит впечатление постепенное сближение кривых «последействия», что, наряду с упомянутым выше падением эффективности ДТПА как во времени, так и при последующих инъекциях (это хорошо заметно на рисунке по исходным, начальным точкам кривых), пожалуй, достаточно убедительно говорит об уменьшении доступной для комплексона доли находящегося в тканях организма иттрия (с одной стороны, во времени, а с другой стороны, при «истощении» ее каждой предыдущей инъекцией ДТПА). Интересно, что кривые «последействия» парал-

лельны кривой естественного выделения иттрия. Это, по-видимому, говорит о том, что мобилизованный из тканей, но не «взятый с собой» комплексоном иттрий ведет себя аналогично инкорпорированному нами излучателю.

Таблица 2

Количество выведенного с мочой иттрия-91 за период инъекций ДТПА до 17-го дня включительно и эффективность тест-инъекции ДТПА на 18-й, а также за период 18—30 дней опыта (данные взяты из табл. 1)

День	I	II	III	IV	V	VI
До 17-го дня	18,87	13,23	11,19	8,53	5,94	0
На 18-й день	1,31	1,97	2,15	2,21	2,33	3,38
За 18—30-е дни	4,23	5,77	6,01	6,16	6,36	8,49

Примечание. За период 18—30 дней контрольные крысы выделили около 0,9% иттрия-91 с мочой.

Если мы фиксируем свое внимание на эффекте ДТПА только в день его инъекции и отложим величины, приведенные в табл. 1, против содержания иттрия в организме (вычисленное по суммарному выделению его с мочой и калом к каждому рассматриваемому сроку), то получим падение эффективности комплексона (рис. 2) по кривой, которая явно не выпрямляется при взятых нами координатах (полулогарифмический масштаб). Такой ход кривой подтверждает ранее сделанное нами наблюдение [2, 3], которое мы интерпретировали в том смысле, что во времени эффективность комплексона падает медленнее, нежели «истощается» доступная для него доля иттрия в тканях. В противном случае, если бы эффективность комплексона падала пропорционально «истощению» доступной доли или общему содержанию излучателя в организме, то мы получили бы экспоненциальную зависимость. Такое отставание падения эффективности ДТПА можно объяснить тем, что доступная доля иттрия пополняется во времени из недоступных для комплексона депо в организме.

Данные табл. 1 интересны и с другой точки зрения. Из них можно попытаться получить информацию о величине доступной для ДТПА доли иттрия в тканях. Мы уже говорили о том, что последующие инъекции комплексона выводят все меньше излучателя вследствие того, что запасы его в организме истощаются предыдущими инъекциями ДТПА. Можно задать себе вопрос: сколько же надо вывести иттрия этими предыдущими инъекциями ДТПА, чтобы следующая его инъекция уже не вызвала повышения выделения излучателя с мочой? Это «сколько» и равнялось бы доступной для комплексона доле иттрия. Такой вопрос можно рассматривать, исходя из количества выводимого излучателя как в день тест-инъекции комплексона, так и за весь период повышенного выделения, т. е. вместе с «последействием» (см. табл. 2). Если по оси абсцисс отложить «выведенное

Таблица 3

Эффективность ежедневных инъекций ДТПА и ЭДТА до 62-го дня опыта (первая инъекция — 200 *мкгмолей* комплексона, последующие — по 50). Начало курса инъекций после инкорпорирования иттрия-91 указано в таблице, % от баланса

Выделения и ткани	Контроль	ЭДТА			ДТПА	
		с 3-го дня	с 5-го дня	с 8-го дня	с 3-го дня	с 14-го дня
Моча	19,05	46,88	44,87	42,68	48,66	46,80
Кал	13,41	13,65	16,66	15,81	16,89	15,01
Печень	0,91	0,13	0,25	0,50	0,03	0,03
Почки	0,66	0,48	0,34	0,38	0,15	0,18
Скелет	50,65	30,19	27,93	32,84	26,24	28,22
Мягкие ткани	15,32	8,67	9,95	7,89	8,03	9,76

количество иттрия предварительными инъекциями комплексонов», а по оси ординат «эффект комплексона на 18-й день опыта» или же «общий эффект комплексона за период 18—30 дней» (т. е. пока еще заметно более высокое по сравнению с контрольными животными выделение излучателя с мочой), то получается уже знакомая нам зависимость, выражающая падение эффективности комплексона по мере истощения запаса иттрия в организме предварительными инъекциями ДТПА (рис. 3). Точка, в которой прямая пересекает ось абсцисс, дает нам ту величину

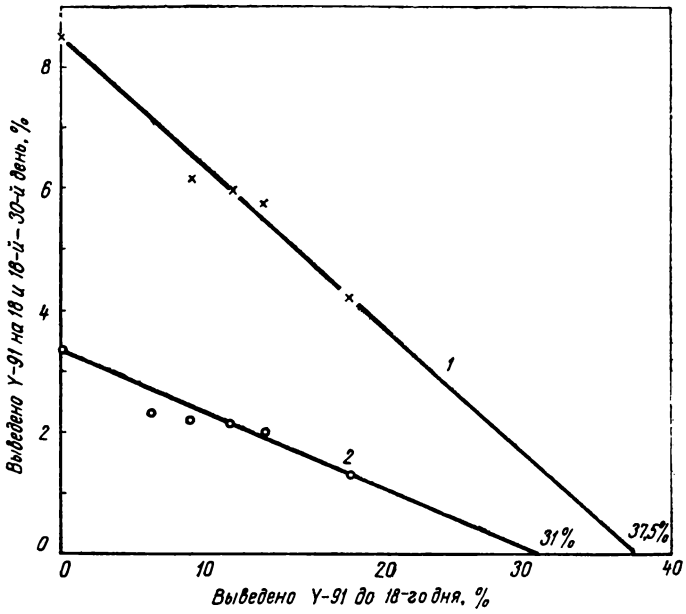


Рис. 3. Зависимость величины выведения иттрия-91 с мочой комплексоном ДТПА на 18-й день опыта от предварительно выведенного количества излучателя этим же комплексоном (суммировано выделение иттрия с мочой за все дни после первых инъекций ДТПА по 17-й день включительно).

1 — сумма выделенного с мочой иттрия с 18-го дня (с момента основной последней инъекции ДТПА) по 30-й день (конец опыта); *2* — величина выведенного комплексоном иттрия с мочой за 18-й день.

иттрия, которую нужно было бы вывести «в день инъекции ДТПА» (31%) или «за весь период повышенного выделения» (37,5%), чтобы последующая инъекция комплексона уже не оказала эффекта. Вполне естественно, что вывести в течение первых 17 дней опыта такие количества отложившегося в тканях иттрия (т. е. начиная курс инъекций комплексона не ранее, скажем, 5-го дня) невозможно толерантными дозами ДТПА. Таким образом, доступность 37% иттрия в тканях для комплексона ДТПА на 18-й день опыта является отвлеченной величиной, практически не достижимой. Однако эта величина может служить удобной характеристикой для оценки эффективности комплексона, его перспектив, а также для поисков путей повышения его эффективности или поисков новых, более мощных комплексонов. Возможно, что величина доступной доли излучателя будет зависеть от дозы комплексона, а также, несомненно, и от момента его применения. Интересно было бы прове-

рить величину доступности у разных излучателей и для разных комплексонов.

Конечно, все это выглядит как будто бы логично. Однако у нас возникают некоторые сомнения в том, что мы правильно определили величину доступной для комплексона доли иттрия. Правда, ДТПА практически не влияет на выделение иттрия с калом, а потому мы останавливаемся только на данных по моче. Но не допускаем ли мы ошибки, не

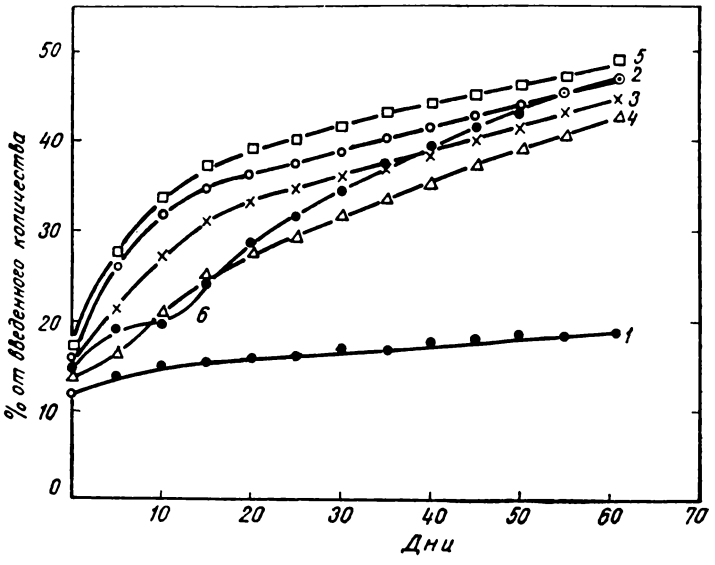


Рис. 4. Суммарное выделение иттрия-91 с мочой под влиянием ежедневных инъекций комплексонов.

1 — контрольная крыса; *2* — ЭДТА, с 3-го дня; *3* — ЭДТА, с 5-го дня; *4* — ЭДТА, с 8-го дня; *5* — ДТПА, с 3-го дня; *6* — ДТПА, с 14-го дня.

вычитая естественное выделение иттрия с мочой (данные контрольной группы животных) из величин выведенного комплексоном иттрия? Можно ли считать, что у крыс, получивших ДТПА, все выводимое с мочой количество иттрия связано комплексоном? Этот вопрос очень важен для выяснения механизма «последействия» ДТПА. Исходя из имеющихся в литературе данных [5] о том, что после внутрибрюшинной инъекции около 94% ДТПА выделяется из организма, мы сочли возможным принять, что «последействие» является результатом «косвенного» влияния комплексона [2]. Однако вполне возможно, что остающиеся 5—6% ДТПА выделяются очень медленно из организма, в течение того же срока, когда наблюдается еще повышенное, по сравнению с контролем, выделение излучателя. Пока этот вопрос остается открытым, мы не настаиваем на точности наших расчетов доступной для ДТПА доли иттрия. Если вычитать естественное выделение излучателя с мочой, то получится меньшая доля доступного иттрия. Но возможно, что часть естественно выделяющегося иттрия ДТПА берет на себя. Для решения этого вопроса необходимо непосредственное определение состояния излучателя в моче контрольных и подопытных животных.

В связи с полученной нами величиной доступного для комплексона излучателя был поставлен ориентировочный опыт на 6 крысах с еже-

дневным применением кальциевых солей ЭДТА и ДТПА в течение 1,5—2 месяцев (табл. 3). Как видно из таблицы, к концу опыта в скелете контрольной крысы содержалось 50,65% иттрия, в то время как в скелете крыс, получавших ЭДТА, — от 27,9 до 32,8%, а получавших ДТПА — от 26,2 до 28,2%, значительное снижение радиоактивности, по сравнению с контролем, наблюдалось также в печени, почках и остальных мягких тканях. При этом выделение иттрия с калом повысилось незначительно, а выделение его с мочой резко усилилось (рис. 4). То обстоятельство, что в этом ориентировочном опыте имелось по одной крысе в группе, удерживает нас от более детального рассмотрения полученных результатов, однако кое-какие общие выводы все же можно сделать. Как видно из рис. 4, выделение иттрия с мочой в первый день было разным у отдельных крыс (11,8% у контрольной, 13,9% у получавшей ЭДТА с 8-го дня, 17% у получавшей ДТПА с 3-го дня и 15,0—15,6% у остальных), а потому различия в ходе кривых выделения излучателя не столь показательны. Все же заметно, что, чем позже начинаем применять комплексоны, тем ниже расположены кривые. Ясно видно, как пересекает кривые «ЭДТА» кривая, изображающая выделение у крысы, получавшей ДТПА с 14-го дня (кривая 6). Если вычесть выделенное до начала курса инъекций комплексонов количество иттрия по каждой крысе, то мы получим выведенную ЭДТА и ДТПА радиоактивность (табл. 4).

Таблица 4

Выведенное комплексонами ЭДТА и ДТПА количество иттрия-91 с мочой (вычтено выделение до начала курса инъекций комплексонов)

Комплексон	Начало курса инъекций, день	Выведено иттрия с мочой
ЭДТА . .	3-й	29,72
	5-й	27,41
	8-й	26,16
ДТПА . .	3-й	30,61
	14-й	26,48

Приведенные величины показывают, что нет большой разницы в общем выведенном количестве иттрия обоими комплексонами. Это кажется странным, если учесть явно бóльшую эффективность ДТПА. Однако, как мы уже отмечали ранее [2, 3], ДТПА быстрее исчерпывает доступное для него депо излучателя, именно благодаря своей большей эффективности. Поэтому различия между комплексонами яснее видны в начале курса инъекций, а затем кривые даже несколько сближаются, что можно заметить на рис. 4. По-видимому, для обоих комплексонов доступная доля иттрия примерно одинакова (насколько можно судить по полученным данным) и составляет 26—31% от введенного животным излучателя. Это хорошо соответствует кривой 2 на рис. 3, однако следует заметить, что к концу опыта (на 60—61-й день) выделение иттрия с мочой под влиянием комплексонов еще было явно выше (0,22—0,44%), чем у контрольной крысы (0,05—0,06%), а потому можно полагать, что более длительным курсом инъекций мы бы достигли большего эффекта, который, возможно, приблизился бы к величине 37,5%, что дает кривая 1 рис. 3.

ВЫВОДЫ

1. Изучали возможность определения величины доступной для комплексонов ЭДТА и ДТПА доли фиксированного в тканях животного организма иттрия-91.

2. Расчетным путем по экспериментальным данным определено, что величина доступной доли для ДТПА составляет 31—37,5% от инкорпорированного крысам иттрия-91.

3. Примерно такое же количество иттрия было выведено из тканей

организма ежедневными инъекциями комплексонов в течение 2 месяцев, дополнительно к его естественному выделению, которое составило за этот срок около 33% (19,05% с мочой и 13,41% с калом).

4. Рассмотрена практическая и теоретическая значимость данного показателя эффективности комплексонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики. Тр. Ин-та биол. УФАН СССР, 1957, вып. 9, стр. 20—56.
2. Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. Доступность металла для комплексона и интенсивность его выделения.— Теоретические вопросы минерального обмена. М., «Наука», 1966, стр. 64—73.
3. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние фактора времени и фактора повторности инъекций на эффективность комплексонов.— Там же, стр. 74—83.
4. И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Доступность отложившегося в тканях иттрия-91 для ДТПА.— Статья в настоящем сборнике.
5. H. Foreman. The pharmacology of some useful chelating agents.— Metal-binding in medicine. Под ред. M. J. Seven, L. A. Johnson. Lippincott Co., Philadelphia — Montreal, 1960, 82.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

В. С. БЕЗЕЛЬ, И. П. ТРЕГУБЕНКО, В. М. ГУЩИН,
Е. И. СУХАЧЕВА

ТРЕХКАМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССОВ СОРБЦИИ КОСТЬЮ РАДИОАКТИВНЫХ СТРОНЦИЯ И ИТТРИЯ IN VIVO

Вопросам математического моделирования сложных биологических процессов метаболизма и нормирования радиоактивных изотопов в организме посвящен ряд опубликованных в последнее время работ [1, 2]. Несмотря на серьезные упрощения и в значительной мере условный характер предлагаемых математических моделей по сравнению с реальными биологическими процессами, подобные методы обработки результатов биологических экспериментов представляют несомненный интерес. Математическая обработка позволяет получить ряд дополнительных биологических параметров, которые не могут быть определены непосредственно из результатов биологического эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Нами рассматривались математические модели для случая внутривенного введения изотопов стронция-90 и иттрия-90. Известно, что эти изотопы являются остеотропными, т. е. концентрируются преимущественно в костной ткани. Количество изотопа, сорбированного в скелете, в большинстве случаев не остается постоянным, а снижается в процессе мобилизации в течение определенного времени. Наличие процессов выведения радиоактивности позволяет допустить существование в скелете, наряду с фиксированной радиоактивностью, определенной обменной части, которая выводится из организма в течение рассматриваемого времени. Понятие обменной и фиксированной части является условным, зависящим от того временного интервала, в течение которого наблюдается изменение радиоактивности скелета.

Динамика распределения изотопов для нашего случая может быть представлена в первом приближении совокупностью трех отдельных систем (камер), связанных между собой реакциями первого порядка. По данным биологических экспериментов, очищение крови и мягких тка-

ней организма от изотопов стронция-90 или иттрия-90 происходит с одинаковой скоростью. Это позволяет условно объединить радиоактивность крови и мягких тканей в единую систему крови с активностью q_1. Вторая система с радиоактивностью q_2 соответствует обменной части скелета, которая выводится из организма в течение исследуемого интервала времени. К третьей системе относится фиксированная или труднодоступная часть радиоактивности скелета $q_{ск}$, которая на протяжении эксперимента остается недоступной для процессов выведения.

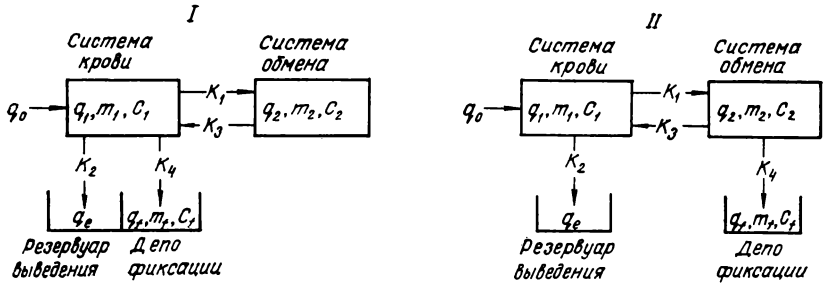


Рис. 1. Рассматриваемые математические модели.
I, II — варианты.

Для построения правильной математической модели является важной взаимная связь рассматриваемых биологических систем (взаимное расположение камер). Согласно имеющимся данным [2, 3], следует допустить, что процессы накопления и выведения радиоактивности из обменной и накопление в фиксированной части протекают независимо (рис. 1, *I*). Иначе говоря, фиксированная и обменная части в костной ткани пространственно разделены.

С другой стороны, можно предположить, что длительная фиксация радиоактивности в костной ткани возможна лишь через обменную часть скелета, т. е. пространственно в костной ткани обменная и фиксированная части смежны (рис. 1, *II*).

Математически оба возможных варианта описываются различными системами линейных дифференциальных уравнений следующего вида.

I вариант

$$\begin{aligned} \frac{dq_1}{dt} &= -k_1q_1 - k_2q_1 - k_4q_1 + k_3q_2; \\ \frac{dq_2}{dt} &= k_1q_1 - k_3q_2; \\ \frac{dq_f}{dt} &= k_4q_1; \\ \frac{dq_e}{dt} &= k_2q_1; \end{aligned} \tag{1}$$

II вариант

$$\begin{aligned} \frac{dq_1}{dt} &= -k_1q_1 - k_2q_1 + k_3q_2; \\ \frac{dq_2}{dt} &= k_1q_1 - k_3q_2 - k_4q_2; \\ \frac{dq_f}{dt} &= k_4q_2; \end{aligned} \tag{2}$$

$$\frac{dq_e}{dt}=k_2q_1;$$

В написанных уравнениях постоянные коэффициенты κ_1, κ_2, κ_3 и κ_4 соответствуют доле радиоактивности одной системы, переходящей в другую систему, т е. парциальной скорости перехода радиоактивности.

Системы дифференциальных уравнений решаются при соблюдении следующих начальных условий, соответствующих однократному внутривенному введению радиоактивности q_0: 1) в начальный момент вся радиоактивность сосредоточена в системе крови, $q_1(0)=q_0$; 2) выведение радиоактивности из организма в начальный момент равно нулю, $q_e(0)=0$.

Ниже приведены математические решения системы уравнений (1) и (2)

I вариант

$$q_1=q_0\left(\frac{k_3-\lambda_1}{\gamma_1}e^{-\lambda_1 t}+\frac{k_I-\lambda_1}{\gamma_1}e^{-(\lambda_1+\gamma_1)t}\right); \tag{3}$$

$$q_2=q_0\frac{k_1}{\gamma_1}(e^{-\lambda_1 t}-e^{-(\lambda_1+\gamma_1)t}); \tag{4}$$

$$q_f=q_0\frac{k_4k_3}{(\lambda_1+\gamma_1)\lambda_1}\left(1-\frac{(k_3-\lambda_1)(\lambda_1-\gamma_1)}{k_3\gamma_1}e^{-\lambda_1 t}-\frac{(k_I-\lambda_1)\lambda_1}{k_3\gamma_1}e^{-(\lambda_1-\gamma_1)t}\right); \tag{5}$$

$$q_e=q_0\frac{k_2k_3}{\lambda_1(\lambda_1+\gamma_1)}\left(1-\frac{(k_3-\lambda_1)(\lambda_1+\gamma_1)}{k_3\gamma_1}e^{-\lambda_1 t}-\frac{(k_1-\lambda_1)\lambda_1}{k_3\gamma_1}e^{-(\lambda_1+\gamma_1)t}\right), \tag{6}$$

где $k_I=k_1+k_2+k_4$,

$$\lambda_1=\frac{1}{2}(k_1+k_2+k_3+k_4-\gamma_1),$$

$$\gamma_1=\sqrt{(k_1+k_2+k_3+k_4)^2-4(k_2k_3+k_4k_3)}.$$

II вариант

$$q_1=q_0\left(\frac{k_3+k_4-\lambda_2}{\gamma_2}e^{-\lambda_2 t}+\frac{k_{II}-\lambda_2}{\gamma_2}e^{-(\lambda_2+\gamma_2)t}\right); \tag{7}$$

$$q_2=q_0\frac{k_1}{\gamma_2}(e^{-\lambda_2 t}-e^{-(\lambda_2+\gamma_2)t}); \tag{8}$$

$$q_f=q_0\frac{k_1k_4}{\lambda_2(\lambda_2+\gamma_2)}\left(1-\frac{\lambda_2+\gamma_2}{\gamma_2}e^{-\lambda_2 t}+\frac{\lambda_2}{\gamma_2}e^{-(\lambda_2+\gamma_2)t}\right); \tag{9}$$

$$q_e=q_0\frac{k_2k_3-k_2k_4}{\lambda_2(\lambda_2+\gamma_2)}\left(1-\frac{(k_3+k_4-\lambda_2)(\lambda_2+\gamma_2)}{(k_3+k_4)\gamma_2}e^{-\lambda_2 t}-\frac{(k_{II}-\lambda_2)\lambda_2}{(k_3+k_4)\gamma_2}e^{-(\lambda_2+\gamma_2)t}\right), \tag{10}$$

где $k_{II}=k_1+k_2$,

$$\lambda_2=\frac{1}{2}(k_1+k_2+k_3+k_4-\gamma_2),$$

$$\gamma_2=\sqrt{(k_1+k_2+k_3+k_4)^2-4(k_2k_4+k_2k_3+k_1k_4)}.$$

Решения системы уравнений рассматриваются при условии, что можно пренебречь процессом естественного радиоактивного распада.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проверки указанных моделей был проведен биологический эксперимент на 40 крысах самках, которым инъецировали внутривенно по

Таблица 1

Содержание стронция-90 и иттрия-90 в различных системах (камерах) крыс самок в разные сроки после внутривенного введения, % от баланса

Органы и выделения	5 *мин*	15 *мин*	1 *ч*	4 *ч*	24 *ч*
			Стронций		
Система крови, q_1	87,7	66,3	36,7	15,5	1,8
Система скелета, $q_{ск}$	12,3	33,7	63,3	77,8	88,3
Выведение, q_e	—	—	—	6,7	9,9
			Иттрий		
Система крови, q_1	90,9	79,4	56,6	30,7	19,1
Система скелета, $q_{ск}$	9,1	20,6	43,4	63,0	72,9
Выведение, q_e	—	—	—	6,3	8,0

4 *мккюри* хлорида стронция-90 — иттрия-90 без носителей в радиоактивном равновесии (объем раствора 0,4 *мл*, pH 2). Животных содержали в обменных клетках, позволявших раздельно собирать мочу и кал, а затем их забивали через 5 *мин*, 15 *мин*, 1 *ч*, 4 *ч* и 1 день. Радиоактивность отдельных органов, тканей и выделений после озоления измеряли на радиометре, раздельно стронций-90 и иттрий-90, одновременно измеряли и радиоактивность эталонов. Результаты измерений радиоактивности сведены в табл. 1. За содержание излучателей в скелете принимали радиоактивность бедренной кости, умноженную на 20. В радиоактивность системы крови включено содержание излучателя в тушке за вычетом радиоактивности скелета. Выведенное с мочой и калом количество излучателя суммировали.

ПОВЕДЕНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ СТРОНЦИЯ-90—ИТТРИЯ-90 ($t<24ч$)

Рассмотренные выше варианты математических моделей фиксации радиоактивных изотопов в скелете (см. рис. 1) применялись для описания изменения их содержания в крысах в течение первых 24 *ч* с момента введения. Численные значения коэффициентов k_1, k_2, k_3 и k_4 в уравнениях (3—10) получали в результате графического дифференцирования экспериментальных кривых радиоактивности системы крови q_1, радиоактивности скелета $q_{ск}$ и выведенной радиоактивности q_e. При этом вводили ряд дополнительных условий:

1. В начальный момент времени ($t=5$ *мин*) можно пренебречь обратным поступлением радиоактивности из скелета в систему крови.

2. Можно считать, что в начальный момент времени накопление изотопов происходит лишь за счет насыщения системы обмена скелета.

Таблица 2

Коэффициенты, выражающие парциальную скорость перехода радиоактивности, $\frac{1}{мин}$

Коэффициент	I вариант		II вариант	
	стронций	иттрий	стронций	иттрий
k_1	0,017	0,012	0,025	0,014
k_2	0,0017	0,0014	0,002	0,001
k_3	0,009	0,011	0,009	0,011
k_4	0,008	0,002	0,016	0,003
λ	0,0028	0,0013	0,0058	0,0025
γ	0,031	0,023	0,041	0,024

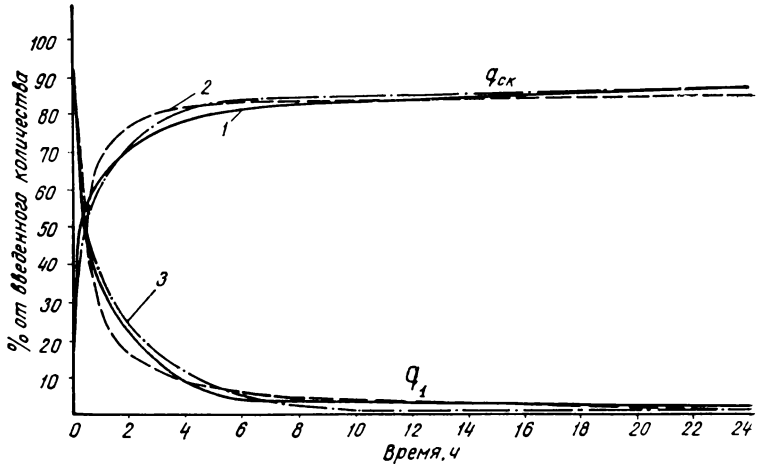


Рис. 2. Сравнение экспериментальных данных с расчетными по радиоактивности системы крови (q_1) и скелета ($q_{ск}$) для стронция-90.

1 — экспериментальные данные; *2* — расчет по *I* варианту; *3* — расчет по *II* варианту.

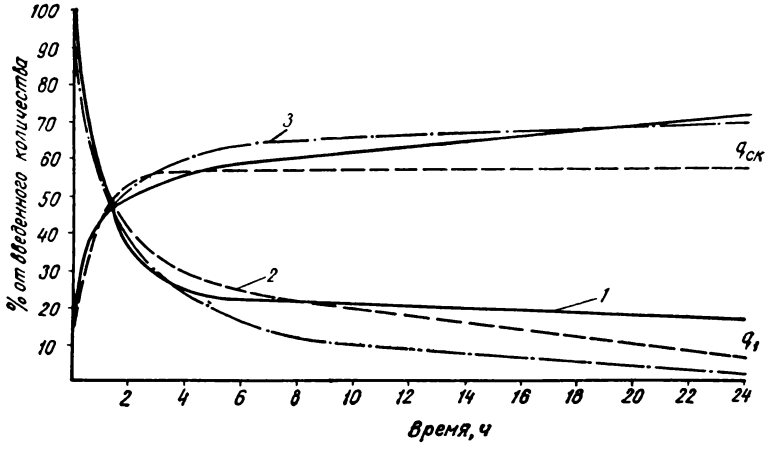


Рис. 3. Сравнение экспериментальных данных с расчетными по радиоактивности системы крови (q_1) и скелета ($q_{ск}$) для иттрия-90.

1—3 — см. на рис. 2.

3. Допускается также, что $k_1 = k_3 + k_4$.

Полученные коэффициенты для стронция-90 и иттрия-90 приведены в табл. 2.

На рис. 2 и 3 экспериментальные данные (сплошная линия) сравниваются с теоретическими кривыми, рассчитанными по I и по II варианту для обоих изотопов. Удовлетворительное совпадение рассчитанных кривых с экспериментальными не позволяют отдать предпочтение одной из обсуждаемых моделей для первых 24 *ч* после введения изотопов. На рис. 4 и 5 приведены показатели радиоактивности обменной и фиксирующей частей скелета для стронция и иттрия, рассчитанные по II варианту.

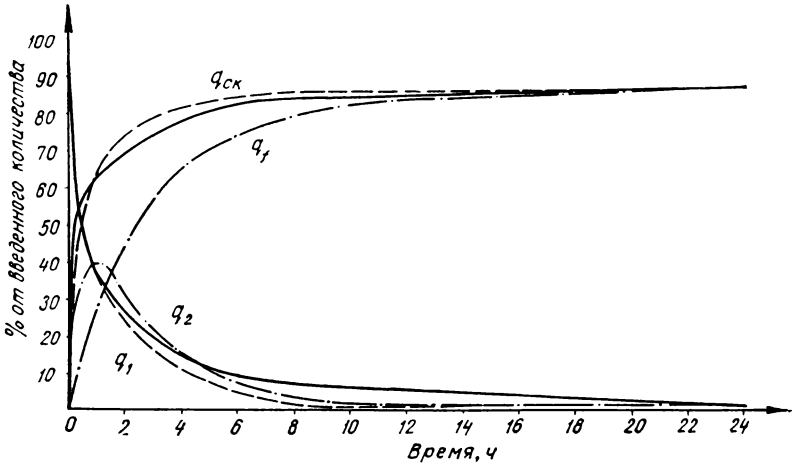


Рис. 4. Радиоактивность обменной части скелета (q_2), системы крови (q_1), фиксирующей части скелета (q_f) и суммарной радиоактивности скелета ($q_{ск}$) для стронция-90. Расчет проведен по *II* варианту. Сплошная линия — экспериментальные данные.

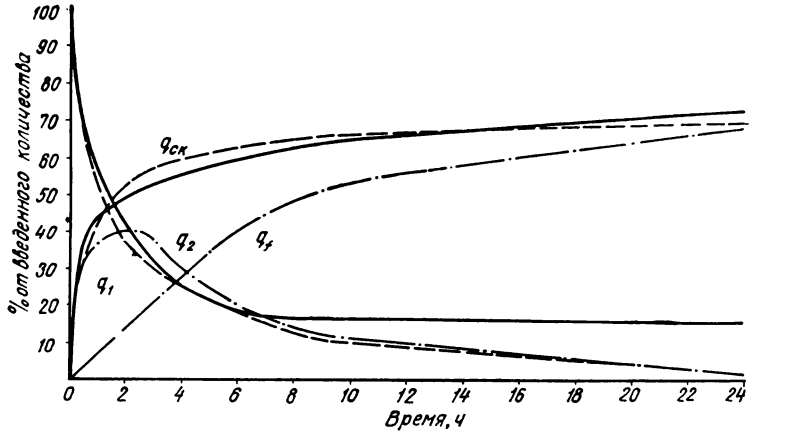


Рис. 5. Радиоактивность обменной части скелета (q_2), системы крови (q_1), фиксирующей части скелета (q_f) и суммарной радиоактивности скелета ($q_{ск}$) для иттрия-90. Расчет проведен по *II* варианту. Сплошная линия — экспериментальные данные.

Несколько худшее согласование расчетной кривой с экспериментально установленной радиоактивностью системы крови q_1 для иттрия можно объяснить частичным депонированием его в печени.

Из рис. 4, 5 следует также, что общий объем обменной части иттрия почти в 2 раза превышает обменную часть стронция. При этом коэффициент k_3, характеризующий процессы выведения радиоактивности из обменной части скелета, согласно табл. 2, для обоих изотопов одинаков независимо от рассматриваемой модели. Такое постоянство коэффициента выведения k_3, возможно, объясняется тем, что наблюдаемая кратковременная обменная часть радиоактивности связана с процессами в

гидратном слое, имеющими чисто ионный характер [4]. С другой стороны, коэффициенты, характеризующие длительную фиксацию радиоактивности в скелете, существенно различны для стронция и иттрия. Независимо от рассматриваемой модели коэффициент k_4 для стронция в 4—5 раз превышает аналогичный коэффициент для иттрия (см. табл. 2). Этим объясняется также большая величина сорбированного костью к концу суток стронция (88,3%) по сравнению с фиксированным иттрием (72,9%, см. табл. 1).

Необходимо отметить, что рассмотренными двумя моделями не исчерпываются все возможные варианты математического моделирования костной ткани. Возможно другое число систем-камер и иное взаимное расположение их, имеющее другой биологический смысл. Вероятно, что решение таких моделей позволит найти коэффициенты k_1, k_2 и т. д., отличающиеся от определенных в данной работе. Эти новые коэффициенты определят иные закономерности изменения радиоактивности обменных камер и камер фиксации. Поскольку в биологических экспериментах in vivo мы имеем, как правило, суммарную радиоактивность обменной и фиксирующей частей, т. е. общую радиоактивность костной ткани, то трудно утверждать справедливость той или иной математической модели. Таким критерием выбора могли бы быть эксперименты in vivo и in vitro, позволяющие регистрировать раздельно радиоактивность обменной и фиксирующей частей.

В связи с этим представляет несомненный интерес проверка применимости рассмотренных математических моделей на более длительные интервалы времени.

ВЫВОДЫ

1. Рассматривались два возможных варианта трехкамерной модели организма, в основу которых положена система линейных дифференциальных уравнений первого порядка. Экспериментальная проверка рассмотренных моделей производилась при однократном внутривенном введении крысам раствора стронция-90 — иттрия-90.

2. Показана применимость обоих вариантов модели для описания сорбции костью и выведения радиоактивности из системы: кровь плюс мягкие ткани крыс в течение 24 *ч* после инъекции.

3. Определяемая расчетным путем радиоактивность кратковременной обменной части скелета для иттрия-90 оказалась в 2 раза больше, чем для стронция-90.

4. Значения коэффициента k_3, определяющие скорость выведения радиоактивности из обменной части скелета, не зависели от типа изотопа и варианта математической модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Гринев, Э. В. Калинина, Г. К. Королев, Ю. И. Москалев, Ю. Д. Парфенов. О математическом моделировании накопления — выведения радиоактивных изотопов.— Радиобиология, 1966, **6**, вып. 1, 122.
2. В. П. Шамов. Физико-математические аспекты метаболизма и нормирования радиоактивных изотопов из группы щелочно-земельных элементов.— Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М., Атомиздат, 1966, стр. 112—122.
3. Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Т. Броунелла. М., Изд-во ИЛ, 1958.
4. У. Ньюман, М. Ньюман. Минеральный обмен кости. М., Изд-во иностр. лит., 1961.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКИЙ ФИЛИАЛ

ВЫП. 68 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1970

Н. М. ЛЮБАШЕВСКИЙ

ИССЛЕДОВАНИЕ НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПОВ ОТЛОЖЕНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ РАДИОИЗОТОПОВ

Понимание сущности процессов, происходящих в костной ткани и приводящих к накоплению в ней биологически важных или опасных изотопов кальция, фосфора, стронция, радия, плутония, иттрия и других, необходимо для построения адекватной теории минерального обмена, для оценки функционального состояния скелета в клинической практике, разработки вопросов патогенеза некоторых заболеваний, защиты от радиоактивных осколков деления и разработки методов выведения их из организма.

Обменные процессы в костной ткани тесно связаны с ее структурными особенностями. Минеральная фаза кости с огромной удельной поверхностью кристаллов гидроксиаппатита, со способностью к высокоэффективному ионному обмену, к росту и перекристаллизации, несомненно, определяет исключительную роль скелета в минеральном обмене организма [1]. Кость, однако, может быть представлена в виде многокомпонентной системы, в которой минеральная фаза и волокнистые элементы органической матрицы окружены и сцементированы основным веществом [2].

Показано, что основное вещество соединительной ткани и скелета, состоящее из мукополисахаридо-протеиновых комплексов, играет важную транспортно-нутритивную роль [3—5]. In vitro мукополисахариды способны связывать значительное количество минеральных веществ [6]. Ряд авторов [7, 8] подчеркивают значение мукополисахаридов в процессе кальцификации скелета.

В данной работе мы основывались на вытекающем из этих данных предположении о том, что быстротекущие процессы фиксации радиоизотопов связаны с определенными компонентами костной ткани.

Эти компоненты костной ткани содержат мукополисахариды и образуют промежуточную систему между кровью и более глубокими структурами кости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Нами были поставлены 3 серии экспериментов, для которых использовано 96 белых лабораторных крыс, самок и самцов.

В первой серии опытов ставилась задача изучить микрораспределение и связь с мукополисахаридобелковыми комплексами некоторых остеотропных радиоизотопов в зависимости от времени, прошедшего после их введения в организм. Животным внутривенно вводился раствор стронция-90 в равновесии с иттрием-90, или кальций-45 по 1—5 *мккюри* на 1 *г* веса или раствор остеотропного [9] антибиотика тетрациклина (250 ед. на 1 *г* веса). Через различные сроки после введения (от 1 *мин* до 40 суток) животных умерщвляли, ткани фиксировали 96%-ным этанолом. Недекальцинированные шлифы изготовляли из плоских костей свода черепа, лопаток и трубчатых костей по методу Фроста [10] или на матовом стекле. Декальцинированные трилоном-Б срезы готовили из парафиновых блоков. Контрастные гистоауторадиограммы недекальцинированных шлифов получали контактной методикой. Мукополисахариды выявлялись гистохимическим методом по метахромазии при окраске толуидиновым синим, тионином и азуром, с помощью реактива Шиффа по Мак Манусу, а также методом Хейла и метиленовым синим при pH 3. Окрашенные препараты совмещали с их гистоауторадиограммами и изучали соответствие той или иной плотности почернения фотоэмульсии определенным структурам кости. После воздействия реактивами, более или менее избирательно действующими на различные компоненты костной ткани (диастазой слюны, гиалуронидазой, трипсином, растворами 10%-ного хлористого кальция, 10%-ного хлористого натрия, 2%-ного едкого натрия, 10%-ного хлористого аммония, 0,85%-ного хлористого натрия, 10%-ного трилона Б при pH 7; 20%-ного хлористого калия; буферными растворами с pH от 1 до 14), производилась повторная гистоауторадиография (рис. 1). Параллельно (в ряде случаев вместо гистоауторадиографии) содержание радиоактивного вещества до и после обработки сосчитывали на установке Б-2. Количество отмытого субстрата оценивали по окраске контрольного и опытного препаратов или по степени окраски до и после обработки реактивом.

Рис. 1. Эффективность вымывания кальция-45 из костной ткани крысы, забитой через 1,5 *мин* после введения радиоизотопа. Гистоауторадиограммы шлифов кости, полученные до обработки (*слева*) и после обработки (*справа*) гиалуронидазой (*вверху*) и физиологическим раствором (*внизу*).

Тетрациклин в костных шлифах, подвергавшихся подобной же обработке, регистрировался полуколичественным методом по интенсивности свечения в люминесцентном микроскопе в сравнении со специально изготовленной шкалой эталонов.

Во второй серии опытов на переживающем органе была сделана попытка повлиять на способность кости кумулировать радиоизотопы, воздействуя на проницаемость основного вещества. В качестве препаратов, подлежащих испытанию, мы выбрали хорошо известный в этом отношении хлористый кальций и тетрациклин, который казался нам подходящим из-за высокого сродства к тем же участкам кости, где откладывается максимальное количество радиоизотопов.

Крыс усыпляли подкожным введением 0,5%-ного раствора амитала

натрия из расчета 1,5 *мл* на 100 *г* веса и фиксировали на специальном столике. После вскрытия брюшной полости и удаления части кишечника тщательно отпрепаровывали магистральные сосуды брюшной полости и верхней половины обоих бедер. Затем сосудистую сеть каудальной половины тела промывали 10 *мл* изотонического раствора хлористого натрия через иглу, введенную в брюшную аорту. Крыса после этого в некоторых случаях декапитировалась. В подвздошные артерии вводили инъекционные иглы и фиксировали лигатурами. Бедренные вены вскрывали и производили перфузию переживающей конечности испытуемыми растворами. Для подачи перфузируемого раствора использовалась обычная капельница или устройство для равномерной подачи жидкости из шприца при помощи электромотора. Скорость перфузии 1—2 *мл* в минуту. В этих опытах одна конечность служила контролем по отношению к другой. Сосуды подопытной конечности перфузировали 3—10 *мл* раствора тетрациклина (гидрохлорида тетрациклина или гидрохлорида хлортетрациклина) в концентрации 1000—10 000 *ед/мл* или раствором 5%-ного хлористого кальция в изотоническом растворе хлористого натрия. Контрольная конечность перфузировалась таким же количеством изотонического раствора. Затем через обе конечности пропускали одинаковое количество раствора радиоизотопа (фосфора-32, стронция-90, иттрия-91, церия-144) и производили радиометрию большеберцовых, бедренных костей и мягких тканей.

В третьей серии в острых опытах на крысах испытана способность этих же препаратов понижать проницаемость скелета целостного организма для радиоизотопов. С этой целью была использована методика прижизненной регистрации количества поступающего в костную ткань изотопа в сочетании с непрерывным капельным введением его в кровоток с постоянной скоростью. Регистрирующее устройство состояло из датчика (счетчика СТС-5), прибора «Тисс» и электронного потенциометра ЭПП-09. Вводились растворы стронция-90 в равновесии с иттрием-90, стронция-89, иттрия-91 активностью от 0,5 до 5 *мккюри/мл* на физиологическом растворе поваренной соли или на 5%-ном изотоническом растворе глюкозы или эти же растворы с добавлением тетрациклина в концентрации 1000 или 3000 *ед/мл* или стабильного кальция в концентрации 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 *мг/мл*.

Наркотизированных крыс фиксировали на специальном столике. Хвост, лобная кость, иногда плечо жестко укрепляли в непосредственной близости от счетчика, прилежащий к нему участок кости обнажали. Раствор вводили в бедренную вену с постоянной скоростью. Изменения радиоактивности исследуемых участков кости регистрировались на движущейся бумажной ленте потенциометра.

В течение эксперимента многократно производили отбор проб мочи и крови для анализа на содержание стабильного кальция и радиоактивность. Прослеживали накопление стронция-90 во всем скелете и мягких тканях. Стабильный кальций определяли оксалатноперманганатным методом и на пламенном фотометре. Продолжительность опытов от 25 *мин* до 5 *ч*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В первой серии опытов при помощи гистохимических реакций и гистоауторадиографии нами было изучено распределение мукополисахаридов, кальция-45 и радиостронция с иттрием-90. В трубчатых костях и позвонках крыс периодная Шифф-реакция демонстрировалась прежде всего в эпифизарно-метафизарной зоне. Мукополисахариды давали

красно-фиолетовое окрашивание при обработке толуидиновым голубым, танином или другими метахроматическими красителями и голубое окрашивание — по Хейлу, при pH 3 наблюдалась глубокая базофилия при окраске метиленовым синим. Мукополисахариды собственно костной ткани окрашивались неинтенсивно (особенности хрящевой ткани в данной работе не рассматриваются). Метахроматичная Шифф-положительная зернистость выявлялась в остеобластах. Остеоциты и особенно отходящие от костных полостей костные канальцы давали более яркую метахромазию и лучше воспринимают реактив Шиффа, чем окружающее основное вещество кости. В разных остеонах количество метахроматического Шифф-положительного материала, располагающегося вокруг гаверсова канала, варьировало довольно значительно. В субпериостальной и субэндостальной области отмечалось местами более выраженное окрашивание. Заметно выделялся по окраске материал вокруг шарпеевских волокон. В губчатой кости преобладала окраска по периферии костных перекладин. В шлифах из плоских костей черепа метахроматичный и Шифф-положительный материал распределялся довольно неравномерно. В стенках и вокруг сосудов, в участках диплоэ мукополисахаридов было больше, чем в других областях (эти же участки сильнее красились и ортохроматически). Ауторадиографически показано, что микрораспределение стронция-90 с иттрием-90 в костной ткани существенно не отличается от распределения кальция-45.

При сопоставлении гистохимических препаратов с их гистоауторадиографиографическими отпечатками выявлялось хорошее совпадение в локализации мукополисахаридов и радиоактивного изотопа в собственно костной ткани в начальные сроки исследования. Однако разрешающая способность примененной нами методики тканевой гистоауторадиографии не дает возможности определения количества радиоактивного изотопа в канальцах, клетках и других тонких структурах.

После воздействия на препараты дистиллированной водой, 0,85 и 10%-ным раствором хлористого натрия, 10%-ным трилоном Б, 10%-ным раствором NH_4Cl, буферными растворами с pH 1—12 видимого изменения гистохимических реакций не наступало. Заметное отмывание мукополисахаридов давали растворы $CaCl_2$, $Ca(OH)_2$, NaOH. Диастаза слюны, гиалуронидаза и трипсин вызывали значительное уменьшение окрашиваемого материала. (Диастаза слюны давала от случая к случаю нестабильные результаты, и поэтому в последних опытах мы вынуждены были отказаться от ее применения). Последовательное переваривание в гиалуронидазе и трипсине давало несколько бóльший эффект, но наши попытки вымыть из недекальцинированной кости весь мукополисахаридный комплекс успехом не увенчались, вероятно, вследствие химической устойчивости части субстрата к действию ферментов [11] и защитного влияния костных солей [1]. В наших опытах после декальцинации гиалуронидаза расщепляла мукополисахариды кости гораздо полнее, чем при действии на недекальцинированную ткань.

По эффекту удаления радиоизотопов испытанные нами вещества (в примененных концентрациях) можно расположить в следующий ряд: буферные растворы с pH 1—4 и раствор трилона Б > буферный раствор с pH 5, раствор $NH_4Cl \geqslant$ гиалуронидаза, диастаза и трипсин > растворы KCl, NaOH, $CaCl_2$ > 10% раствор NaCl > 0,85%, NaCl, дистиллированная вода, буферные растворы с pH 7—12.

Закономерность распределения и вымывания тетрациклина из костных шлифов в ранние сроки очень сходна с описанной.

Во второй серии опытов установлено, что при перфузии сосудистой системы переживающей задней конечности крысы растворами

стронция-90, иттрия-91, церия-144, фосфора-32 и тетрациклина, указанные вещества откладываются как в мягких тканях, так и в кости. Различие в накоплении радиоизотопов в костях при перфузии обеих конечностей одинаковыми растворами в одинаковых условиях было равно 9,3±2,5%, и, таким образом, более значительные сдвиги мы могли расценивать как результат влияния испытуемых веществ.

Тетрациклин (в особенности гидрохлорид хлортетрациклина) вызывал значительное снижение включения радиоизотопов в костную ткань.

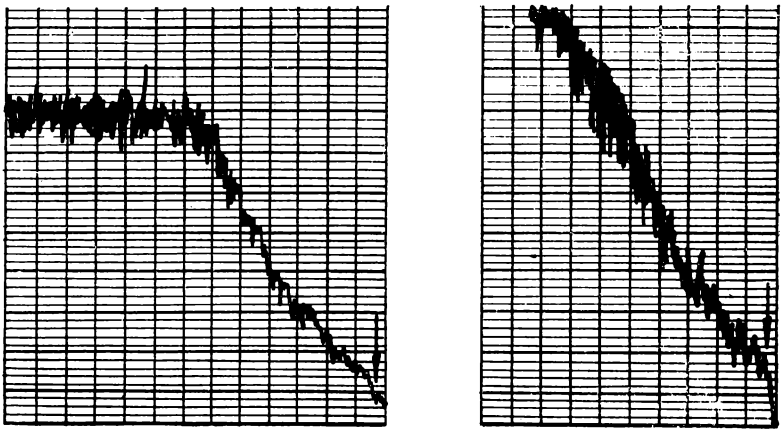


Рис. 2. Диаграммы изменения активности любой кости во времени. *Справа* — контроль (крысе капельно внутривенного вводился раствор стронция-90), *слева* — опыт (крысе капельно внутривенно вводился раствор стронция-90+тетрациклин). Стрелкой обозначено введение раствора.

Так, мы нашли 42,7±4,1% фосфора-32 в костях подопытной конечности по сравнению с контрольной, иттрий-91 и церий-144 снижались до 30,9±5,2, стронций-90 до 26,2±3,0%. Несколько менее значительное влияние на накопление в костной ткани перфузируемой конечности проявил стабильный кальций: накопление радиоактивных изотопов в кости уменьшилось в 2—3 раза.

В третьей серии опытов (in vivo) выяснено, что при длительном непрерывном капельном введении в кровоток крыс раствора стронция-90 или иттрия-91 без носителя радиоактивность скелета возрастает линейно. Содержание радиоизотопа в крови в рассматриваемый промежуток времени также возрастает почти прямо пропорционально времени введения. Кальций крови в течение опыта поддерживается на уровне 8—10 *мг*%.

В тех опытах, в которых радиоизотоп вводился вместе с тетрациклином, первые 10—20 *мин* отмеченная закономерность нарастания активности крови и кости практически не изменялась. Однако затем наступало резкое снижение темпа поступления радиоизотопа в кость, что выражалось в появлении «плато» (рис. 2); при этом радиоактивность крови продолжала нарастать. Концентрации остеотропного антибиотика, при которых достигалось плато, были крайне токсичны для организма. Нам не удалось наблюдать плато длительнее 40—50 *мин*, так как к этому сроку крысы погибали.

Если вместо тетрациклина к раствору радиоизотопа добавляли стабильный кальций, то плато появлялось при введении 0,2—0,3 *мг* каль-

ция в минуту на 100 *г* веса животного. Активность крови и скелета увеличивались вначале также линейно. Содержание кальция в крови поднималось до 14—18, иногда до 20 *мг*% и держалось в течение опыта на этом уровне. Соответственно росла специфическая радиоактивность крови (отношение радиоактивного стронция-90 к стабильному кальцию). Через 40 *мин* — 3 *ч* радиоактивность скелета переставала нарастать

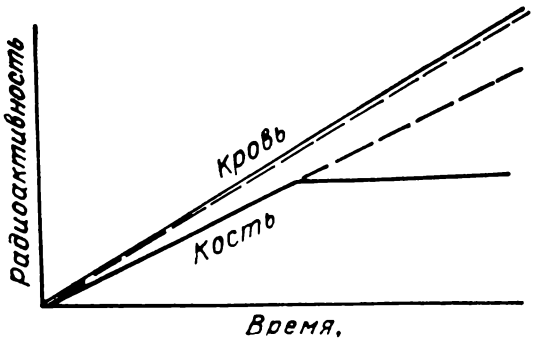


Рис. 3. Типичная картина динамики радиоактивности в лобной кости и крови при непрерывном равномерном введении в кровоток стронция-90 или иттрия-91 в присутствии тетрациклина или стабильного кальция.

Сплошная линия — опыт, штриховая — контроль.

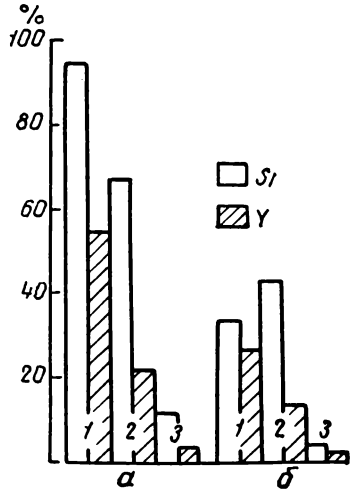


Рис. 4. Эффективность вымывания из костной ткани стронция-90 и иттрия-90 гиалуронидазой (*1*), раствором хлористого калия (*2*) и физиологическим раствором (*3*). Исходная радиоактивность 100%.

а — костный материал взят через 1—3 *мин* после введения изотопа; *б* — через 24 *ч* — 7 суток.

несмотря на продолжающийся рост активности крови (рис. 3). Это сопровождалось изменением дыхания, которое становилось более глубоким и редким. Через короткое время (5—30 *мин*) крыса погибала, если не прекращали введение кальция. (Подобные же симптомы появлялись у крыс, которым с самого начала раствор кальция вводили с большой скоростью, но при этом феномена «плато» не наблюдалось).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изложенные данные могут свидетельствовать о первоначальной фиксации остеотропных веществ в структурах, содержащих большое количество основного вещества и лежащих на пути из крови в различные фракции костной ткани. Вкратце полученные результаты сводятся к следующим положениям:

1. Существует близкое соответствие в локализации мукополисахаридов кости и свежевведенной радиоактивности.

2. Удаление мукополисахаридов сопровождается потерей радиометки. Вымывание изотопов при неизмененных мукополисахаридах может быть объяснено действием вымывающих реагентов на связь с субстратом.

3. В более поздние сроки после введения радиоизотопов, когда последние включались во фракцию конечного депонирования, к которой

имеют сродство (например, стронций — в костные кристаллы [1]), избирательный гидролиз мукополисахаридов не оказывал такого выраженного отмывающего действия (рис. 4).

4. Фиксация этой промежуточной средой носит неспецифический характер. Мукополисахариды кости связывают как катионы кальция и стронция, принадлежащие к одной группе, так и резко отличающийся от них иттрий и анион фосфата и крупные органические молекулы тетрациклинов.

5. Резкое снижение проницаемости костной ткани для стронция, кальция, иттрия, церия и фосфора в опытах in vivo и на переживающем органе при воздействии тетрациклином или стабильным кальцием может быть объяснено изменением физико-химического состояния основного вещества кости и сосудов.

6. Сохранение или понижение проницаемости костной ткани при введении испытуемых препаратов зависело от скорости поступления и абсолютного количества вещества. Феномен «плато» наступал на фоне продолжающегося роста радиоактивности крови. Это свидетельствует о том, что «плато» не связано с установлением равновесия между радиоактивностью крови и обменной фракцией кости, а зависит от истинного понижения проницаемости костной ткани. Об этом же говорят опыты на переживающих конечностях, в которых введение блокирующего вещества предшествовало перфузии радиоактивного изотопа.

Наши материалы находят косвенные подтверждения в работах ряда авторов. Так, Сильвен [12], В. С. Балабуха и Г. Е. Фрадкин [13] указывают, что вещества из крови поступают в остеоциты, минеральную и органическую фракцию кости через определенные структуры.

Такими структурами [2, 14] являются: эндотелий капилляров гаверсовых систем или синусоидов костного мозга; выстилающий кость слой остеобластов; костные канальцы с их руже-неймановскими оболочками, которые образуют густую сеть, связывающую внутренние участки кости с кровью; собственно костная ткань, прилежащая к сосудам и не достигшая максимальной кальцификации.

Для указанных образований характерно высокое содержание мукополисахаридов [15], которые, таким образом, играют особую роль в обмене костной ткани.

В литературе встречаются также мнения, которые в некоторой степени противоречат высказанным нами соображениям. Нельзя, например, совершенно игнорировать значение понижения проницаемости сосудов костной ткани под влиянием примененных нами препаратов, тем более, что субстрат (мукополисахаридо-протеиновые комплексы) одинаков в обоих случаях. Однако при обычных терапевтических дозах хлористого кальция, применяемого с целью уплотнения сосудистых стенок, эффективного влияния на накопление радиоизотопов скелетом не наблюдается.

Опыты с отмыванием радиоизотопов, а также и с блокадой костной ткани трудно поддаются объяснению, если считать, что монопольным положением в качестве первичной фиксирующей емкости кости обладает только гидратный слой кристаллов гидроксиаппатитов минеральной фазы, как подчеркивается в работе [1].

Имеются указания на многочисленные попытки использовать тетрациклины, обладающие свойствами слабых комплексонов, в качестве защитного средства от отложения радиоизотопов [16]. В опытах этих авторов внутрибрюшинное введение тетрациклинов не только не понижало, но даже несколько увеличивало содержание стронция-90 в скелете. Дозы в этих случаях (возможно, и метод введения) были недостаточ-

ными, чтобы вызвать блокаду. В представленных опытах in vivo и на переживающих конечностях такой эффект давало только непрерывное внутрисосудистое введение доз, вызывающих быструю гибель животных.

Представляется возможным, что некоторые характерные особенности изучаемой нами мукополисахаридо-протеиновой промежуточной емкости кости могут быть моделированы свойствами самоочищающегося фильтра с определенной скоростью регенерации. По-видимому, представляют интерес поиски веществ, способных понизить проницаемость скелетных тканей на более длительный срок и не столь токсичных для организма.

ВЫВОДЫ

1. Мукополисахаридные комплексы основного вещества костной ткани играют роль промежуточной емкости между кровью и другими структурно-химическими компонентами кости.

2. Изменение состояния основного вещества, в частности, динамическая загрузка его кальцием или тетрациклином, может резко уменьшить проницаемость скелета для остеотропных радиоизотопов.

3. Сочетание методов гистохимии, гистоауторадиографии, перфузии переживающего препарата кости и метода непрерывного капельного введения в кровоток остеотропных радиоизотопов одновременно с прижизненной регистрацией динамики радиоактивности костей и других тканей может быть полезно для изучения физиологии и патологии обмена костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. У. Ньюман и М. Ньюман. Минеральный обмен кости. М., Изд-во иностр. лит., 1961.
2. А. В. Русаков. Введение в физиологию и патологию костной ткани. М., Медгиз, 1959.
3. В. Г. Елисеев. Соединительная ткань. М., Медгиз, 1961.
4. F. Duran-Reinals. Tissue permeability and the spreading factors in infection.— Bakt. Rev., 1942, **6**, 4, 197—209.
5. R. Sognnaes. Dental aspects of structure and metabolism of mineralized tissues.— Mineral metabolism, 1961, **1**, B, 676—733, N. Y. — London.
6. J. F. Manery. Minerals in nonosseus connective tissues.— Mineral metabolism, N. Y. — London, 1961, **1** ,B, 551—608.
A. E. Sobel. Local factors in the mechanism of calcification.— Ann. N. Y. Acad. Scy., 1955, **6**, 717—734.
8. L. E. Bélanger. Autoradiographic visualisation of Ca-45 intake by normal and pathological cartilage in vitro.— Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1954, **88**, 1, 150—152.
9. P. Málek. Tetracyklinova antibiotika v organizmu. Praha, 1962.
10. N. M. Frost. Preparation of thin undecalcified bone section by rapid mannual method.— Stain technology. J. microtech. a. hystochem., 1958, **33**, 6, 273—277.
11. K. Meyer. The mucopolisacharides of bone. Ciba foundetion symposium on bone structure and metabolism. London, 1956, 65—73.
12. B. Sylven. The ground substance of connective tissue and cartilage.— The biochem. a. phis. of bone. N. Y., 1956, 53—75.
13. В. С. Балабуха, Г. Е. Фрадкин. Накопление радиоактивных элементов в организме и их выведение. М., Медгиз, 1958.
14. W. Lipp. Neuuntersuchungen des Knochengewebes.— Acta anatomica, 1954, **20**, 2, 162—181.
15. A. Lichwitz et R. Parlier. Calcium et Maladies métaboliques de l'os. Paris, 1964.
16. Н. О. Разумовский, О. Л. Торчинская, Д. Д. Смолин и В. С. Балабуха, Л. И. Тихонова, Л. М. Разбитная. Применение некоторых тетрациклинов для выведения радиоактивного стронция из организма.— Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М., Атомиздат, 1966, стр. 476—481.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 2
Ю. И. Москалев, В. Г. Куликова, С. А. Рогачева. Опыты по распределению рубидия-86 3
Е. А. Тимофеева-Ресовская, Ю. И. Москалев, Г. И. Борн. Распределение актиния-228 при внутривенном введении 23
Ю. И. Москалев, В. Н. Стрельцова. Распределение радия при внутривенном введении 31
Ю. И. Москалев и Н. В. Лучник. Инкорпорация радиоактивных цепей и исследование распределения их членов. Опыты по распределению радиоактивной пары торий-Х и торий-В 40
В. Г. Куликова. Переход радиоактивных изотопов от матери к потомству . . 55
Е. И. Сухачева, И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние ЭДТА, ДДТЭ и ДТПА на поведение марганца-54 в организме 62
И. П. Трегубенко, Е. И. Сухачева, М. Н. Белова, О. А. Нятина, Г. А. Меньшикова, Д. И. Семенов. Влияние ЭДТА, ЦГТА и ДТПА на поведение кадмия-115 в организме 65
Н. М. Воронина, И. П. Трегубенко, Н. И. Латош, Е. И. Сухачева, Д. И. Семенов. Влияние комплексонов (иминодиацетатных производных окситрифенилметанового ряда) на поведение железа-59, цинка-65, стронция-90, иттрия-91 и церия-144 в организме 68
И. В. Подгорная, Н. И. Латош, И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов. Влияние комплексонов (окси- и сульфозамещенных ЭДТА и иминодиуксусной кислоты) на поведение церия-144 в организме 76
И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова, Э. А. Тарахтий. Доступность радиоцерия для выведения из организма диэтилентриаминпентауксусной кислотой. Соотношение между выводимым количеством и содержанием в организме . . . 81
И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Е. И. Сухачева, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Доступность отложившегося в тканях организма и иттрия in vivo 87
И. П. Трегубенко, Д. И. Семенов, Г. А. Меньшикова, М. Н. Белова. Попытка определения максимально возможной величины выведения иттрия-91 из организма комплексонами ЭДТА и ДТПА 95
В. С. Безель, И. П. Трегубенко, В. М. Гущин, Е. И. Сухачева. Трехкамерная модель процессов сорбции костью радиоактивных стронция и иттрия in vivo 104
Н. М. Любашевский. Исследование начальных этапов отложения остеотропных радиоизотопов 111

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА
(Труды института экологии растений и животных, вып. 68)

РИСО УФАН СССР
СВЕРДЛОВСК, К-49,
ПЕРВОМАЙСКАЯ, 91

Редактор изд-ва *Н. М. Васильева.* Техн. редактор *Н. Р. Рабинович*
Корректор *С. А. Дымшаков*

РИСО УФАН СССР № 420—11 (68) НС 16086.
Подписано в печать 21/IV 1970 г. Формат 70×108[1]/16. Печ. л. 7,5.
Уч.-изд. л. 9,7. Бумага типографская № 2. Тираж 1000.
Заказ 250. Цена 78 коп.

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

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
45	10-я сверху	ln^2	ln 2
67	29-я сверху	кадмия-115 т	кадмия-115 *m*
114	2-я сверху	танином	тионином