ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

СВЕРДЛОВСК · 1978

АКАДЕМИЯ НАУК СССР · УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ВЫП. 113 ТРУДЫ ИНСТИТУТА ЭКОЛОГИИ РАСТЕНИЙ И ЖИВОТНЫХ 1978

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

СВЕРДЛОВСК

577.3 : 539.12.04+616=001.28 : 615.7(082.2)

Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита. Сб. статей. Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Рассмотрены вопросы количественной оценки степени поражения радиочувствительных тканей, острые и отдаленные эффекты, скорость восстановления и воздействие на эти показатели радиозащитных препаратов, относящихся к разным классам химических соединений. Ряд работ посвящен выяснению механизма действия радиопротекторов. Приведены результаты исследований комбинированного воздействия внешнего и внутреннего облучения, влияния экстремальных факторов при лучевом поражении. Прослежено формирование дозовых нагрузок в организме при инкорпорации радиоактивных изотопов.

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

Ответственные редакторы
Т. Н. Тужилкова, Б. В. Попов

© УНЦ АН СССР, 1978 Л $\frac{21005-867}{055(02)7}$ 13—1978

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

В. П. ЯКОВЛЕВА, В. П. ШИЛОВ

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОДУКТОВ ЯДЕРНОГО ДЕЛЕНИЯ

Цель настоящей работы — исследование в сыворотке крови крупного рогатого скота биохимических показателей, характеризующих состояние белкового, углеводного, минерального обмена и пигментной функции печени при воздействии на организм разных уровней воздействия продуктов ядерного деления (ПЯД).

Материал и методика. Пять групп коров (по пяти в каждой) — получали с кормом смесь продуктов урана-235 в возрасте 9,5—10 часов. Животным радионуклиды вводили четырьмя порциями (один раз в сутки на протяжении четырех дней). Суммарное поступление ПЯД за четыре дня в организме составляло: 3,3; 6,0; 15,2; 20,0; 33,0 *кюри* (в первый день поступило 60—70% общего количества ПЯД, введенных за четверо суток). У животных первых двух групп развилась подострая лучевая болезнь (средняя доза бета-излучения на желудочно-кишечный тракт 500—1000 *рад*). У животных третьей — пятой групп возникла острая лучевая болезнь кишечной формы, вызвавшая гибель коров к 20-му дню (средняя доза бета-излучения на желудочно-кишечный тракт 2500, 3200 и 5400 *рад*).

Исследования проводили с седьмых суток опыта до одного года. Использовали следующие биохимические методы. Активность трансаминаз — аспарат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) исследовали методом Умбрейт в модификации Т. С. Пасхиной. Протеиносвязанные углеводы сыворотки крови оценивали по концентрации гексоз орциновым методом, по содержанию сиаловой кислоты методом Свеннерхольма, по уровню фукозы методом Дише и Шеттлес. Активность щелочной фосфатазы определяли по методу Боданского. Концентрацию калия и натрия устанавливали методом пламенной фотометрии, сывороточного железа — методом Рамзея. Пигментную функцию печени оценивали по уровню прямого и непрямого билирубина методом Ендрасика и Клегорна. Статистическая обработка проведена с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Выявлены некоторые общие и от-

личные черты в характере изменений тех или иных биохимических показателей в условиях острой и подострой форм лучевой болезни. У животных всех групп найдены качественные изменения сывороточного белка. Так, в течение всего периода наблюдения отмечено явление криоглобулинемии.

Количество сывороточного железа было пониженным (в среднем на 46—70%) во все сроки исследования и сочеталось с уменьшением содержания гемоглобина крови, что, по всей вероятности, и являлось одной из причин наблюдаемой анемии. Изменения электролитного состава, в частности уменьшение концентрации калия, обнаружены только у животных третьей и пятой групп. Это, без сомнения, на фоне кишечной формы лучевой болезни усугубляло нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Установлена общая закономерность стойкого снижения активности щелочной фосфатазы сыворотки крови у облучавшихся животных. Наивысшая фосфатазная активность у сельскохозяйственных животных, в том числе у крупного рогатого скота, обнаружена в двенадцатиперстной кишке и в тонком отделе кишечника [1]. Как известно [2], щелочная фосфатаза сыворотки крови может происходить, помимо других органов и тканей, из слизистой тонкой кишки. Изменение активности сывороточной щелочной фосфатазы при воздействии ПЯД может быть объяснено нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, подтверждаемой изменениями как на руменограммах, так и данными патоморфологического исследования.

Определение активности трансаминаз сыворотки показало следующее: активность АСТ значительно понижалась (почти вдвое) в первой группе на 21-е сутки после затравки животных и во второй — на 14-е, а в четвертой и пятой группах на седьмые сутки наблюдалось менее выраженное угнетение ферментативной активности (в среднем на 21%). После временного снижения активность АСТ в сыворотке крови коров, погибших от острой лучевой болезни, повышалась в 2—4 раза. По данным [2—4], особенно высокое содержание АСТ в сердце, мышцах, почках, поджелудочной железе, а печень более богата АЛТ. В этой связи одной из причин ферментативной активации можно считать некротические процессы в сердечной мышце (поглощенные дозы гамма-облучения на тело в третьих — пятых группах соответственно 400, 500 и 1000 *рад*), выявленные патоморфологическими исследованиями [5].

Исследование функциональных проб печени (поглощенная доза бета-излучения инкорпорированных радионуклидов в печени 160, 140, 610, 960, 1500 *рад*) не выявило резких изменений; только в одном случае развития желтухи при острой лучевой болезни отмечено повышение непрямого и прямого билирубина и активности АЛТ. Аутоиммунный компонент играет существенную роль в синдроме острой лучевой болезни. Возможно, это и

способствовало развитию гемолитической желтухи, сопровождавшейся изменениями печеночных проб.

У животных первой и второй групп со 120-го дня после затравки обнаружена четкая тенденция к угнетению активности АЛТ (в среднем соответственно 6,7 и 6,4 *М.Е.* против 12,2 и 11,2 до начала затравки). Снижение активности АСТ и АЛТ может быть связано с дистрофическими процессами в тканях, в частности в сердечной и печеночной мышцах, под влиянием радиации. О такой возможности свидетельствуют данные [6].

Исследование протеиносвязанных углеводов (сиаловой кислоты, гексоз, фукозы) в сыворотке крови коров первой и второй групп свидетельствовало об умеренном увеличении их концентрации (суммарно в среднем на 30%) лишь в разгар лучевой болезни (14—45-е сутки). В период выздоровления и в отдаленные сроки (до одного года) концентрация протеиносвязанных углеводов была на уровне нормы. У животных третьей — пятой групп изменения протеиносвязанных углеводов характеризовались увеличением уровня их, прогрессивно возрастающего в разгар лучевой болезни. Так, концентрация сиаловой кислоты на 7—14-е сутки увеличилась в среднем по сравнению с исходными данными соответственно на 59—65, 61—123, 76—134%; гексоз — на 21—48, 39—75, 31—62%; фукозы — на 23—33, 42—60, 52—60%. Резкое повышение концентрации протеиносвязанных углеводов можно объяснить деструктивными и воспалительными процессами в результате развития острой лучевой болезни [7].

При различных заболеваниях, особенно в острый период, установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем протеиносвязанных углеводов, в частности содержанием сиаловой кислоты, и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) [8]. В данном эксперименте отмечено обратное явление: у коров первой и второй групп при нормальном или умеренном повышении протеиносвязанных углеводов СОЭ значительно повышалась. У животных третьей — пятой групп при резком снижении СОЭ (в 2—3 раза по сравнению с исходными данными) обнаружено выраженное повышение протеиносвязанных углеводов.

Таким образом, изучение динамики состояния обменных процессов при лучевом заболевании имеет большое значение для понимания механизма его развития. Время появления изменений в биохимических показателях и степень отклонения их от нормы — объективные тесты для оценки тяжести поражения организма и прогноза исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. З. П. Скородинский, М. Д. Ганин, Г. П. Шатурный, В. П. Романишин. Ферменты в народном хозяйстве и медицине. Киев, «Наукова думка», 1971, стр. 143.

2. Клиническая ферментология. Под ред. Э. Щеклика. Варшава, Польское мед. изд-во, 1966.
3. А. А. Покровский. Химические основы процессов жизнедеятельности. М., Медгиз, 1962, стр. 274.
4. Abderhalden. Clinical Enzymology. N.-Y.— London, 1961.
5. Г. В. Добрякова, Т. Н. Тужилкова. Радиобиология, 1976, 16, 3, 385.
6. H. Braun. G. Kornung, M. Neumeger. Strahlentherapie, 1965, 126, 3, 454.
7. Л. Т. Туточкина, Н. И. Рыжов, С. А. Давыдова, Н. Д. Петрова, В. А. Анурьева, Т. А. Нестерова, М. Ф. Сбитнева, И. А. Коровина. Биологическое действие протонов высоких энергий. М., Атомиздат, 1967, стр. 235.
8. Е. Л. Розенфельд. Химические основы процессов жизнедеятельности. М., Медгиз, 1962, стр. 54.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Н. И. БУРОВ, Г. В. ДОБРЯКОВА, В. П. ШИЛОВ

ВЛИЯНИЕ СМЕСИ ПРОДУКТОВ ЯДЕРНОГО ДЕЛЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ВОСПРОИЗВОДСТВА КОРОВ И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА

Проблема отдаленных последствий биологического действия продуктов ядерного деления на организм крупного рогатого скота, в частности влияние ионизирующей радиации на функцию воспроизводства коров и их потомство, в современной радиобиологической литературе освещена недостаточно [1, 2]. Изучение этих вопросов необходимо для прогноза исхода лучевой болезни, а также для оценки возможности хозяйственного использования сельскохозяйственных животных, пораженных ионизирующей радиацией. Было проведено исследование с целью определить влияние смеси молодых продуктов ядерного деления (ПЯД) на репродуктивную способность коров и влияние материнского гипотиреоидизма и хронической лучевой болезни на развитие постнатальных телят.

Материал и методика. В течение трех лет под наблюдением находилось две группы коров (по пять в каждой), которым в возрасте 4—7 лет орально 4-кратно была введена смесь ПЯД 10-часового возраста в количествах 3,3 и 6 *кюри* соответственно, пять контрольных коров и девять телят первого и второго поколений. Максимальные поглощенные дозы бета-излучения в желудочно-кишечном тракте коров обеих групп за время до полного распада радионуклидов составляли 500 и 1000 *рад*, поглощенные дозы в щитовидной железе за счет радиойода 92 000 и 93 000 *рад* и среднетканевые дозы гамма-излучения на все тело 50 и 100 *рад* соответственно [3].

У коров обеих групп развилась подострая форма лучевой болезни, которая перешла в хроническую. Болезнь характеризовалась тяжелой степенью и отсутствием восстановления нарушенных функций организма. Наряду с признаками лучевой болезни отчетливо были выражены признаки гипотиреоидизма (резкое сокращение лактации на 50% через 30 дней и полное прекращение ее через 90 дней, увеличение веса животных, общее угнетение).

Средняя продолжительность жизни после введения ПЯД в в первой группе 25, во второй 22 месяца. При вскрытии у всех жи-

Показатели воспроизводительной функции у коров первой и второй групп

№ животного	Первый отел			Второй отел		
	Время отела, обнаружены плоды (с начала опыта), дни	Наступление беременности (после введения ПЯД), месяцы	Исход	Время отела (после введения ПЯД), дни	Наступление беременности после первого отела, месяцы	Исход
			Первая группа			
6	470	6	Один жизнеспособный теленок	800	8	При вскрытии коровы извлечены два плода на 3—4 месяце стельности
7	350	2	То же	660	1	Один жизнеспособный теленок
8	—	—	Яловая	—	Яловая	Множественные фолликулярные кисти обоих яичников
9	170	—	Прирезана в результате выпадения влагалища. При вскрытии извлечен один плод 6—7 месяцев	—	—	—
10	237	—	Один жизнеспособный теленок	480	1	Аборт двух плодов на 7 месяце стельности. Погибла через два месяца после аборта
			Вторая группа			
11	370	3	Один жизнеспособный теленок. Мать погибла после родового кровотечения	—	—	—
12	220	—	Один жизнеспособный теленок. Мать погибла через три месяца после родов	—	—	—

№ животного	Первый отел			Второй отел		
	Время отела, обнаружены плоды (с начала опыта), дни	Наступление беременности (после введения ПЯД), месяцы	Исход	Время отела (после введения ПЯД), дни	Наступление беременности после первого отела, месяцы	Исход
13	640	12	Один теленок, погиб в первые часы после рождения	970	3	Преждевременные роды на 9 месяце стельности двух телят
14	170	—	Один теленок, погиб через 3 часа после рождения	480	2,5	Аборт двух плодов на 8 месяце стельности. Погибла через 30 дней после аборта
15	920	21	Извлечены 2 плода на 9-м месяце стельности при вскрытии трупа коровы			

Примечание. Животные № 7, 8, 13 прирезаны через 1100 дней после введения ПЯД.

вотных щитовидная железа или отсутствовала, или была резко уменьшена. Коровы подопытной и контрольной групп находились в аналогичных условиях — на стойлово-выгульном содержании. Этих коров осеменяли естественно.

Результаты и обсуждение. От коров контрольной группы ежегодно получали 100% приплод. Показатели репродуктивной способности первой и второй групп представлены в таблице. Видно, что из 10 животных на день введения смеси ПЯД четыре находились на 1,5—3 месяце стельности, а пять забеременели после введения смеси. Первая беременность наступила в первой группе через 2 и 6 месяцев после введения смеси, во второй — через 3, 12 и 21 месяц. От 10 коров в первый отел было получено семь телят, из которых двое погибли в первые часы после рождения (из второй группы).

В первую беременность две коровы погибли после родов и две — во время беременности (одна из первой и три из второй группы).

Жизнеспособность коров второй группы и их потомства была ниже, чем первой (см. таблицу), что соответствовало степени выраженности клинической картины лучевой болезни.

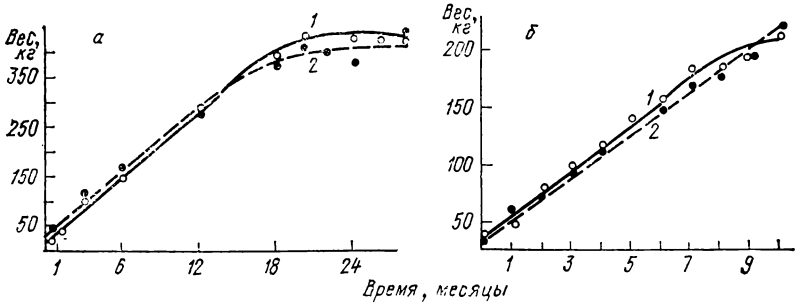


Рис. 1. **Динамика веса подопытных и контрольных телят первого (*а*) и второго (*б*) поколений.**

Животные: *1* — контрольные, *2* — опытные.

В отдаленные сроки наблюдений (500—900 дней) из семи коров у пяти обнаружены двойни, у четырех беременность была повторная. При наличии двоен происходили преждевременные роды и гибель коров после аборта или во время беременности. Новорожденные телята-двойни погибали в первые часы жизни. При анализе плодов инфекции не выявлено. В практике животноводства двойни у коров — редкое явление (0,5—1,0%), и наличие их у подопытных животных в 85% случаев свидетельствует о повышении плодовитости после облучения.

За потомством первого поколения опытных животных обеих групп (четыре телки и один бычок) вели наблюдения в течение трех лет. Вес телят при рождении подопытных и контрольных групп 32±1,4 *кг*. Периодические ежеквартальные обследования позволили установить нормальный рост и развитие потомства (рис. 1, *а*).

При электрокардиографическом обследовании телят в возрасте 3—9 месяцев отмечено достоверное учащение сердечных сокращений у подопытных животных (105±6) по сравнению с контрольными (86±5). Дальнейшие электрокардиографические исследования один раз в 6 месяцев не выявили различий в функции миокарда у животных подопытных и контрольной групп как без нагрузки, так и с фармакологической нагрузкой (строфантин, адреналин). Руменография, проведенная у телят в возрасте 360—730 дней показала, что моторика рубца у опытных животных (частота и сила сокращений) не отличалась от этих показателей у контрольных.

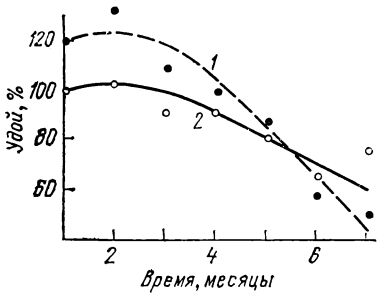


Рис. 2. Динамика суточного удоя потомства первого поколения от подопытных и контрольных коров за семь месяцев.

Животные: *1* — подопытные, *2* — контрольные.

От четырех телок первого поколения было получено второе поколение — четыре теленка. Наблюдения, проводившиеся в течение 10 месяцев за развитием потомства второго поколения, показали отсутствие различий в росте и развитии животных подопытной и контрольной групп (см. рис. 1, 2).

Различия в суточном надое молока в течение всей лактации у коров первого поколения по сравнению с контрольной группой были незначительными (рис. 2).

Таким образом, после введения смеси ПЯД в дозах, вызывающих лучевую болезнь, при полном выключении функции щитовидной железы, животные сохранили способность к оплодотворению, однако беременность и роды протекали тяжело, с необратимыми осложнениями. Жизнеспособность потомства была понижена. Аналогичные результаты приведены в работе [1], когда после введения йода-131 в количестве 140 *мкюри* при полном разрушении щитовидной железы (поглощенная доза 150—300 *крад*) животные сохраняли способность к оплодотворению и давали в основном нормальный приплод. Однако в нашем эксперименте в отдаленные сроки отмечено повышение плодовитости. Это может быть обусловлено не только нарушением гормонального равновесия, но и лучевым воздействием. Имеются сведения [4, 5], когда внешнее облучение крыс в дозах 0,2 *рад/год* и ежедневное введение мышам в течение всей жизни 1 *пкюри* стронция-90 и 0,25 *пкюри* цезия-137 приводило к увеличению количества потомства в помете, однако гибель в первый месяц была выше, чем в контроле.

Выводы

1. Коровы, перенесшие лучевую болезнь после введения смеси продуктов ядерного деления, при полном выключении функции щитовидной железы сохранили способность к оплодотворению и в первый отел дали в основном нормальный приплод.

2. Выжившие телята, родившиеся от коров, которые перенесли подострую лучевую болезнь, не отличались от контрольных и были способны приносить нормальное потомство.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. J. Garner. J. Health Phys., Pergamon Press, 1963, 9, 1333.
2. Г. Г. Воккен. Ветеринарная радиология. Л., «Колос», 1973, стр. 90.
3. Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных. Под ред. Б. Н. Анненкова, И. К. Дибобеса, Р. М. Алексахина. М., Атомиздат, 1973.
4. А. В. Федорова. Теоретические и практические аспекты действия малых доз ионизирующей радиации. Сыктывкар, 1973, стр. 10.
5. А. П. Ермолаева-Маковская, П. В. Рамзаев, М. Н. Троицкая. Там же, стр. 15.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

М. М. КОСЕНКО, М. И. ЗЕЛЕНИНА, П. В. ГОЛОЩАПОВ

ВЛИЯНИЕ МОЛОДЫХ ПРОДУКТОВ ДЕЛЕНИЯ УРАНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У КРУПНЫХ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

При радиоэкологических исследованиях немаловажное значение приобретает изучение состояния иммунитета у животных в условиях загрязнения радиоактивными веществами среды их обитания. Цель эксперимента по введению коровам молодых продуктов ядерного деления урана — выяснить возможности организации животноводства на территориях, загрязненных радиоактивными изотопами, установить количественные отношения между поступлением продуктов ядерного деления в организм животных и их биологическим действием, в частности нарушением иммунологической реактивности.

Схема эксперимента предусматривала введение продуктов деления урана-235 в возрасте 9—10 часов в организм лактирующих коров с кормом в течение четырех дней. Радиоизотопный состав этой смеси состоял из йода, теллура, молибдена, бария, стронция, церия, циркония и рутения. Исследования проведены на пяти группах животных по пять в каждой группе. По расчетам, проведенным Б. Пристером с сотрудниками [1], количество введенной активности и средние тканевые дозы гамма-излучения по первой — пятой группам составляли:

	Активность, *кюри*	Доза; *рад*
Первая	3,3	50
Вторая	6,0	100
Третья	15,0	400
Четвертая	20,0	500
Пятая	33,0	1000

Наибольшему воздействию бета-излучения подвергались щитовидная железа и желудочно-кишечный тракт.

Поступление 15, 20 и 33 *кюри* продуктов деления урана вызвало тяжелое лучевое поражение и привело к гибели животных на 16—9-й день соответственно вследствие поражения гемопоэза, пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом поглощенные дозы в щитовидной железе превы-

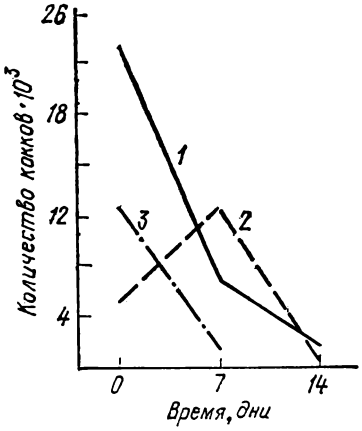
шали 270 *крад*, а в различных отделах желудочно-кишечного тракта 2900 *рад* и более [1].

Поступление 3,3—6,0 *кюри* смеси продуктов ядерного деления приводило к развитию у коров тяжелого и средней тяжести лучевого поражения с подавлением гемопоэза, нарушением функции сердечно-сосудистой системы и эндокринных желез. Первые признаки восстановительных процессов в системе кроветворения отмечены по истечении трех недель после радиационного воздействия. Однако в дальнейшем длительные сроки состояние животных отличалось от нормы. Возник дисбаланс эндокринной системы в результате деструктивного поражения щитовидной железы радиойодом. Защитные силы организма были настолько ослабленными, что даже обычные физиологические нагрузки (беременность и роды) привели к гибели несколько животных. Установлено преждевременное старение и резкое снижение молочной продуктивности.

В ходе эксперимента детально изучалась клиническая картина лучевой болезни и патологические изменения в состоянии различных органов и систем у коров при воздействии молодых продуктов ядерного деления. Для оценки состояния иммунитета изучено бактериальное обсеменение органов и молока экспериментальных животных, исследованы клеточный фактор неспецифической защиты — фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови [2] и гуморальный фактор естественного иммунитета — лизоцим сыворотки крови [3]. Бактериологические и иммунологические показатели определяли у животных до начала радиационного воздействия и в динамике через 7, 14, 21, 30 дней после введения первой порции продуктов деления урана, а затем ежемесячно в течение года.

Исследования позволили установить, что у животных, погибших от лучевого поражения (третья — пятая группы), уже в ранние сроки после радиационного воздействия (на 7—14-й день) снижалась фагоцитарная активность периферической крови. Количество фагоцитированных кокков в 1 *мкл* крови едва достигало 6—12% от исходного уровня (рис. 1). Так, при воздействии 15 *кюри* количество кокков, фагоцитированных в 1 *мкл* крови, к 14-му дню опыта снизилось с 24,6 до 1,6 тыс., при воздействии 20 *кюри* этот показатель к тому же сроку наблюдения уменьшился с 5,2 до 0,3 тыс., а при воздействии 33 *кюри* к 7-му дню — с 12,8 до 1,6 тыс.

Снижение фагоцитарной активности наблюдалось и у животных, оставшихся в живых (первая и вторая группы), однако оно выражено в меньшей степени и наблюдалось в более поздние сроки радиационного воздействия (к 60-му дню опыта). У коров, подвергшихся воздействию 3,3 *кюри* смеси продуктов ядерного деления, количество кокков, фагоцитированных в 1 *мкл* крови к 60-му дню снизилось с 11,8 до 2,4 тыс. (рис. 2, *а*). При воздействии 6,0 *кюри* к тому же сроку наблюдения количество



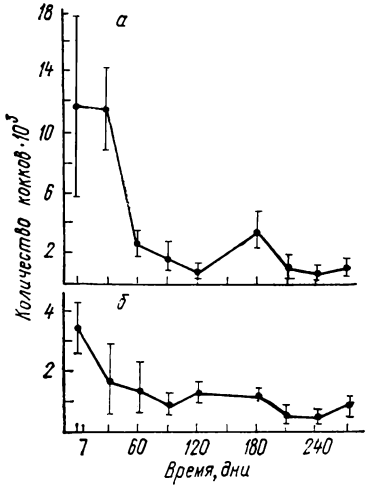
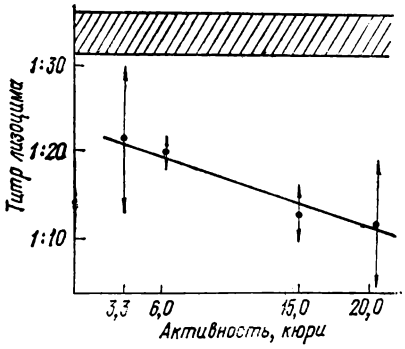


Рис. 1. Изменение количества фагоцитированных кокков у животных третьей — пятой групп (по средним данным).

Группа: *1* — третья, *2* — четвертая, *3* — пятая.

Рис. 2. Изменение количества фагоцитированных кокков у животных первой (*а*) и второй (*б*) групп в различные сроки после воздействия ПЯД.



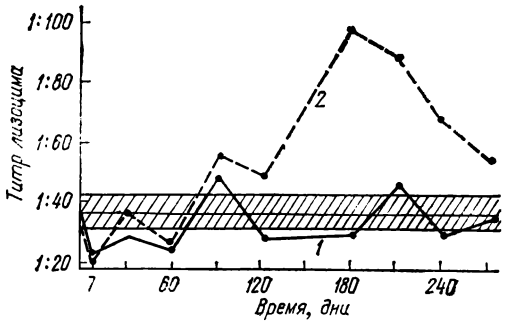


Рис. 3. Уровень титра лизоцима коров через 7—14 дней после первой затравки в зависимости от количества ПЯД.

Заштрихованное — контрольная группа.

Рис. 4. Динамика изменения титра лизоцима у коров первой (*1*) и второй (*2*) групп.

Заштрихованное — контрольная группа.

кокков, фагоцитированных в 1 *мкл* крови, снизилось с 3,5 до 1,4 тыс. (см. рис. 2, *б*). Нарушение этой функции иммунитета сохранялось около года.

Введение смеси молодых продуктов деления урана приводило к нарушению продукции лизоцима. Некоторое снижение содержания лизоцима к 7—14-му дню эксперимента наблюдалось у всех групп животных. Более выраженным оно было у погибших в дальнейшем коров, однако четкой зависимости между введенным количеством продуктов деления урана и титром лизоцима установить не удалось (рис. 3). У животных, получивших наибольшее количество продуктов ядерного деления — ПЯД (33 *кюри*), уровень лизоцима не оценен из-за резко выраженного гемолиза сыворотки. Восстановление количества лизоцима у выживших коров начиналось с 90-го дня эксперимента (рис. 4). Установлено, что организм облученных животных обладает определенными резервными возможностями в отношении активации продукции лизоцима: беременность и отел у двух животных второй группы вызвали повышение уровня лизоцима к 180—210-му дню после введения ПЯД. В среднем по группе в эти сроки уровень лизоцима увеличился примерно в два раза.

Оценка бактериального обсеменения организма пораженных коров показала, что по количеству микробов в 1 *г* ткани органы животных располагаются в следующем убывающем порядке: лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, почки, мышцы. Микрофлора представлена кокковой (преимущественно) и палочковидной формами бактерий. У коров четвертой и пятой групп обсеменение мышечной ткани в 1,8—4 раза превышало допустимые после убоя уровни [4]. Интересно отметить что в значительной степени была обсеменена молочная железа (181,2±20,7 тыс. бактерий на 1 *г* ткани).

Степень бактериальной загрязненности молока у пораженных животных находилась в прямой зависимости от количества введенных радиоизотопов. На седьмой день после введения ПЯД у животных первой и второй групп количество микроорганизмов в молоке было увеличено по сравнению с исходными данными в 4—5 раз, а третьей — пятой групп — в 105 раз. Через два месяца после затравки уровень обсеменения молока у выживших животных снизился, но все же превышал исходные уровни.

В основе механизмов нарушения иммунологической реактивности при воздействии молодых продуктов деления урана лежит, прежде всего, гибель кроветворной ткани. По современным представлениям костный мозг следует рассматривать как важный орган иммунитета [5]. Нарушение фагоцитоза в ранние сроки после введения ПЯД связано в основном с уменьшением количества фагоцитов — наступающей нейтропенией. Позже нарушается и функция оставшихся нейтрофилов, о чем свидетель-

ствует снижение процента фагоцитоза. Уменьшение содержания лизоцима обусловлено гибелью макрофагов и нейтрофилов, продуцирующих этот фермент.

Поражение естественного иммунитета ведет к прорыву защитных барьеров и бактериального обсеменения тканей и молока. В патогенезе гибели коров, получивших продукты деления урана в количестве 15, 20 и 33 *кюри*, немаловажную роль играло развитие аутоинфекционных процессов.

При решении вопроса о возможности хозяйственного использования коров, получивших 3,3—6,0 *кюри* смеси радиоизотопов, следует учесть, что лимитирующим фактором наряду с уменьшением лактации и содержанием радионуклидов в продуктах животноводства является и бактериальная загрязненность молока и мяса. Необходимо рекомендовать утилизацию паренхиматозных органов (субпродукты) пораженных коров и термическую обработку мяса и молока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных. Под ред. Б. Н. Анненкова, И. К. Дибобеса, Р. М. Алексахина. М., Атомиздат, 1973.

2. Н. Н. Клемпарская, О. Г. Алексеева. Медицинская радиология, 1959, 3, 70.

3. В. Г. Дорофейчук.— Лабораторное дело, 1968, 1, 28.

4. А. М. Казаков. Микробиология мяса. М., Пищепромиздат, 1952.

5. И. Н. Головистиков, И. Н. Шаталова. Мед. реф. ж., 1976, 4, 13.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

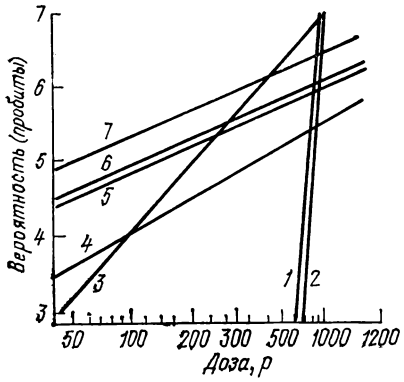
В. С. КОРЫТНЫЙ

ОПЫТ ЭКСПЛУАТАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ГАММА-УСТАНОВКИ

Потребность в стандартизации условий радиобиологических экспериментов весьма актуальна. Основным требованием является стремление к единообразию условий облучения и дозиметрии. Это привело к созданию в Институте биофизики Министерства здравоохранения СССР мощной гамма-установки, предназначенной в качестве типовой для использования в исследовательских биологических лабораториях. В настоящем сообщении анализируется опыт более чем четырехлетней работы установки. Основное внимание уделено источникам возможных ошибок в дозиметрии, которые приводят к неопределенности биологических результатов.

Облучатель имеет четыре источника гамма-излучения — цезий-137. Зарядка установки произведена в мае 1971 г. Общий выход источников на момент зарядки соответствовал 3200 *г/экв* радия. Согласно данным дозиметрического контроля, общий гамма-фон на рабочих местах оператора и лаборантов близок к величине естественного фона. На поверхности облучателя с закрытой защитной дверью максимальные мощности доз не превышают 0,4 *мкр/сек*.

В воздухе камеры установки наблюдается неравномерность поля мощностей доз ±10—15%. Это считается вполне допустимым. Однако проведенные эксперименты по изучению биологической эффективности облучения показали, что подобная ошибка в экспозиционной дозе может вызвать различия в биологических эффектах в несколько раз, в особенности при изучении закономерностей радиационной гибели и влияния на нее модифицирующих факторов. Действительно, результаты исследований зависимости доза — вероятность гибели для двух видов лабораторных животных (линейные мыши С 57Bl/6 и крысы) показали, что вследствие большой крутизны этой функции в области $СД_{50}$ неопределенность дозировки облучения в 10% соответствует перекрытию интервала вероятностей гибели от 16 до 84% (рис. 1). Допустив даже идеальную однородность радиочувствительности облучаемых животных, для прогноза вероят-



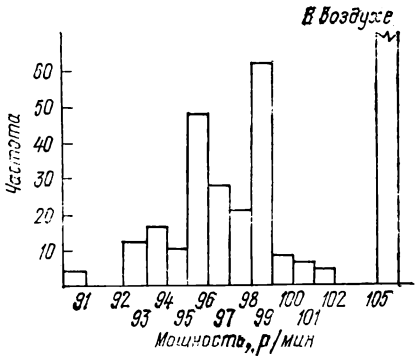


Рис. 1. Функция «доза-эффект» для различных показателей поражения.

1, 2 — гибель в течение 30 дней: мышей C57Bl/6, крыс; *3* — клеточность костного мозга; *4* — вес селезенки; *5* — ядросодержащие клетки селезенки; *6* — лейкоциты; *7* — лимфоциты через 3 дня после облучения.

Рис. 2. Распределение мощностей доз в ячейках экспериментальных кассет. Число измерений 250.

ности гибели с точностью ±15—20% необходимо обеспечить дозировку облучения с точностью не менее 1,5—2,0%.

Поэтому для изучения функции доза облучения — вероятность гибели пригодна только та часть рабочего объема камеры, где неравномерность мощностей доз не превышает указанной величины.

Следующая существенная причина ошибок при облучении животных на установках с цезиевыми источниками — взаимное экранирование животных. Согласно результатам проведенной дозиметрии, при случайном расположении 10 мышей ошибка достигает 25%, а в случае использования крыс уже 50%. Неопределенность дозировки возрастает с увеличением количества облучаемых животных.

Это обстоятельство требует строжайшей стандартизации положения каждого животного в рабочем объеме в зависимости от числа и вида облучаемых особей. Однако теоретический расчет оптимальной геометрии облучения оказался затруднительным. Поэтому в процессе работы было эмпирически выбрано оптимальное расположение животных указанных видов.

Из всего объема камеры мы используем центральную часть его, вмещающую до 60 мышей весом 20 *г* и до 12 крыс весом 200 *г* при расстоянии между продольными осями тушек 35 и 70 *мм* соответственно. При такой геометрии во всех вариантах облучения от 10 до 60 мышей вероятность рабочих мощностей в любой из 60 ячеек с животными соответствует распределению, в котором 90% животных будет облучено заданной мощностью дозы с ошибкой не более 1—2% (рис. 2). Мощности доз в этом

же объеме, но не заполненном животными, были выше приблизительно на 10%.

Полезно было оценить также, как влияют различия в скорости движения затворов на изменение мощности дозы в камере. Следует учитывать, что наряду с неравномерностью дозового поля источником ошибок в дозировке облучения, в особенности при малой экспозиции, может быть трудно учитываемая несинхронность в работе затворов. Изучение зависимости мощности дозы в камере от положения затвора необходимо для определения характеристики фронтов начала и конца облучения. Это важно при работе на установке в режиме импульсного облучения, например, при изучении радиостимулированных ответов рецепторов.

Результаты измерений показали, что вблизи крайних положений затворы мало влияют на величину мощности дозы. Если учесть, что рабочий цикл составляет не более 2,5 *сек*, неравномерность хода затворов наблюдается только в начале открытия или закрытия, ошибка в дозировке вследствие несинхронного движения затворов кажется маловероятной. Однако возможно получить на установке импульсы облучения практически прямоугольной формы с амплитудой до 100 *р/мин* и минимальной длительностью около 1,5 *сек*.

Из дополнений, которые были введены в техническое оснащение установки, отметим следующие. Облучение может сопровождаться непрерывным дозиметрическим контролем и записью, осуществляемой с помощью радиометрического комплекса, который включает самопишущий потенциометр, микровольтметр и детектор излучения. Дозиметрический блок периодически проверяется с помощью радиометра VAJ-18. Установка первоначально была предназначена для облучения с единственной мощностью дозы (приблизительно 100 *р/мин*). Удалось подготовить и откалибровать набор каллиматоров, создающих возможность проводить облучение с несколькими мощностями (0,6—90 *р/мин*).

Таким образом, исследовательская гамма-установка Института биофизики Министерства здравоохранения СССР может быть приведена в соответствие с основными требованиями стандартизации условий радиобиологических экспериментов. С учетом высказанных рекомендаций она может быть применена в широкой сети исследовательских лабораторий.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Т. Н. ТУЖИЛКОВА

К ВОПРОСУ О ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ КЛЕТОЧНЫХ КОЛОНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ У МЫШЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Одна из видовых особенностей мышей — способность их селезенки реализовать радиационное воздействие формированием клеточных колоний [1, 2]. Последние визуально различимы, поддаются количественному учету. Такие колонии формируются к 9-му дню после облучения, число их зависит от величины дозы облучения [3].

Как правило, развитие колоний связывают с определенной реактивностью облученного организма [4, 5], способностью его репарировать лучевое повреждение. В отдельных исследованиях [6] отмечена прямая связь между выживаемостью животных и числом колоний в селезенке, формирующихся к началу второй недели после облучения. Гистологические исследования, в которых была бы представлена динамика формирования таких колоний, их судьба, наконец, дифференцировка клеточных элементов в селезенке, могут расширить представление о патогенезе пострадиационных изменений в системе крови.

В работе представлены результаты комплексного исследования (гематологического и гистологического) различных звеньев системы крови у мышей (самок) линии C57Bl/6 на фоне лучевой болезни. Животных облучали на гамме-установке с цезиевым источником излучения (мощность дозы 100 *р/мин*) в дозах $ЛД_{50/30}$ и $ЛД_{95/30}$, что соответствовало 700 и 900 *р*. Некоторым животным за 15 *мин* до облучения (900 *р*) внутрибрюшинно вводили радиопротектор (меркамин) в количестве $^1/_2$ $СД_{16}$ (205 *мг/кг*). Согласно нашим исследованиям [7], меркамин в указанных количествах модифицирует течение лучевой болезни, увеличивая выживаемость мышей до 90% при облучени в дозе 900 *р*. Естественно было ожидать, что их выживаемость в этом случае связана с более быстрым пострадиационным восстановлением.

Животных исследовали в динамике в течение 30 дней после облучения. Изучали кровь (количество лейкоцитов), костный мозг (количество кариоцитов), селезенку (вес, количество колоний и гистологическое строение). У всех животных, облучен-

ных в дозе 700 *р*, через трое суток резко снижалось количество лейкоцитов (до 1200 в 1 *мм*^{3} крови по сравнению с 8000 у необлученных животных). Низкое содержание лейкоцитов в крови сохраняется до 9-го дня, после чего количество их неуклонно растет, достигая к 21—30-му дню контрольных значений. Такова же динамика изменения и кариоцитов костного мозга. Что касается веса селезенки, то резкое снижение его в первую неделю после облучения сменяется нарастанием веса органа после 9-го дня у выживших животных, причем после 16-го дня вес селезенки даже превышает контрольное значение. При облучении животных в дозе $ЛД_{99/30}$ средняя продолжительность жизни (СПЖ) павших животных не превышала девяти дней, животные погибали из-за гипоплазии костного мозга и селезенки.

Совершенно иная картина в реакции системы крови наблюдалась тогда, когда животным за 15 *мин* до облучения вводили меркамин. Выживаемость мышей, облученных в дозе $ЛД_{99/30}$, увеличивалась до 90%. Это позволяло изучить в динамике весь цикл изменений, происходящих в крови, костном мозгу и селезенке. В целом характер изменений соответствовал картине, наблюдавшейся при облучении животных в дозе 700 *р*: тот же резкий подъем лейкоцитов, кариоцитов, увеличение веса селезенки уже после седьмого дня облучения (а не после девятого). Увеличивая выживаемость животных до 90% (при почти абсолютной гибели в контроле) при 900 *р*, мерками оказывал значительное влияние на развитие радиационных изменений в системе крови.

На фоне радиационного поражения в системе крови обнаруживается и комплекс изменений реактивно-восстановительного характера. У крыс проявлением таких изменений являются очаги эктопического кроветворения в селезенке; у мышей — эндогенные колонии в том же органе. Визуально колонии селезенки обнаруживаются при облучении мышей среднеэффективными дозами между седьмым — девятым днями после облучения. Число их зависит от дозы облучения и уровня восстановительных реакций организма. У мышей, облученных в дозе 700 *р*, на 9-й день после облучения на каждую селезенку приходится три — семь колоний. У животных, облученных в дозе 900 *р* и выживших к 9-му дню, колонии отсутствуют. При той же дозе облучения при введении меркамина колонии появляются уже на 7-й день (в количестве 8—11 на селезенку); к 9-му дню количество их возрастает почти вдвое. В последующие сроки исследования подсчет колоний затруднителен: их рост приобретает сливной характер.

Что лежит в основе изменений селезенки, которые приводят к развитию и исчезновению упомянутых колоний, какова их природа? Разрешение этих вопросов возможно только при комплексном изучении всех звеньев в системе крови. Однако час-

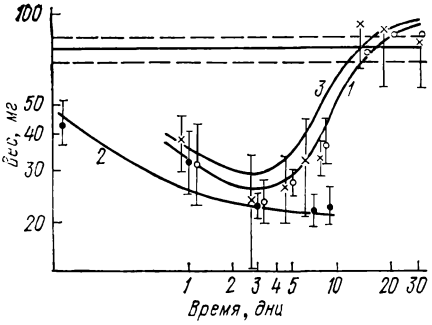
тично ответ на них можно получить на основании гистологического исследования селезенки. В первые три дня после облучения у всех животных наблюдается гибель средних лимфоцитов. Это приводит к опустошению органа и обнажению ретикулярной стромы. Хотя количество лимфоцитов резко сокращается от 1-го к 3-му дню, все же отдельные участки белой пульпы в течение этого времени сохраняются. Подсчет кариоцитов в селезенке на третьи сутки после облучения показывает, что количество их снижается вдвое-втрое по сравнению с контролем и зависит от дозы облучения. В последующие сроки исследования (пятые-девятые сутки) у мышей, облученных в дозе 900 *р*, гипоплазия лимфоидной ткани нарастает, заканчиваясь к моменту гибели (девятый день) почти полной аплазией органа.

При меньшей дозе облучения (700 *р*) и в условиях модифицирующего действия радиопротектора (900 *р*) наряду с некробиотическими изменениями в лимфоидной ткани селезенки можно наблюдать определенный комплекс изменений в ретикулярной строме ее. Отдельные ядросодержащие элементы, теряя связь с ретикулярным синцитием, округлялись и становились свободными клетками. Цитоплазма таких клеток при окраске эозин-азуром приобретала оттенок базофилии, а ядра по своей форме и строению напоминали ядра лимфобластов. Эти особенности в строении описываемых клеток и послужили основанием называть их «лимфоретикулярными». Такие «лимфоретикулярные» клетки появлялись уже на 3-и сутки после облучения, обращая на себя внимание крупными размерами, и располагались вначале одиночно, а на 5-е сутки группами. В отдельных «лимфоретикулярных» клетках таких скоплений наблюдались митозы.

На 7-е сутки у мышей, облученных и защищенных меркамином, комплексы «лимфоретикулярных» клеток (колонии) увеличивались настолько, что были различимы визуально; у отдельных мышей этой группы в селезенке насчитывали 8—11 колоний, хотя при гистологическом исследовании их можно было насчитать больше. Естественно, что на 9-е сутки исследования число визуально различимых колоний увеличилось в отдельных случаях. Гистологически в колониях клеток наблюдали большое число митозов. Это обусловливало нарастание массы колоний и соответственно веса селезенки (см. рисунок).

В последующие сроки исследования «лимфоретикулярные» клетки расселялись диффузно в пределах белой и красной пульпы селезенки. Образовавшиеся ранее колонии сливались, орган приобретал бугристый вид, и определить число колоний визуально и гистологически (на 16 день и позднее) не представлялось возможным. Вместе с тем при микроскопическом исследовании среди «лимфоретикулярных» клеток можно было

наблюдать две интересные особенности: во-первых, лизис части клеток, во-вторых, дифференцировку их в сторону миэло- и лимфопоэза. Это, в свою очередь, способствовало формированию белой пульпы (появлению в ней средних и малых лимфоцитов). По мере дифференцировки и созревания клеток митозы в них встречались все реже и реже. Часть клеток погибала. На 30-е сутки исследования «лимфоретикулярные» клетки почти не встречались в селезенке.



Изменение веса селезенки у облученных незащищенных (*1, 2*) и защищенных (*3*) мышей.

1 — 700 *р*; *2* — 900 *р*; *3* — 900 *р*+меркамин. *Штриховые линии* — контрольная группа.

Результаты проведенного исследования дают основание считать, что в развитии эндогенных колоний селезенки при радиационных воздействиях наряду с «пришлыми» стволовыми клетками, по-видимому, определенная роль принадлежит ретикулярной основе лимфоидной ткани органа. Сохраняя структурную целостность в условиях облучения, ретикулярная ткань обнаруживает комплекс не свойственных ей в обычных условиях реактивных изменений, направленных на репарацию радиационных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. I. E. Till., E. A. Meculloch. Rad. Res., 1961, **14**, 213.
2. Г. С. Стрелин, М. К. Шмидт, И. А. Рудаков. Усп. соврем. биол., 1971, 72, 3(6), 365.
3. V. Juraskova, L. Tkadlecek. Rad. Res., 1967, **30**, 14.
4. Г. П. Груздев. Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии. М., «Медицина», 1968.
5. В. П. Парибок, А. Е. Переверзев. Цитология, 1967, **9**, 12, 1503.
6. Р. В. Петров, Ю. М. Зарецкая. Радиационная иммунология и трансплантация. М., Атомиздат, 1970.
7. Т. Н. Тужилкова. Лабораторные животные в медицинских исследованиях. Тезисы докл. конф. 3—4 октября 1974 г. М., 1974, стр. 69.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Г. Г. ВАТУЛИНА

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ РАДИОНУКЛИДОВ РАЗЛИЧНОЙ ТРОПНОСТИ И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ[1]

Белковый состав мышцы — одна из важнейших характеристик ее функционального состояния [1—3]. Представляло интерес изучить его у животных в эксперименте, моделирующем радиационное воздействие на организм. Сведения такого рода ограничены.

Материал и методы исследования

В реальной радиационной обстановке наиболее вероятно сочетанное облучение организма, включающее в себя внешнее гамма-облучение и воздействие радионуклидов различной тропности; из них наибольшую опасность представляют изотопы, поражающие костный мозг, щитовидную железу и желудочно-кишечный тракт.

В опытах использовано 1650 белых беспородных крыс. Животных подвергали раздельному и сочетанному воздействию радионуклидов различной тропности (стронций-89, йод-131, прометий-147) и внешнему гамма-облучению в широком диапазоне доз. Радионуклиды вводили зондом в желудок, внешнее облучение производили на цезиевой гамма-установке. Крыс подвергали ежедневному радиационному воздействию в течение различного времени со спадом активности, близким к естественному. Для стронция и йода активность снижалась в соответствии со скоростью физического распада этих изотопов; в случае облучения внешнего и прометия ее уменьшали из расчета: за семь дней на порядок величин.

Приводим схему опыта, суточные активности в первый день воздействия, максимальные поглощенные дозы в критических органах: скелет, щитовидная железа, толстый кишечник и суммарные дозы внешнего облучения (см. таблицу). Исследовали

[1] Работа является частью комплексного исследования по изучению раздельного и сочетанного влияния радионуклидов различной тропности на организм.

Величины активностей и поглощенные дозы на критические органы при раздельном и сочетанном введении изотопов различной тропности

№ п. п.	Вид воздействия	Время воздействия, дни	Суточное колич. изотопа по группам, *мккюри*				Максимальные поглощенные дозы, *крад*
			1	2	3	4	
1	Стронций-89	60	0,05	0,5	5	50	С — 30
2	Прометий-147	7	0,5	5	50	500	ТК —0,4
3	Иод-131	16	0,05	0,5	5	50	ЩЖ —87
4	Стронций+	60	0,05	0,5	5	50	С — 37
	прометий	7	0,5	5	50	500	ТК — 0,4
5	Йод+	16	0,05	0,5	5	50	ЩЖ — 87
	стронций	60	0,05	0,5	5	50	С — 20
6	Йод+	16	0,05	0,5	5	50	ЩЖ — 87
	прометий	7	0,5	5	50	500	ТК — 0,4
7	Йод+	16	0,05	0,5	5	50	ЩЖ — 87
	стронций+	60	0,05	0,5	5	50	С — 4
	прометий+	7	0,5	5	50	500	ТК — 0,4
	гамма-лучи	7	50	100	200	400	1163

Примечания. 1. Поглощенные дозы на мышцу при внутреннем облучении не превышали 40 *рад*. 2. Доза гамма-лучей — в рентгенах.
3. С — скелет, ЩЖ — щитовидная железа, ТК — толстый кишечник.

мышцы голени задних конечностей крыс. Белковый состав мышц оценивали по содержанию саркоплазматической и двух миофибриллярных (АМ и Т) фракций белков [4]; их содержание определяли методом Лоури в миллиграммах на 1 *г* ткани. Исследования проводили в течение года от начала радиационного воздействия, результаты обрабатывали дисперсионным анализом. Данные сопоставляли с величинами поглощенных доз в критических органах [5].

Результаты и обсуждение

Стронций-89. Будучи введенным в организм в максимальных количествах (50 *мккюри* на одну крысу в сутки), он вызывал подострую форму лучевой болезни с глубоким поражением костномозгового кроветворения и сокращением продолжительности жизни более чем в пять раз [6]. Максимальная поглощенная доза в скелете подопытных крыс составила 30 *крад*. Тем не менее даже при таких высоких уровнях воздействия стронция-89 на организм содержание белков в мышцах и их соотношение существенно не менялись.

Йод-131. Изотопы радиоактивного йода, накапливаясь в щитовидной железе, поражают ее в зависимости от количеств введенной активности. В условиях эксперимента максимальные количества изотопа (50 *мккюри* на одну крысу в сутки) разрушали тиреоидную ткань в ранний период; в последующем на-

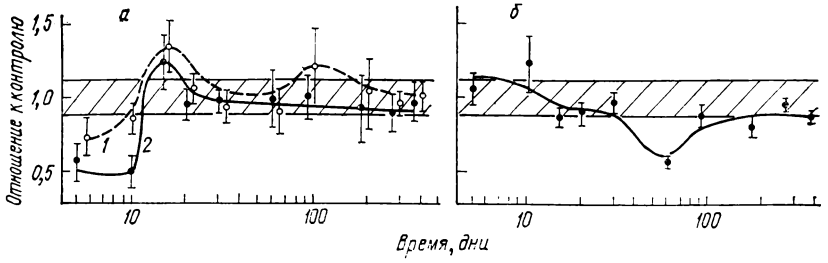


Рис. 1. Концентрация белков АМК (*а*) и саркоплазматических белков (*б*) в мышцах крыс при многократном поступлении йода-131.

На одну крысу в сутки — *а*: *1* — 0,5; *2* — 50; *б* — 50 *мккюри*. *Заштрихованное* — контроль.

блюдалось неполное восстановление ее (поглощенная доза на орган 87 *крад*). Минимальные количества вводимых активностей формировали поглощенную дозу в 0,6 *крад*, при этом отчетливых деструктивных изменений в щитовидной железе не отмечено. Общее состояние и продолжительность жизни крыс, подвергнутых воздействию радиойода, мало отличались от контрольных [6].

Приводим содержание белков актомиозинового комплекса (АМК) в динамике в мышцах крыс, получавших различные количества йода-131 (рис. 1, *а*). Видно, что концентрация белков АМК снижена лишь в ранний период. Изменения выявляются у животных всех подопытных групп и в определенной мере зависят от дозы. В отличие от сократительных белков, изменения в концентрации саркоплазматических белков, если и наступали, то в поздние сроки и при максимальном воздействии изотопа, характеризуясь некоторым снижением их уровня (см. рис. 1, *б*).

Прометий-147. Почти не резорбируется из желудочно-кишечного тракта при пероральном поступлении изотопа. Поэтому даже при сравнительно больших количествах вводимой активности (500 *мккюри* на одну крысу в сутки), формировавшаяся в толстом кишечнике поглощенная доза не превышала 0,4 *крад*. Со стороны слизистой оболочки кишечника не выявлено каких-либо структурных нарушений. Отмечены изменения клеточного состава периферической крови и иммунологических показателей организма (активация фагоцитоза и аутоиммунных процессов) [7]. Однако это не влияло на общее состояние и продолжительность жизни. Фракционный состав белков в мышцах у животных, затравленных прометием-147, также мало отличался от контрольного.

Таким образом, в случае раздельного воздействия на организм изучаемых радионуклидов содержание белков в мышцах не претерпевало значительных изменений, отклонения в их составе наблюдались лишь при поступлении йода-131 и носили неустойчивый характер.

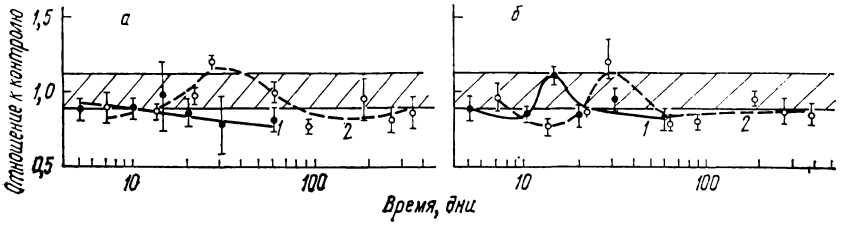


Рис. 2. Содержание белков АМК (*а*) и саркоплазматических (*б*) в мышцах крыс при многократном совместном поступлении радионуклидов.

На одну крысу в сутки: *1* — йод-131+стронций-89 (по 50 *мккюри*); *2* — йод-131+прометий-147 (50 и 500 *мккюри*). *Заштрихованное* — контроль.

При совместном воздействии на организм радиационных факторов общая тяжесть лучевого поражения организма в некоторых случаях усиливалась (пятая и седьмая серии опытов). Например, при совместном введении изотопов стронция и йода (пятая серия опытов) это выражалось в отягощении реакций со стороны щитовидной железы и печени, ухудшении общего состояния, хотя изменения в системе крови и продолжительности жизни подопытных животных мало отличались от тех, которые происходили при действии одного стронция-89 [6]. Отягощение радиационного поражения при воздействии на организм радионуклидов совместно с внешним облучением (седьмая серия опытов) выражалось в резком сокращении продолжительности жизни. Можно было ожидать в этих случаях усиления реакции со стороны мышечной ткани.

Йод+стронций. В случае, когда эти изотопы вводились в небольших количествах (первая — третья опытные группы), белковый состав мышц был близок к контрольному.

Приводим изменения мышечных белков при совместном воздействии указанных изотопов в максимальных количествах (рис. 2, *а*). Концентрация актомиозиновых белков в мышцах уменьшалась с 30-х суток от начала воздействия, однако степень изменений не превышала 20—25% даже перед гибелью крыс. Аналогичной была картина изменений саркоплазматических белков, содержание которых уменьшалось через 60 дней от начала радиационного воздействия в среднем на 20% (см. рис. 2, *б*). Учитывая, что в эти сроки наступало и снижение массы мышц, становится очевидным уменьшение количества белков во всей мышце.

Таким образом, изменения в составе мышечных белков и при сочетанном воздействии изотопов были небольшими. Однако реакция белков АМК в этом случае была принципиально отличной от той, которая наблюдалась при поступлении одного йода-131. Особенность ее заключалась в отсутствии ранних эффектов и усилении в целом в результате сдвигов, происходивших хотя и в более поздние сроки, но необратимых. Изменение

характера реакции при совместном действии изотопов можно, по-видимому, объяснить различным влиянием этих нуклидов на общую реактивность организма. Реакции мышцы при радиационном воздействии зависят от времени, прошедшего от начала облучения.

Йод + стронций + прометий + гамма-лучи. Этот эксперимент подтвердил результаты предыдущего опыта в том, что белковый состав мышечной ткани если и изменяется, то при больших уровнях воздействий и в относительно поздние сроки. Действительно, когда введение смеси изотопов дополнялось внешним облучением, белковый состав мышц либо не отличался от контроля (первая — вторая группы), либо характеризовался уменьшением белков АМК перед гибелью животных на 90—180-е сутки от начала облучения (третья группа). В четвертой группе — с максимальным воздействием — изменения не успевали развиться из-за ранней гибели животных (в течение первой половины месяца).

Йод + прометий. Анализируя белковый состав мышц у животных при сочетанном воздействии йода-131 и прометия-147 (этот вид облучения в наших опытах вызывал достоверное увеличение продолжительности жизни животных), можно сказать, что концентрация белков мало отличалась от контроля (см. рис. 2). Однако значительно возрастало количество белка во всей мышце из-за увеличения ее массы. Этот эффект наблюдался у животных первой-третьей групп и выявлялся в поздние сроки (через 90 дней и позже от начала облучения). Количество белка во всей мышце возрастало в этом случае до 50%.

В заключение отметим, что белковый состав мышечной ткани в различных условиях радиационного воздействия на организм проявляет высокую стабильность. Патологические изменения развиваются лишь при высоких уровнях доз спустя определенное время от начала радиационного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Яковлев. Теория и практика физической культуры, 1962, 7, 25.

2. И. И. Иванов, В. А. Юрьев. Биохимия и патобиохимия мышц. Л., Медгиз, 1961.

3. J. E. Malvey, D. D. Schottelius, B. A. Schottelius. Exp. Neurol, 1971, 33, 1, 171.

4. И. И. Иванов, З. Н. Жахова, И. П. Зиновьева, Н. И. Мирович, В. П. Моисеева, Э. А. Паршина, С. Е. Тукачинский, В. А. Юрьев. Биохимия, 1959, 24, 3, стр. 451.

5. В. П. Ведерников, И. А. Сарапульцев. Теоретические и практические аспекты действия малых доз. (Мат-лы Всесоюзн. симпозиума). Сыктывкар, 1973, стр. 181.

6. В. Л. Шведов, В. П. Бойцова, Л. П. Андреева, А. П. Пашков, Л. П. Сорока, Г. Г. Ватулина.— Современные вопросы радиационной медицины и радиобиологии. М., 1975, стр. 210.

7. П. В. Голощапов, Л. П. Андреева, В. П. Бойцова. Теоретические и практические аспекты действия малых доз. (Мат-лы Всесоюзн. симпозиума). Сыктывкар, 1973, стр. 18.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Г. Г. ВАТУЛИНА

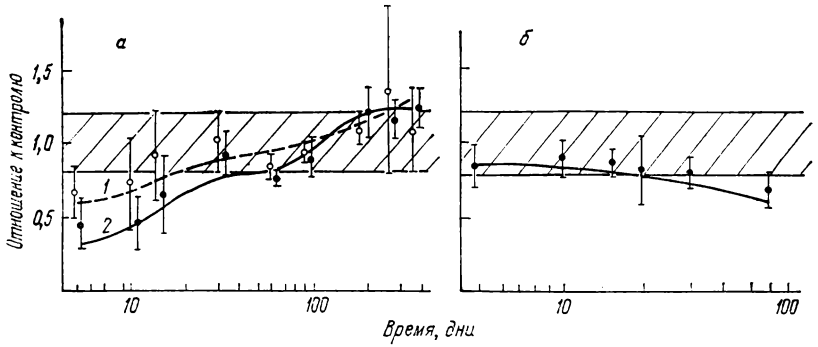
АКТИВНОСТЬ МИОЗИНОВОЙ АТФ-АЗЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ РАДИОНУКЛИДОВ РАЗЛИЧНОЙ ТРОПНОСТИ И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ[1]

Миозин — важнейший структурный белок мышц — является также ферментом (АТФ-азой), ответственным за преобразование энергии химических связей аденозинтрифосфата в механическую энергию мышечного сокращения. Показана прямая корреляция, существующая между активностью миозиновой АТФ-азы и скоростью сокращения миофибрилл [1—4]. Это значит, что активность АТФ-азы миозина — важнейший показатель функционального состояния скелетных мышц.

Представляло интерес изучить активность АТФ-азы в мышцах у животных, подвергшихся воздействию на организм радионуклидов различной органотропности (стронций-89, йод-131, прометий-147) и внешнего облучения в раздельном и сочетанном вариантах их влияния на крыс. Исследования проведены на 1650 белых беспородных крысах. План эксперимента, количества активностей изучаемых изотопов, поглощенные дозы в критических органах и дозы внешнего облучения приведены ранее [5].

Объектом изучения служили бедренные мышцы крыс, которые исследовали в течение года от начала радиационного воздействия. Нам не удалось получить миозин из мышц крысы общепринятым методом Сент-Дьердьи; практически весь белок осаждался в актомиозиновой фракции. По-видимому, у крыс миозин связан в очень прочный комплекс с актином, что ранее было отмечено для мышц рыб и коров [6, 7]. Поэтому экстракцию миозина проводили раствором Вебера-Эдсала [6]. При выделении белка пользовались методом получения миозина «А» [8] с некоторой его модификацией. Активность выделенного миозина оценивали путем инкубации его с АТФ в течение 5 *мин* при 37° [8] и выражали в молях АТФ, расщепляемой 1 молем миозина в 1 *сек*. Результаты обрабатывали дисперсионным анализом.

[1] Работа является частью комплексного исследования по изучению раздельного и сочетанного влияния радионуклидов различной тропности на организм.



Активность миозиновой АТФ-азы в скелетных мышцах крыс при многократном поступлении йода-131 (*а*) и совместном йода-131 и стронция-89 (*б*).

На одну крысу в сутки — *а*: *1* — 0,05, *2* — 50 *мккюри* (максимальные поглощенные дозы на щитовидную железу 0,6 и 87 *крад* соответственно); *б* — 50 *мккюри* (максимальная доза на щитовидную железу и скелет соответственно 87 и 20 *крад*). *Заштрихованное* — контроль.

Результаты и обсуждение

Стронций-89. В условиях воздействия на организм остеотропного изотопа (стронция-89) в мышцах животных не было отмечено значимых изменений активности фермента даже при высоких уровнях доз, сопряженных с подострой формой лучевой болезни (максимальная поглощенная доза в скелете 30 *крад*) [9].

Йод-131. Приводим динамику изменений активности фермента у животных при воздействии тиреотропного радиоэлемента в различных дозах (см. рисунок, *а*). Анализируя изменения активности АТФ-азы у животных при максимальном воздействии изотопа (50 *мккюри* на одну крысу в сутки), можно видеть, что она снижена в острый период (5—15 дней от начала облучения), характеризующийся разрушением тиреоидной ткани [9]. Степень ингибирования фермента в этот период составляла 50% (поглощенная доза на щитовидную железу 87 *крад*). Период снижения ферментной активности был непродолжительным и уже после 20-го дня активность АТФ-азы восстанавливалась и продолжала оставаться в пределах контрольных значений в течение всего срока исследований. При меньших уровнях радиационного воздействия на щитовидную железу (0,6—35 *крад*) характер реакции фермента был таким же, различалась лишь степень его выраженности. При этом зависимость эффекта от дозы, хотя и проявлялась в определенной мере, однако различия в степени проявления эффектов у животных различных опытных групп были в целом невелики.

Прометий-147. При введении в организм крыс изотопа, характеризующегося низкой степенью резорбции из желудочно-кишечного тракта, в мышцах выявлялись изменения активности

АТФ-азы, характеризующиеся крайней неустойчивостью. Снижение активности фермента в период введения изотопа сменялось его активацией в отдельные сроки более позднего периода. Увеличение активности фермента в некоторых случаях было значительным (1,7—2 раза). Тип реакции не зависел от дозы воздействия и количества вводимой активности (поглощенные дозы в кишечнике 4—400 *рад*).

Приведенные факты свидетельствуют об определенной реактивности АТФ-азы при воздействии радиационного фактора на организм.

Йод + стронций. Приводим динамику изменений активности АТФ-азы у животных при сочетанном воздействии на организм тиреотропного и остеотропного радиоэлементов в максимальных дозах (см. рисунок, *б*). Как видно, у животных, получавших изотопы по 50 *мккюри* на одну крысу в сутки, ферментная активность миозина снижается с первых сроков исследования. К 60-му дню активность фермента на 35% ниже уровня контроля (поглощенные дозы на щитовидную железу и костный мозг 87 и 20 *крад* соответственно). При сопоставлении характера изменений с теми, которые наблюдались при воздействии йода-131 (см. рисунок, *а*), обращает на себя внимание нарастающее снижение активности фермента и отсутствие его восстановления. Это, по-видимому, обусловлено отягощением лучевого поражения организма в условиях дополнительного воздействия остеотропного радиоизотопа [9]. Однако и эти изменения были невелики, свидетельствуя об определенной устойчивости энергетического обмена мышц при радиационном воздействии.

Прометий + йод; прометий + стронций. Изотопы, введенные в организм в указанных смесях, оказывали различные влияния. Например, продолжительность жизни животных, получавших прометий с йодом, достоверно увеличивалась. Что касается совместного введения прометия со стронцием, то в этом случае сокращалась продолжительность жизни. Тем не менее характер реакции АТФ-азы у этих групп крыс сходен: в нем отражались изменения, вызываемые каждым изотопом в отдельности, в частности активация АТФ-азы под влиянием прометия-147. В некоторых случаях увеличение ферментной активности доходило до 2—2,5 раза при том же, крайне неустойчивом характере этих изменений и широком дозовом диапазоне его проявления. В то же время значимых однонаправленных изменений ферментной активности при этих воздействиях не отмечено.

Йод + стронций + прометий + гамма-лучи. При воздействии на организм комплекса указанных факторов общая тяжесть лучевого поражения организма резко усиливалась. Животные, подвергнутые максимальному воздействию, погибли в течение первой половины месяца, и реакция АТФ-азы не

успевала развиться. При меньших уровнях воздействия реакция АТФ-азы если и проявлялись, то, в отличие от предыдущих опытов, лишь в виде направленности к увеличению активности фермента при отсутствии других каких-либо отчетливых изменений.

В заключение отметим, что АТФ-аза миозина является ферментной системой, проявляющей определенную реактивность и одновременно устойчивость при воздействии радиационного фактора на организм. Механизм реакции фермента обусловлен степенью и характером поражения как критических систем, так и организма в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Б. Каламкарова. Биофизика мышечного сокращения. Под ред. Г. М. Франка. М., «Наука», 1966, стр. 175.
2. D. B. Drachman, D. M. Johnston. J. Physiol., 1973, **234**, 1, 29.
3. L. Hajek, N. Ghari, A. Bass, E. Gutmann. Physiol. bohemosl, 1973, **22**, 6, 603.
4. A. G. Buller, W. F. Mommaerts, K. Seraydarian. Nature, New Biol., 1971, **233**, 35, 3132.
5. Г. Г. Ватулина. Статья в наст. сборнике, стр. 24.
6. Н. А. Лебедева. Ферменты в эволюции животных. Под. ред. Е. М. Крепса. Л., «Наука», 1969, стр. 152.
7. Н. А. Лебедева, В. А. Юрьев, Н. В. Скворцова, А. Л. Соловьев. Там же, стр. 145.
8. И. И. Иванов, В. А. Юрьев. Биохимия и патобиохимия мышц. Л., Медгиз, 1961.
9. В. Л. Шведов, В. П. Бойцова, Л. П. Андреева, А. А. Пашков, Л. П. Сорока, Г. Г. Ватулина. Современные вопросы радиационной медицины и радиобиологии. М., 1975, стр. 210.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

В. П. СЕМЕНОВА

ВЛИЯНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ КОСТИ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМ, ИНДУЦИРОВАННЫХ СТРОНЦИЕМ-90

Известно [1, 2], что регенерация костной ткани включает ряд процессов: распад тканей, пролиферацию и дифференцировку клеток и тканей, перестройку костной мозоли с последующим восстановлением ее структуры. При воздействии ионизирующей радиации процессы заживления костной травмы подвержены существенным изменениям и могут завершиться развитием опухоли [3—5]. Сведения об отдаленных последствиях комбинированного поражения кости, в частности механической травмы и инкорпорированного стронция-90, весьма ограничены.

Цель настоящей работы — изучение влияния механической травмы кости на частоту возникновения остеосарком при хроническом поступлении стронция-90 в организм крыс.

Материал и методика. Опыты проведены на белых крысах (самцы в возрасте 3—4 месяцев). Под наблюдением находилось 250 животных, которые составляли четыре подопытных и одну контрольную группы. Подопытные животные ежедневно в течение всей жизни через рот получали по 1 *мккюри* стронция-90. Для выяснения роли травмы в развитии остеосарком крысам через 1,3 и 6 месяцев от начала опыта шаровидным бором (диаметр 2 *мм*) производили повреждение в средней трети бедренной кости. Соответственно возрасту подопытных животных травму наносили контрольным крысам. К моменту травмы в скелете животных формировались различные по величине поглощенные дозы. У крыс первой группы к моменту травмы (через один месяц от начала введения стронция-90) поглощенная доза составляла 250 *рад*, у животных второй группы (через три месяца) 1500 *рад*, и у крыс третьей группы, травму которым производили через 6 месяцев, 5000 *рад*.

Животных, погибших в различное время после повреждения кости, исследовали для определения опухолей. Время гибели крыс и состояние костной системы регистрировали. Особенности посттравматической регенерации кости у животных в разных группах изучали морфологическими методами. Статистическую

Частота развития остеосарком у крыс

Группа	Колич. животных	Время нанесения травмы от начала введения Sr-90, дни	Доза в скелете к моменту травмы	
			мощность дозы, *рад/сутки*	поглощенная доза, *рад*
1	50	30	10	250
2	50	90	30	1500
3	50	180	50	5000
4	50	Без травмы	—	—

Примечание. $x \pm m$ — среднее значение и стандартное отклонение; P — уровень

обработку экспериментального материала проводили при помощи дисперсионного анализа. Достоверность полученных данных оценивали по Стьюденту [6].

Результаты и обсуждение. Изучение регенерации костной ткани в условиях хронического воздействия стронция-90 показало, что процессы восстановления кости после повреждения у подопытных животных угнетены и извращены. Степень выраженности нарушений обусловлена величиной мощности и поглощенной доз в критическом органе к моменту травмы. У животных, перенесших травму при дозах 250 и 1500 *рад* (мощность дозы 10 и 30 *рад/сутки* соответственно) в большинстве случаев процессы регенерации завершались восстановлением кости в те же сроки, что и у контрольных крыс.

Глубокие нарушения и извращения процесса регенерации наблюдали у животных, в скелете которых к моменту травмы поглощенная доза составляла 5000 *рад*, мощность дозы 50 *рад/сутки*. Подобная величина поглощенной энергии была минимальной для проявления бластомогенного эффекта в костной системе [7]. У исследуемых животных в ранний период (5—10-е сутки) отмечали слабую реакцию на травму со стороны клеточных элементов кости. В последующем у крыс возникали переломы и формировались большие по величине мозоли, перестройка которых происходила медленно.

Результаты дисперсионного анализа свидетельствуют о значительном (87,8%) влиянии изучаемых факторов (доза к моменту травмы и время нанесения повреждения) на величину регенерата. В большинстве случаев процессы регенерации костной ткани завершались возникновением злокачественного роста в кости. Приводим сведения о частоте развития опухолей костей у крыс в разных группах (см. таблицу). Остеосаркомы возникали в меньшем количестве у животных, травму которым производили при дозах 250 и 1500 *рад* и составляли 21,4 и 22,7%, различия статистически достоверны. Продолжительность жизни

при комбинированном поражении кости

Средняя продолжительность жизни, дни	Развитие опухолей				
	латентный период, дни	общее количество $x \pm m$, %	P	на месте травмы $x \pm m$, %	P
233±6,9	210	21,4±6,0	0,05	11,4±5,0	0,05
240±5,0	210	22,7±6,0	0,05	13,2±5,0	0,05
242±6,6	220	56,7±7,0	—	32,4±7,0	—
328,6±11,3	180	42,0±7,0	—	—	—

значимости.

крыс (первой — третьей групп) была одинаковой, но меньше по сравнению с животными четвертой группы, травму которым не наносили. У последних опухоли костей возникали в 42% случаев.

Если предположить, что снижение частоты развития остеосарком у животных первой и второй групп обусловлены в основном сокращением продолжительности их жизни, то следовало ожидать уменьшение выхода остеосарком у крыс третьей группы, которые перенесли травму при дозе 5000 *рад*. Однако в этой группе частота развития опухолей костей увеличивалась в 2,5 раза по сравнению с животными первой и второй групп, но достоверно не отличалась от подобной у животных, травму которым не производили. В половине случаев опухоли возникали на месте травмы. Латентный период развития опухоли у подопытных животных составлял 180—220 дней.

Следовательно, можно полагать, что вероятность проявления остеобластомогенного эффекта определяет не только время жизни животных. Возможно, существенное влияние оказывает и состояние костной системы к моменту травмы, обусловленное величиной мощности и поглощенной дозой в критическом органе. Снижение выхода остеосарком у крыс, перенесших травму при дозах 250 и 1500 *рад*, вероятно связано с усилением репарации лучевого повреждения вследствие активной перестройки в зоне регенерата. У животных, травму которым производили при поглощенной дозе 5000 *рад* (минимальная саркомогенная), процессы регенерации были подавлены и извращены. В регенерирующей кости преобладали диспластические изменения, завершающиеся возникновением злокачественного роста в кости. У крыс частота развития опухолей в скелете увеличивалась по сравнению с животными, получившими меньшую дозу облучения, но достоверно не отличалась от подобной у крыс, травму которым не наносили.

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что процессы регенерации костной ткани у животных,

получавших радиоактивный стронций, были нарушены и нередко завершались развитием опухолей. Частота возникновения остеосарком зависела в основном от величины дозовой нагрузки на критический орган к моменту травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Л. Зайченко. Стадийность в развитии регенеративного процесса. Труды Второго Укр. съезда ортопедов и травматологов. Киев, 1939, стр. 45.
2. Н. А. Воробьев. Проблемы травматологии, 1955, 6, 57.
3. Т. Ф. Иванова. Лучевая болезнь и комбинированные поражения организма. Л., «Медицина», 1958, стр. 264.
4. Е. М. Пильщик. Значение мощности дозы при действии ионизирующего излучения на процессы костной регенерации у белых крыс. (Автореф. канд. дисс.). Л., 1959.
5. Н. Н. Литвинов. Радиационное поражение костной системы. М., «Медицина», 1964.
6. В. Ю. Урбах. Биометрические методы. М., «Наука», 1964.
7. Т. Н. Тужилкова, В. Л. Шведов, Л. П. Андреева, В. П. Семенова, Ж. А. Голощапова, В. П. Бойцова. Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. М., «Медицина», 1972, стр. 166.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Э. А. ТАРАХТИЙ, Д. И. СЕМЕНОВ

РЕАКЦИЯ БОКАЛОВИДНЫХ КЛЕТОК НА ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ И РАДИОПРОТЕКТОРОВ

В развитии кишечного синдрома лучевой реакции большую роль играют бокаловидные клетки, поскольку их функция заключается в выработке и накоплении секрета с последующим его выделением [1]. Как правило, приводится их процент от общего числа эпителиальных клеток, количество которых тоже резко меняется после облучения. Поэтому более информативно абсолютное число бокаловидных клеток, например, на единицу длины крипты. Учет размеров клеток дает представление об их функциональном состоянии [2, 3]. Нами прослежено изменение количества бокаловидных клеток и их размера у облученных и защищенных радиопротекторами мышей.

Материал и методика. Мышей-самок линии BALB 3-месячного возраста облучали гамма-лучами кобальта-60 дозой, составляющей ЛД 80/30 (612 *р*). Части мышей до облучения вводили радиопротекторы — цистеин (900 *мг/кг*) или впервые синтезированный в Институте химии УНЦ АН СССР [4] хлоргидрат-[(4, 4′, 4″-триокси-3, 3′, 3″-триметокси)-5, 5′, 5″-триморфолинилметил]-трифенилметан, который условно обозначим 15-М (90 *мг/кг*). Через 1, 2, 6 *час*, 1, 2, 4, 8, 16, 32 суток мышей забивали, тощую кишку in situ промывали фиксатором, лигировали концы и отрезок в 1,5 *см* фиксировали в жидкости Карнуа, затем заключали в парафин, готовили срезы толщиной 6 *мкм* и красили гематоксилин- эозином и муцикармином. Подбирали увеличение микроскопа так, чтобы видна была одна крипта, в которой и просчитывали число бокаловидных клеток. Через рисовальный аппарат наносили границы крипт и бокаловидных клеток на миллиметровую бумагу, курвиметром измеряли периметр изображения крипты, определяли площадь бокаловидных клеток, пересчитывали в истинные размеры с помощью объектмикрометра. Данные выражали на единицу длины крипты. От каждой мыши исследовано 30 крипт, на точку взято шесть мышей. Данные обработаны по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. У интактных мышей на срез крипты, периметр которой составляет в среднем 201 *мкм*, при-

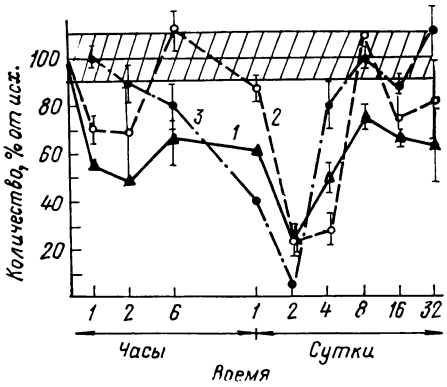


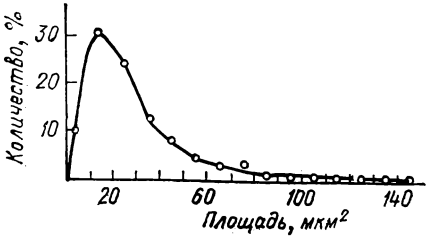
Рис. 1. Динамика изменения количества бокаловидных клеток в кишечнике мышей.

1 — облученные; *2, 3* — защищенные цистеином и веществом 15-М.
Заштрихованное — интактные животные

ходится 3,44 бокаловидных клетки, что в пересчете на 1 *см* дает 171 клетку. После облучения уже через 1 *час* (рис. 1) число бокаловидных клеток на 1 *см* крипты падает до 94, удерживается к 24-му часу примерно на этом уровне (подъем со второго по шестой час статистически не достоверен), а ко 2-м суткам достигает минимума (22% от нормы). В следующие сроки число клеток возрастает и с 8-х по 32-е сутки колеблется (67—74%).

У защищенных цистеином мышей статистически достоверно выделяются три волны с минимумами на первый — второй час, вторые — четвертые сутки и после 16 суток. При этом защитный эффект — менее выраженное падение числа клеток — проявляется на всем протяжении опыта за исключением 2-х и 4-х суток. Несколько иной характер действия препарата 15-М: в первые два часа после облучения число бокаловидных клеток удерживалось на уровне нормы (т. е. наблюдалась полная защита), что значительно превышало эффект цистеина. Плавно падая в последующие сроки, кривая достигает минимума на 2-е сутки, где насчитывается всего 6% клеток (достоверно ниже, чем в двух других группах опыта). Несмотря на это, восстановление происходит раньше: к 4-м суткам количество их достигает 80% от нормы, в дальнейшем с 8-х по 32-е сутки колеблется в пределах исходного уровня.

Площадь бокаловидных клеток у интактных мышей, по нашим данным, варьирует в широких пределах (5—150 *мкм*²)



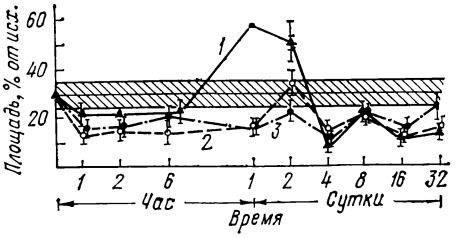


Рис. 2. Распределение размеров бокаловидных клеток.

Рис. 3. Средняя площадь бокаловидных клеток в кишечнике мышей.
Условные обозначения те же, что на рис. 1.

Абсолютное количество бокаловидных клеток определенного размера на 1 *см* длины крипты облученных и защищенных мышей

Площадь, *мкм*²	Вариант опыта	0	1	2	6	1	2	4	8	16	32
		час				сутки					
До 10	I	17,3	18,6	15,1	15,0	0	0,76	57,5	7,1	48,9	37,2
	II	17,3	51,0	47,8	78,0	38,9	0,5	18,1	23,0	48,4	39,0
	III	17,3	54,7	42,3	20,1	13,5	0	66,2	21,7	37,5	15,0
10—30	I	94,2	54,1	53,0	72,5	10,5	8,7	25,3	95,4	63,1	64,7
	II	94,2	62,4	59,0	105,0	99,2	18,5	25,7	135,4	76,9	88,4
	III	94,2	108,7	102,9	94,9	52,1	8,6	67,8	114,4	101,9	116,9
30—50	I	35,6	16,0	14,0	19,3	33,8	10,5	1,3	20,7	0	4,1
	II	35,6	6,0	5,1	10,6	10,1	14,4	25,3	24,5	1,2	9,5
	III	35,6	8,6	6,7	17,3	3,4	1,4	2,0	28,9	7,9	40,2
Более 50	I	23,9	5,7	2,9	6,1	60,7	18,1	0	3,2	0	0
	II	23,9	0,6	1,0	0	2,3	6,7	0,7	1,1	0	1,1
	III	23,9	2,7	0	3,6	0	0	0	5,0	0	16,9

Примечание. I — облучение; II — цистеин + облучение; III — препарат 15-М+ облучение.

соответственно функциональному состоянию. Для получения информации в этом плане (согласно кривой распределения, подчиняющегося закону Пуассона,— рис. 2) нами было выделено четыре класса клеток по размерам, *мкм*²: до 10 (нарастающая часть кривой, в норме 10%), 10—30 (пик кривой, 55%), 30—50 (нисходящая часть кривой, 20%) и более 50 («хвост» кривой, около 14%). В среднем площадь бокаловидных клеток составляла 29,35±0,64 *мкм*² (рис. 3).

После облучения через 1 *ч* средняя площадь бокаловидных клеток уменьшается до 21,5±0,99 *мкм*². Это обусловлено снижением числа клеток размером свыше 10 *мкм* (см. таблицу). Чем больше размер клеток, тем меньше их количество: 10—30, 30—50 и более 50 *мкм*² соответственно до 57,4; 43,5 и 23,8% от исходного количества клеток данного размера. Вероятно, наряду с гибелью части клеток и прекращением их продукции, облучение вызывает реактивный выброс секрета, причем выраженность реакции пропорциональна размерам клеток. В то же время число клеток менее 10 *мкм*² остается в пределах нормы. Это создает видимость относительной радиоустойчивости более «молодых» клеток. Описанная картина сохраняется до 6-го часа. Глубокое падение митозов, с одной стороны, и накопление клетками муцина, с другой, приводит к картине, наблюдаемой через 24 *час*: средняя площадь возрастает до 57,30±1,28 *мкм*² вследствие увеличения клеток размером 30—50 *мкм*², из-за резкого падения количества клеток 10—30 *мкм*² и полного исчезновения наименьших размеров. На 2-е сутки количество бокаловидных клеток достигает минимума, а средняя площадь остается еще высокой. Несмотря на то, что

наблюдается снижение более чем втрое числа больших клеток (>30 *мкм*^{2}) в результате их ухода на ворсинку и частичной гибели, они все же составляют основную массу (28,6 штук против 9,5 с размером менее 30 *мкм*^{2}). Появление к этому времени клеток размером менее 10 *мкм*^{2} параллельно с появлением митозов (данные не приводим) свидетельствует об образовании новых бокаловидных клеток. Это особенно проявляется на 4-е сутки, где резко возрастает число малых клеток, в особенности размером менее 10 *мкм*^{2} (в 3,3 раза выше исходного), а более крупные полностью исчезают.

Таким образом, наблюдается определенная очередность падения числа клеток разных размеров: к концу 1-х суток исчезают клетки размером менее 10 *мкм*^{2}, ко 2-м остается лишь 9% клеток, начинающих продуцировать секрет (размером 10—30 *мкм*^{2}), наконец, к 4-м суткам исчезают клетки размером 30—50 *мкм*^{2} и более 50. Та же очередность отмечена и в период восстановления. Хотя общее число бокаловидных клеток уже с 8-х суток достигает 64—74% от исходного, распределение их по размерам резко нарушено до конца опыта (выраженный сдвиг влево при полном отсутствии клеток свыше 50 *мкм*^{2}).

Средняя площадь бокаловидных клеток, защищенных цистеином (см. рис. 3), снижается менее, чем у облученного контроля, и удерживается примерно на одном уровне. В первые сутки она составляет 13—16 *мкм*^{2}, при этом в течение 6 *час* количество малых клеток (<10 *мкм*^{2}) было резко повышено, в то время как в контроле оно в пределах нормы. Число крупных клеток (более 30 *мкм*^{2}) снижается больше, чем в контроле. Такую же картину, но выраженную в меньшей степени давал цистеин и на интактных животных. Важно отметить, что к концу первых суток, когда у облученных мышей исчезали «молодые» клетки, цистеин удерживал их количество на повышенном уровне (39 клеток) и полностью предотвращал резкое падение числа клеток размером 10—30 *мкм*^{2}. Можно отметить несколько более полное восстановление как общего числа бокаловидных клеток, так и набора их по размерам.

У защищенных веществом 15-М бокаловидных клеток колебания среднего размера менее резкие, чем в предыдущих группах опыта (см. рис. 3). Так, в течение первых суток он находится в пределах 16—20 *мкм*^{2}. При этом в первые два часа его эффект был даже более выражен, чем эффект цистеина. Затем защитное действие его менее заметно, но в последние сроки исследования восстановление более выражено.

В общем у защищенных клеток не наблюдается очередности в исчезновении разных классов. Сочетанное воздействие облучения и радиопротекторов вызывает исчезновение клеток максимальных размеров уже в первые часы при одновременном повышении числа клеток с минимальными размерами. Это

можно объяснить сокращением размеров зрелых бокаловидных клеток из-за выброса секрета. Защитное действие радиопротекторов проявляется в сдвиге во времени исчезновения малых клеток (с первых ко вторым суткам). Интересно и следующее обстоятельство: менее эффективный по выживанию радиопротектор 15-М приводил к более выраженной нормализации числа бокаловидных клеток и их набора по размерам, чем цистеин. Нам кажется очень важным подчеркнуть, что показатель — распределение по размерам, а следовательно, и по функции — свидетельствует о неполном восстановлении у облученных клеток, а также и у защищенных даже таким признанным протектором, как цистеин.

Таким образом, несмотря на то, что к концу исследования число бокаловидных клеток практически восстанавливалось, распределение их по размерам отличалось от нормы. Это свидетельствует о продолжающейся дисфункции кишечника. Размер бокаловидных клеток нормализовался к 32-м суткам лишь у животных, защищенных веществом 15-М.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. В. Смирнова, В. В. Шиходыров. Основы радиационной биологии. М., «Наука», 1964, стр. 186.
2. W. Montagna, W. Wilson. J. Nat. Canc. Inst., 1955, **15**, 6, 1703.
3. В. М. Черных. Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии. М., Медгиз, 1957, с. 147.
4. И. П. Трегубенко, Н. М. Воронина, Э. А. Тарахтий. Проблемы радиотоксикологии. Труды Ин-та экологии растений и животных УФАН СССР, 1967, вып. 57, стр. 49.

Э. А. ТАРАХТИЙ, Д. И. СЕМЕНОВ, И. П. ТРЕГУБЕНКО

К ВОПРОСУ О ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ КЛЕТОЧНОСТИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ У МЫШЕЙ

Кроветворная ткань — одна из наиболее радиочувствительных. Некоторые исследователи считают [1, 2], что судьба облученного организма зависит от состояния кроветворной ткани. Основные показатели ее функционального состояния — глубина клеточного опустошения и скорость процесса репарации. В связи с этим нам казалось интересным проследить за динамикой изменения клеточности кроветворной ткани после облучения животного организма и установить уровень клеточности, необходимый для восстановления.

Материал и методика. Мышей 3-месячного возраста линии BALB облучали гамма-лучами кобальта-60 дозами, вызывающими 80-(610 *р*) и 100%-ную (700 *р*) гибель. Части мышей до облучения вводили цистеин (900 *мг/кг*) и препарат 15-М (90 *мг/кг*), синтезированный в Институте химии УНЦ АН СССР [3]. Через 1, 2, 6, 12 *час* и 1, 2, 4, 8, 16, 32 суток животных забивали, определяли клеточность периферической крови, костного мозга бедренной кости, селезенки, пахового и брыжеечного лимфатических узлов [4, 5].

Результаты и обсуждение. Минимальное количество клеток, отмеченное на 8-е сутки после облучения дозой 610 *р*, неодинаково в разных тканях: в лимфатических узлах менее 1%, в периферической крови 1,9, в костном мозге 3,7 и в селезенке 9,2 (табл. 1). В последующие сроки клеточность возрастает и к 32-м суткам — концу исследования — достигает также различного уровня: полное восстановление в селезенке и костном мозге (95%), 50%-ный уровень в периферической крови, и лишь 23 и 31%-ный в паховом и брыжеечном лимфатических узлах, соответственно.

При большей дозе облучения, вызывающей минимальную абсолютную гибель, уменьшение клеточности к 8-м суткам лишь слегка более выражено, чем при дозе 610 *р*. Несмотря на столь незначительные расхождения более 90% мышей гибнет к 16-м суткам. Для определения хотя бы зачаточных процессов восстановления кривую динамики клеточности, полученную при большей дозе, сравнивали с кривой «чистого» поражения [6],

Таблица 1

Время максимального падения и уровни восстановления клеточности у облученных и защищенных мышей

Орган	Доза, р	Время, сутки		Исходный уровень клеточности, %		Уровень клеточности на 32 сутки, %	
		облучение	облучение + радиопротектор*	облучение	облучение + радиопротектор	облучение	облучение + радиопротектор
Костный мозг	610	8	8	3,7	5,1	95,5	77,6
	700	8	8;(8)	3,0	4,5 (2,8)	—	63,5; (74,0)
Периферическая кровь	610	8	4	1,9	4,3	57,6	68,5
	700	8	8;(16)	1,3	2,9 (1,1)	—	82,3 (144,0)
Селезенка	610	8	8	9,2	11,5	95,1	79,6
	700	8	8;(8)	6,3	10,7 (8,7)	—	67,3 (90,7)
Брыжеечный лимфатический узел	610	8	8	1,6	2,8	28,1	34,0
	700	8	8;(8)	1,0	2,3 (2,1)	—	19,8 (20,1)
Паховый лимфатический узел	610	8	4	0,6	4,1	15,5	33,0
	700	8	8;(16)	4,2	1,7 (0,7)	—	16,4 (3,7)

* Защищенные цистеином, в скобках — препаратом 15-М.

Таблица 2

Начальный уровень Y_0 и полупериод восстановления $T_{1/2}$ клеточности

Орган	Вариант опыта	ЛД 80/30		ЛД 100/30	
		V_0, %	$T_{1/2}$	V_0, %	$T_{1/2}$
Костный мозг	I	0,13	23,8	—	—
	II	5,10	19,6	0,92	22,9
	III	—	—	0,26	19,6
Периферическая кровь	I	0,12	28,4	—	—
	II	1,30	25,8	0,37	26,4
	III	—	—	0,20	26,4
Селезенка	I	0,05	19,7	—	—
	II	1,00	12,9	0,50	15,0
	III	—	—	0,40	13,4
Брыжеечный лимфатический узел	I	0,02	36,1	—	—
	II	0,46	28,6	1,00	45,2
	III	—	—	1,00	47,7
Паховый лимфатический узел	I	0,05	38,6	—	—
	II	1,40	35,4	0,72	45,7
	III	—	—	0,11	61,7

Примечание. I — облучение, II — цистеин + облучение, III — препарат 15-М + + облучение.

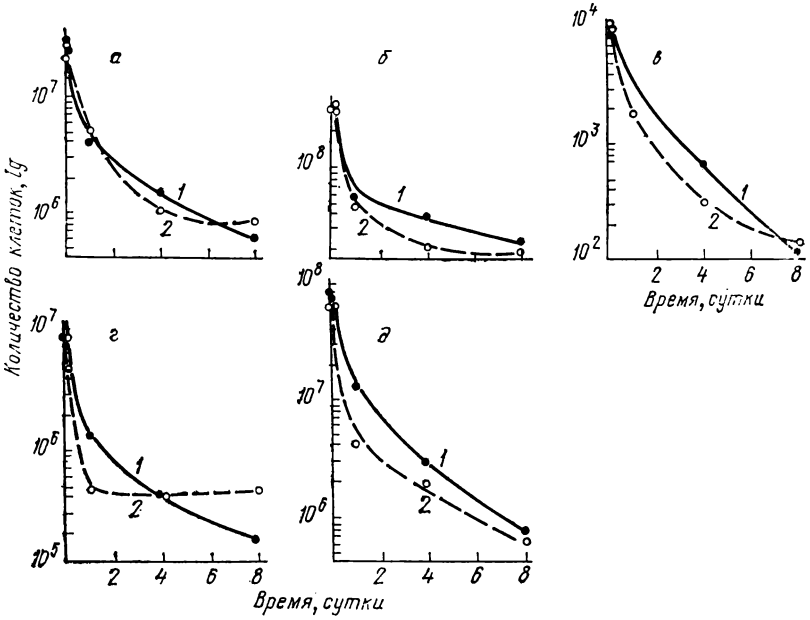


Рис. 1. Сопоставление изменения показателей при дозе 700 *р* (*2*) с кривой «чистого» поражения при дозе 610 *р* (*1*).

а — костный мозг; *б* — селезенка; *в* — периферическая кровь; *г* — паховый и *д* — брыжеечный лимфатические узлы

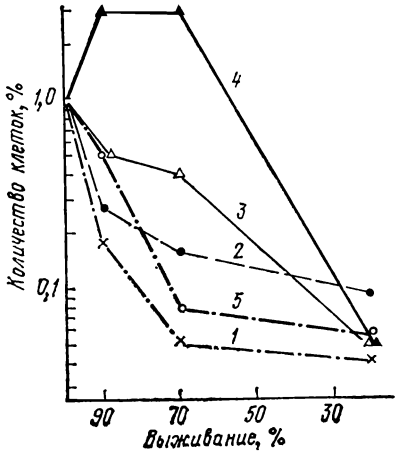


Рис. 2. Зависимость между выживанием мышей и величиной сохранного клеточного пула в костном мозге (*1*), периферической крови (*2*), селезенке (*3*), брыжеечном (*4*) и паховом (*5*) лимфатических узлах.

рассчитанного математически. Сближение конечных участков кривых позволило сделать вывод, что и при смертельной дозе происходят репарационные процессы, но они недостаточны для выживания организма (рис. 1).

Полагают, что предварительно введенные радиопротекторы как бы снимают часть дозы облучения [7]. Цистеин при 610 *р* полностью предотвратил гибель, при абсолютно летальной дозе защитил 90% мышей, а препарат 15-М — 70%. У защищенных уменьшение количества клеток менее выражено, чем у незащищенных (см. табл. 1). Возникает вопрос об уровне клеточности, достаточном для реализации репарационных процессов. Для его определения экстраполировали на нулевое время кривую восстановления, аппроксимированную логистической функцией. Оказалось, что этот уровень неодинаков для разных органов и вариантов опыта (табл. 2). Так, у облученных меньшей дозой он составляет 0,02—0,13% от исходного значения, а у защищенных цистеином в 10—40 раз выше. Так как в разных вариантах опыта выжило 0, 20, 70, 90 и 100% мышей, можно сопоставить эти данные с уровнем, с которого начинается репарация (рис. 2).

Для удобства значения Y_0 (см. табл. 2) нормированы к группе с нулевой гибелью в данном опыте. Отчетливо прослеживается прямая зависимость между выживанием мышей и уровнями клеточности, с которых начинается восстановление в кроветворных тканях за исключением брыжеечного лимфатического узла (см. рис. 2). Полупериод восстановления, определение которого также допускает принятый метод обработки, у защищенных мышей сокращается. Однако при большей дозе облучения он резко увеличен в лимфатических узлах (см. табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ц. М. Авакян, В. И. Иванов. Радиобиология, 1969, **9**, 2, 332.
2. V. P. Bond, C. V. Robinson. Rad. Res., 1967, Suppl. 7, 265.
3. И. П. Трегубенко, Н. М. Воронина, Э. А. Тарахтий. Проблемы радиотоксикологии. Труды Ин-та экологии растений и животных УФАН СССР, 1967, вып. 57, стр. 49.
4. С. А. Рогачева. Радиобиология, 1962, **2**, 2, 308.
5. Э. А. Тарахтий, И. А. Задорожная. Лабораторное дело, 1968, 1, 374.
6. Д. И. Семенов, Э. А. Тарахтий. Радиобиология, 1973, **13**, 5, 674.
7. H. M. Patt, E. B. Tyree, R. L. Straube, D. E. Smith. Science, 1949, **110**, 213.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

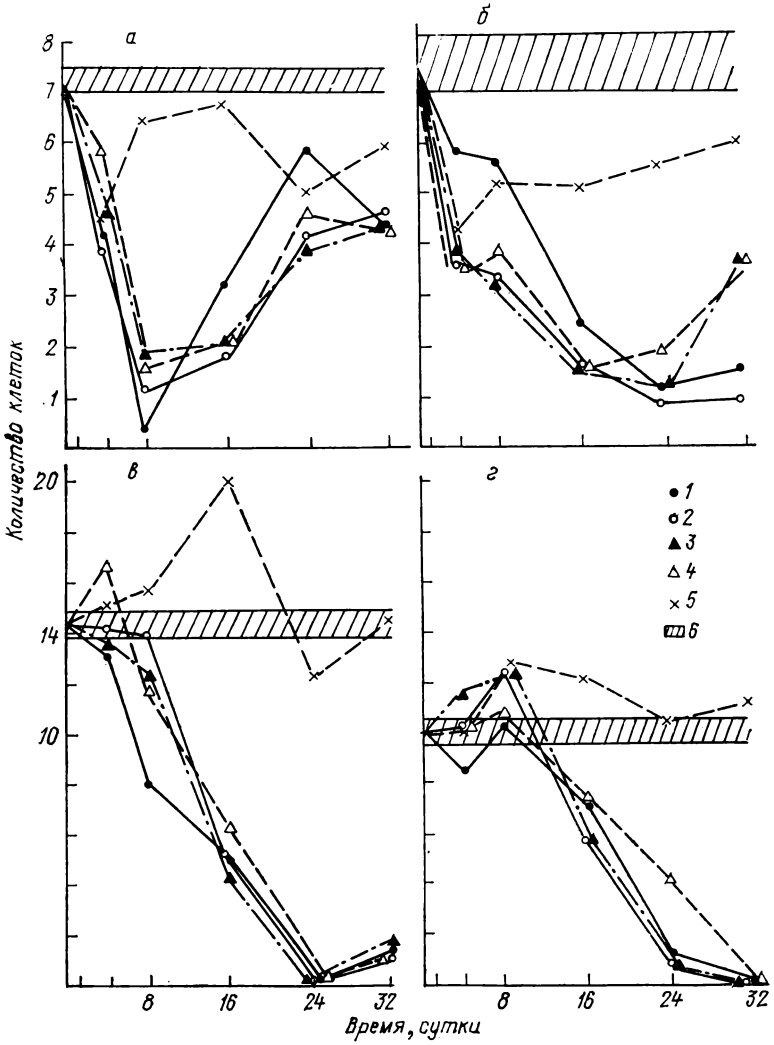
В. П. МАМИНА, И. П. ТРЕГУБЕНКО

ЛУЧЕВАЯ РЕАКЦИЯ СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ У МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА

Высокая радиочувствительность сперматогенного эпителия была отмечена еще в прошлом веке [1]. Непрерывное расширение применения ионизирующих излучений в различных областях науки и техники, сельского хозяйства и медицины повышает частоту мутирования в облученных клетках. Радиационные эффекты в зародышевых клетках ведут к образованию генетически ненормальных гамет, вследствие чего может произойти гибель зиготы или эмбриона на разных стадиях развития или рождение особей с наследственными аномалиями. Мутагенный эффект в половых клетках мало доступен для химической защиты. Известные высокой эффективностью в защите организма или отдельных жизненно важных тканей протекторы оказались менее действенными на половые железы. Слабое влияние радиопротекторов на герминативную ткань обусловлено ограниченным проникновением большинства протекторов в семенник, а тем более в клетки. Это заставляет искать пути к повышению проницаемости соответствующих барьеров для создания в герминативной ткани действенной концентрации испытываемого вещества.

Особый интерес проявляется к препарату диметилсульфоксиду (ДМСО). Описан его выраженный общий радиозащитный эффект [2]. Этот препарат способен в течение 2 *ч* накапливаться в больших количествах в семенниках и оставаться там довольно продолжительное время (до 7 *ч*). Интересно было изучить радиозащитный эффект ДМСО, введенного в разное время до облучения на сперматогенный эпителий.

Материал и методика. Мышей-самцов линии BALB 3-месячного возраста разделили на шесть групп: 1) облученные, 2) с предварительной внутрибрюшинной инъекцией ДМСО (4,5 *г/кг*) за 20 *мин*, 3) то же, за 2 *ч*, 4) то же, за 1 *ч* 45 *мин*; 5) необлученные, получившие инъекцию ДМСО, 6) интактные. Облучение проводили тотально, однократно на установке ГУТ-Со-1200. Доза облучения 610 *р*, или $ЛД_{65/30}$. Мышей забивали в течение 32 суток (шесть сроков) и прослеживали за изменениями клеточного состава в семеннике. Подсчет отдельных типов сперматогенных клеток проводили в суспензии гомогенизи-



Изменение количества сперматогоний (*а*), сперматоцитов (*б*), сперматид (*в*), сперматозоидов (*г*) в семеннике.

1 — после облучения; *2—4* — после облучения и предварительного введения ДМСО: за 20 *мин* (*2*), за 2 *ч* (*3*), за 1 *ч* 45 *мин* (*4*); *5* — необлученные получившие инъекцию ДМСО, *6* — интактные.

рованного семенника [3]. Этот метод позволяет сократить время анализа и рассчитать абсолютное количество клеток во всем семеннике.

Результаты и обсуждение. При использованной дозе уже к концу первых суток наблюдали падение числа сперматогоний, а к 8-м суткам их оставалось лишь 500 тыс. против 7,5 млн.

Число сперматоцитов падало к 16-м суткам, минимум приходился на 24-е, сперматиды почти полностью исчезали на 24-е, а сперматозоиды на 32-е сутки (см. рисунок). У предварительно защищенных (2—4 группы) мышей на 8-е сутки число сперматогоний достоверно выше (1,2; 1,9; 1,6 млн. клеток соответственно), чем у облученного контроля (0,5 млн.). Защита сперматогоний, естественно, должна была сказаться на численности сперматоцитов, а далее и сперматид. Этого, однако, мы не наблюдали.

Таким образом, несмотря на высокую концентрацию ДМСО в герминативной ткани, мы не получили действительного защитного эффекта. Механизм радиозащитного эффекта ДМСО отличается от действия многих известных протекторов. Он не связан ни с гипоксией тканей, ни с повышением содержания в них SH-групп, что свойственно многим радиопротекторам [4]. ДМСО вызывает одновременное снижение потребления кислорода организмом и уменьшение гликолиза в тканях. Угнетение обмена может снижать интенсивность клеточного деления.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Р. Тарханов. Изв. С.-Петербург. биол. лаборат., 1896, 1, 3, 47.
2. M. Ashwood-Smith. Intern. J. Rad., 1961, 3, 101.
3. В. П. Мамина, Д. И. Семенов. Цитология, 1976, 18, 7, 913.
4. С. П. Гроздов, Г. И. Безин, И. Н. Кендыш, И. Ю. Кирьянов, В. В. Васильевская. Радиобиология, 1971, 4, 522.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Л. Н. РАСИНА, Д. И. СЕМЕНОВ, И. П. ТРЕГУБЕНКО

К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ НЕКОТОРЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОБЛУЧЕННЫХ И ЗАЩИЩЕННЫХ МЕРКАМИНОМ МЫШЕЙ

Известно [1], что облучение вызывает сокращение численности клеточной популяции эпителия тонкого кишечника. Изменяется также длина крипт и ворсинок [2, 3], однако не всегда пропорционально числу клеток. Сопоставление клеточности с периметром крипт и ворсинок дает представление о размерах клеток и может служить в какой-то мере характеристикой функционального состояния тонкого кишечника.

Материал и методика. В опытах использовали 3-месячных мышей самцов линии BALB, весом 20—25 *г*. Облучение проводили однократно тотально на установке ГУТ-СО-400 дозой 610 *р* гамма-лучей ($СД_{65/30}$). По 5—10 мышей декапитировали через 30, 60 *мин*, 3, 6, 12 *ч*, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 62, 90 и 120 суток. Участок 12-перстной кишки длиной около 1,5 *см* фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, продольные парафиновые срезы толщиной 6—7 *мкм* окрашивали гематоксилин-эозином. В 10 криптах и 10 ворсинках подсчитывали число эпителиальных клеток, с помощью рисовального аппарата и курвиметра измеряли периметр крипт и ворсинок: а) контрольных, б) получавших внутрибрюшинно меркамин по 150 *мг* на 1 *кг* веса, в) облученных, г) защищенных меркамином за 20 *мин* до облучения. Значения длины крипты или ворсинки в данной временной точке делили на число клеток и получали средний диаметр клетки. Результаты обработаны статистически по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В ранние сроки опыта у облученных животных число клеток в криптах снижалось незначительно (рис. 1), но к 12-му часу — уже до 78%, к первым-вторым суткам, максимально до 68%, к 3-м суткам достигало нормы, а к 4-м превосходило ее (148%), к 12-м суткам снова приближалось к норме, затем вплоть до 120 суток наблюдались колебания, отличающиеся от нормы.

Изменялись и размеры крипт (рис. 2), хотя не во все сроки пропорционально числу клеток. Так, в первые часы после облучения размеры крипт несколько увеличены (до 108%), а коли-

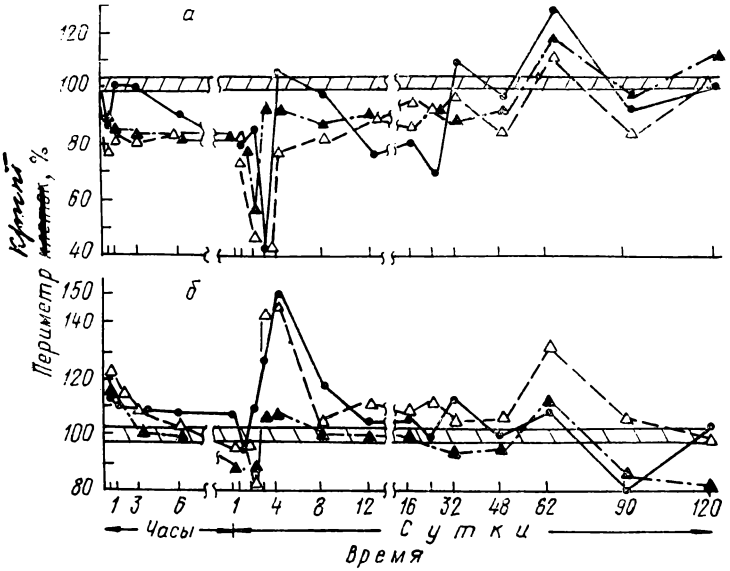


Рис. 1. Динамика изменений количества эпителиальных клеток.

а — ворсинка; *б* — крипта.
1 — облучение; *2* — облучение+меркамин; *3* — меркамин; *4* — контрольная группа.

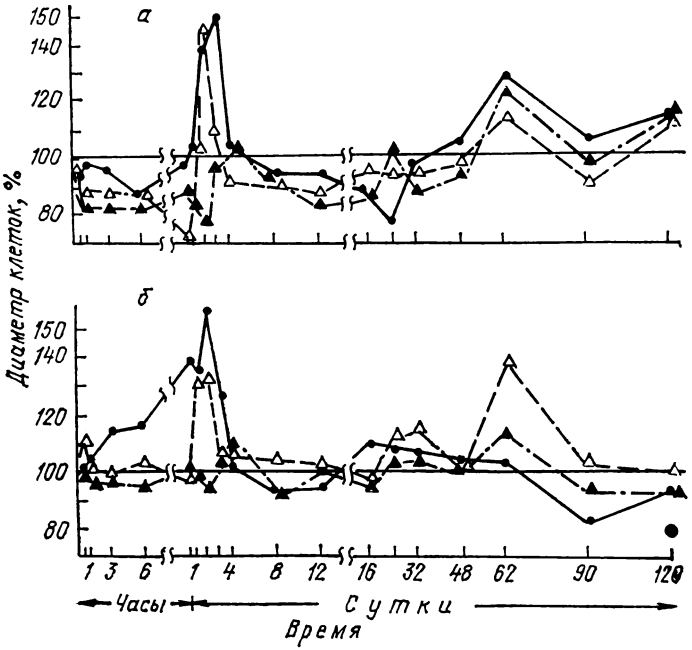


Рис. 2. Динамика изменений периметра крипт и ворсинок.
Обозначения те же, что на рис. 1.

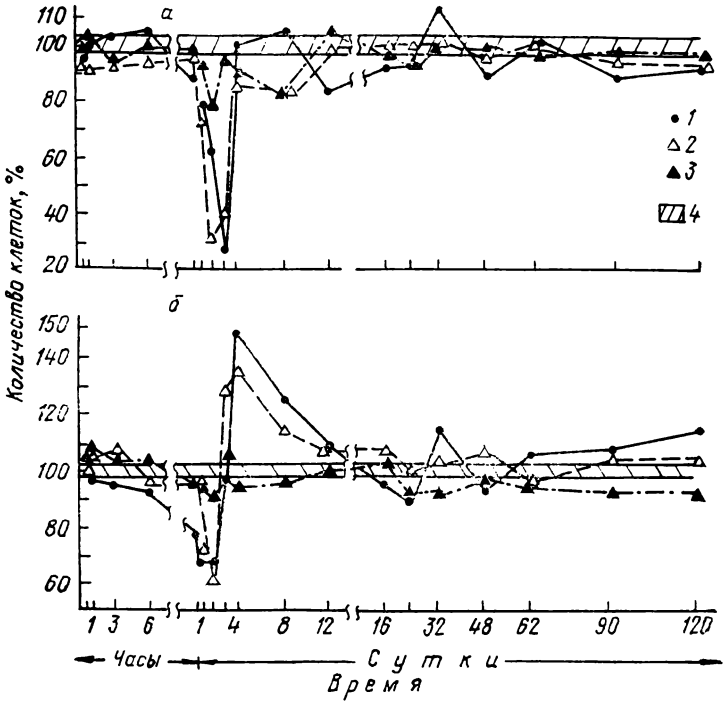


Рис. 3. Динамика изменений среднего диаметра клеток.
Обозначения те же, что на рис. 1.

чество клеток снижено (до 94%). К концу первых суток размеры крипт уменьшаются до 92%, а число клеток максимально падает (до 68%). Диаметр клеток возрастал примерно в 1,4 раза (рис. 3); это согласуется с данными о том, что к этому сроку в крипте появляются более крупные клетки [4]. Ко 2-м суткам размеры крипт несколько превосходят норму, а число клеток остается на том же минимальном уровне, что дает максимальный диаметр клеток (154%). К 3-м суткам размеры крипт возрастают до 125, а к 4 м до 150%, число же клеток начинает расти, достигая к четвертым суткам максимума (1480); при этом диаметр их уменьшается до уровня нормы.

Как и следовало ожидать [1, 5], число клеток на ворсинках облученных животных изменялось параллельно изменениям клеточности в крипте, но с некоторым запаздыванием и более выраженным минимумом. Так, минимум в крипте наблюдали на первые-вторые, а на ворсинке на 3-и сутки, когда в крипте число клеток уже достигало нормы; к 4-м суткам нормализовалась и клеточность ворсинки, но в дальнейшем, так же как и в крипте, колебалась до конца опыта. На ворсинке минимум клеточности составил 29% в отличие от 68% в крипте. Ворсинки укора-

чивались, а диаметр клеток возрастал примерно вдвое к 3-м суткам. Это согласуется с данными [5] о перемещении гигантских клеток из крипты на ворсинку. К 4-м суткам диаметр клеток на ворсинке нормализуется, но позднее колебания более выражены, чем в крипте, так же как и колебания длины ворсинок.

Меркамин у интактных животных снижал число клеток максимально ко 2-м суткам в крипте до 91%, на ворсинке до 78%; в последующие сроки отмечены незначительные колебания клеточности, более выраженные на ворсинке. Колебания диаметра клеток во все сроки более выражены на ворсинке. Соответственно с этим у защищенных меркамином перед облучением животных уменьшение числа клеток в криптах несколько больше, чем у незащищенных, но короче по продолжительности (с 12 *ч* по 2-е сутки, а к 3-м суткам клеточность уже превосходит норму, 129%; у незащищенных — с 6 часов по 2-е сутки, а к 3-м — достигают нормы). Превышение нормы в период восстановления и дальнейшие колебания менее выражены.

Размеры крипт, так же как у незащищенных, в ранние сроки незначительно увеличиваются, но ко 2-м суткам уменьшаются заметнее (до 83% против 92 у незащищенных). При меньшем количестве клеток средний диаметр их максимально возрастает до 132% (против 155 у незащищенных).

На ворсинках у защищенных мышей мы не наблюдали отставания от крипты в изменении числа эпителиальных клеток, видимо, вследствие того, что сам меркамин снижал число клеток на вторые сутки до 78%. В связи с этим падение клеточности и укорочение ворсинок более продолжительны. Диаметр клеток возрастает почти так же, как и у незащищенных, но на сутки раньше нормализуется.

Таким образом, меркамин не предотвращал сокращения численности клеточной популяции эпителия как в крипте, так и на ворсинке, но в процессе восстановления сдерживал колебания клеточности. Кроме того, он предотвращал резкое увеличение размеров клеток, особенно в пролиферативном отделе, и сокращал по сравнению с незащищенными время их пребывания в крипте и на ворсинке. Это можно расценивать как положительный эффект, поскольку гигантские клетки, образующиеся в кишечном эпителии после облучения, считаются неполноценными [4, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Б. Смирнов, И. М. Шапиро. Радиобиология, 1962, 2, 6, 897.
2. R. B. Williams, J. N. Toal, J. White, H. M. Carpenter. J. Nat. Cancer Inst., 1958, 21, 1, 17.
3. А. М. Кононенко, Б. И. Монастырская, Ю. Фольке. Цитология, 1974, 16, 6, 757.
4. Г. А. Лебедева. Вопросы радиобиологии. Томск, 1968, стр. 126.
5. В. Бонд, Т. Флиднер, Д. Аршамбо. Радиационная гибель млекопитающих. М., Атомиздат, 1971, стр. 98.
6. W. Finck. Radiobiol. Radiotherap., 1969, 10, 5, 637.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

А. И. МЕЗЕНЦЕВ, Э. Ю. МАСЛОВ, А. В. БУДЛЯНСКИЙ

К ВОПРОСУ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРЭБТРИ-ЭФФЕКТА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Эффективность лучевой терапии злокачественных опухолей предопределяется различными физическими и радиобиологическими факторами, главный из которых — степень радиопоражаемости самой опухоли. В свою очередь, на выраженность лучевых поражений влияют следующие механизмы: первичная повреждаемость, возможность реализации лучевого повреждения и способность к репарации [1].

Теоретической предпосылкой данной работы является общеизвестный феномен угнетения дыхания опухолевых клеток гликолизом, наблюдаемый при избыточной концентрации глюкозы в тканях (Крэбтри-эффект). Рядом исследований [2—6] установлено, что угнетение процесса дыхания в опухолях повышает внутриклеточное содержание свободного кислорода, благодаря чему возможно значительное увеличение радиопоражаемости опухоли вследствие так называемого «кислородного эффекта». В настоящем сообщении рассматривается возможность реализации избирательного усиления лучевого повреждения радиорезистентных опухолей путем применения локальной предлучевой гипергликемии, создаваемой искусственно в зоне опухоли.

Материал и методика. Под наблюдением находилось 52 больных с цитологически установленными инфильтративными и узловыми формами рака молочной железы II—III степени. В плане комбинированного лечения всем больным перед операцией производилось облучение пораженной молочной железы. Из них 32 больным облучение проводили в условиях локальной гипергликемии, создаваемой внутритканевой инфильтрацией тканей, которые окружают опухоль 5%-ным раствором глюкозы, вводимой капельно в течение 1—2 *ч*. Общее количество глюкозы определялось объемом железы и размерами опухолевого узла. Через 5—10 *мин* после вливания глюкозы производили локальное облучение на гамма-терапевтическом аппарате «Луч-1» разовой очаговой дозой 400 *рад* при мощности дозы излучения 70 *рад/мин*.

С целью выявления оптимальных сроков реализации лучевого повреждения опухоли, методику осуществляли в трех вариан-

тах. В I варианте (12 больных) облучение опухоли проводили ежедневно в течение пяти дней до суммарной дозы в опухоли 2000 *рад*. Оперативное удаление опухоли (радикальная мастэктомия) проводили через два-три дня после окончания облучения. Во II варианте (10 больных) локальное облучение опухоли проводили также за пять сеансов, но с интервалами через 48 *ч* до суммарной очаговой дозы 2000 *рад* с последующей через два-три дня радикальной мастэктомией. В III варианте (10 больных) методика облучения аналогична варианту II, но оперативное удаление опухоли производили лишь через 30—40 дней после облучения.

В качестве контрольной группы взято 20 больных, получавших предоперационное облучение опухоли по общепринятой методике в дозе 3000 *рад* (пять сеансов по 600 *рад* ежедневно) без введения глюкозы. Препараты оперативно удаленных опухолей подвергались макроскопическому и гистологическому исследованию. В процессе лучевого лечения всем больным проводилось динамическое физикальное обследование.

Результаты исследований. Из 32 больных, получавших предоперационное облучение в условиях локальной гипергликемии, в 20 случаях (II и III варианты) непосредственно после окончания облучения отмечено уменьшение опухолевой инфильтрации и ракового узла. Макроскопическое исследование удаленных опухолей в этих группах больных выявило множественные некрозы и кровоизлияния в опухолевой ткани. У 12 больных, получавших облучение ежедневно (I вариант), при физикальном и макроскопическом исследованиях заметных изменений в опухоли не выявлено. При гистологическом исследовании опухолей больных, получавших облучение по II и III вариантам, обнаружены резкие изменения структуры опухоли в виде явлений гиалиноза и некроза. На месте некротизированных опухолевых клеток отмечались пустоты. Клеточная структура опухоли с выраженной катаплазией раковых клеток сохранялась лишь по периферии опухолевого узла. Указанные изменения были наиболее отчетливо выражены в опухолях, удаленных через 30—40 дней после облучения, и слабо выражены при ежедневном ритме облучения.

Лучевая реакция в нормальных тканях молочной железы во всех 32 случаях облучения с гипергликемией отсутствовала. В контрольной группе лучевой патоморфоз в опухоли отмечен в единичных случаях и выражен незначительно. Послеоперационный период у всех 52 больных протекал без осложнений, заживление операционной раны первичным натяжением.

Заключение. Результаты предоперационного гамма-облучения 32 больных раком молочной железы в условиях локальной гипергликемии свидетельствует об избирательном усилении радиопоражаемости опухоли, что может быть объяснено явлением Крэбтри-эффекта. Установлено, что фракционное облуче-

ние опухоли, проводимое в пять сеансов с интервалами по 48 *ч* в дозе до 2000 *рад* с предварительным внутритканевым введением 5% раствора глюкозы более эффективно, чем аналогичное, или даже большее облучение, проводимое при обычных условиях.

Использование глюкозы, как фактора избирательно усиливающего радиопоражаемость опухоли требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Данная методика может быть использована при комбинированном лечении радиорезистентных форм злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон, Г. С. Календо, Ю. И. Рампан. Биологические основы лучевой терапии опухолей. М., «Медицина», 1976.
2. В. И. Агол, О. А. Медведкина. Биохимия, 1964, **29**, 2, 338.
3. С. Д. Кузьмин. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1969, стр. 69.
4. В. С. Шапот. Биохимические аспекты опухолевого роста. М., «Медицина», 1975, стр. 42.
5. L. H. Gray. Nature, 1958, **182**, 952.
6. I. Watras. Radiobiol. Radiother., 1975, **16**, 5, 581.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

А. И. МЕЗЕНЦЕВ, Э. Ю. МАСЛОВ, В. И. ОСИПОВА

ВКЛЮЧЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ-C^{14} В ПЕРЕВИВНЫЕ ОПУХОЛИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

Вопросу использования глюкозы как фактора, способного вызывать противоопухолевый эффект или усиливать чувствительность злокачественных опухолей к действию ионизирующих излучений уделяется большое внимание [1—4]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кинетики глюкозы в опухоли и нормальных тканях при разных способах введения.

В настоящей работе изучалась динамика накопления глюкозы-C^{14} в перевивных опухолях животных при внутрибрюшинном и внутритканевом введении. Опыты проводились на 60 белых беспородных мышах весом 20—25 *г* с перевитыми на левое бедро солидными опухолями — саркома-37 (30 шт) и саркома 180 (30 шт). Перевивку опухолей производили методом подкожной трансплантации гомогенизата опухолевой массы в физиологическом растворе. Через 8—10 суток после перевивки, когда опухоли достигали в диаметре 10—15 *мм* животным вводили по 10 *мккюри* на одну мышь раствор глюкозы-C^{14} в объеме 0,1 *мл*.

Первой группе животных препарат вводили внутрибрюшинно; второй — подкожно в ткани, окружающие опухоль. В каждую группу было взято по 15 животных с саркомой-37 и 15 с саркомой-180. Через 2, 4, 6, 24 и 48 *ч* после введения глюкозы животных забивали декапитацией. Сырые навески опухолей и мышечной ткани подвергали радиометрии на сцинтилляционном счетчике типа ССЖС. Содержание препарата оценивали по показателю удельной активности, выраженной в микрокюри на 1 *г*.

Результаты радиометрических исследований показали выраженную зависимость распределения глюкозы-C^{14} от способа введения. Максимальная концентрация препарата в обеих типах опухолей наблюдалась через 6 *ч* после введения. Установлено, что при внутритканевом введении глюкозы удельная активность ее в опухолях была в 4—5 раз выше, чем при внутрибрюшинном. В то же время удельная активность мышечной ткани окружающей опухоли независимо от способа введения препарата была в 5—10 раз ниже, чем в опухоли.

Полученные данные подтверждают общеизвестный факт повышенного потребления глюкозы опухолевыми клетками. Разви-

вающаяся вокруг опухоли зона гипогликемии даже при насыщении тканей глюкозой, вводимой непосредственно в пораженный опухолью участок, свидетельствует о необходимости локального применения глюкозы для подавления роста опухолей или для усиления ее радиопоражаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Александров, С. З. Фрадкин. Гипертермия — перекисление в комплексном лечении злокачественных новообразований. Научн. обзор. М., 1976.
2. С. Б. Таги-Заде. Вопр. онкологии, 1971, 11, 75.
3. M. von Ardenne, P. G. Reitnauer. Arch. Geschwulstforsch., 1971, 38, 3-4, 264.
4. I. Watras, M. Widel. Radiobiol. Radiother., 1972, 13, 212.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

С. М. ПУЧКОВА, В. С. КОРЫТНЫЙ

НАКОПЛЕНИЕ И КИНЕТИКА ФИКСАЦИИ МЕЗО-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЭТИОПОРФИРИНА-I В РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ

Наличие у природных и синтетических производных порфирина способности модифицировать реакцию на облучение как простейших, так и высших организмов определяет необходимость проведения исследований по изучению параметров обмена при введении этих веществ в организм [1—3]. Представляется целесообразным изучить место и скорость преимущественной задержки экзогенных порфиринов при различных дозах и путях поступления их в организм.

Опыты по изучению некоторых закономерностей поведения в организме *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I проведены на мышах-самцах линии C57Bl/6 весом 20—22 *г*. Количественное определение порфирина проводили спектрометрически в солянокислых экстрактах органов. Согласно результатам исследований, препарат обладает сродством к тканям кроветворной системы. По способности концентрировать это соединение изученные органы образуют следующий ряд в порядке убывания: селезенка, печень, легкие, сердце, почки. (Накопление препарата в костном мозге близко к содержанию препарата в тканях селезенки и печени, но из-за методических трудностей количественное измерение препарата в этом органе не производили). Максимально фиксируемые количества вещества соответственно составили: 17; 3,0; 0,75; 0,35; 0,3 *мг/г*.

Данные о динамике накопления изучаемого соединения в органах свидетельствуют о различной скорости включения его в исследуемые ткани. Отметим следующую закономерность: положение максимума накопления препарата во времени зависит от предельных количеств, фиксируемых органами; насыщение происходит тем позже, чем больше концентрирующая способность ткани: в сердце максимальное накопление наступает через 1, в почках и легких — через 3, селезенке — через 24 *ч* после введения.

Поступление препарата в ткани резко различается в зависимости от способов его введения. Так, при внутрибрюшинном введении накопление *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина I

почти на два порядка выше, чем при пероральном поступлении равных количеств вещества. Степень задержки препарата в органах практически линейно зависит от дозы вещества в интервале 10—250 *мг/кг*. Угол наклона функции «накопление — доза препарата» значительно больше для внутрибрюшинного способа введения.

Изучение кинетики экстракции *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I из органов в зависимости от времени пребывания вещества в организме показало наличие, по крайней мере, двух кинетических компонент: медленной (с постоянной времени 20—30 *ч*) и быстрой (с постоянной времени 4—8 *ч*). Вклад каждой из компонент соответствует уровню накопления. Преобладание медленной компоненты характерно для малых концентраций вещества в тканях, т. е. для ранних и поздних сроков после введения препарата. Присутствие быстрой компоненты характерно для сроков, соответствующих максимальному накоплению. Возможно, что наличие двух описанных кинетических составляющих связано с обнаруженным при ультрафиолетовой микроскопии срезов органов диффузным и гранулярным характером микрораспределения вещества в ткани.

Предпринятое в работе исследование спектров поглощения экстрактов тканей показало отсутствие частичного смещения основного максимума поглощения порфиринов в полосе Соре. Этот факт позволяет исключить грубые изменения химической структуры при фиксации *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I в органах.

Выводы

1. Исследованы накопление и кинетика связывания *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I в печени, селезенке, костном мозге, легких, миокарде и почках мышей.

2. Препарат накапливается в тканях печени и селезенки, обладая, по-видимому, преимущественным сродством к тканям кроветворной системы.

3. Особенности кинетики и данные ультрафиолетовой микроскопии указывают на существование в тканях двух различных физико-химических форм препарата.

4. Время, необходимое для достижения максимумов накопления вещества в различных органах, обратно пропорционально абсолютным значениям концентрации препарата в тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Кубатиев. Порфирины, витамин B_{12} и рак. Тула, 1973.
2. Е. И. Ярлыкова. Некоторые особенности порфиринового обмена при нарушении эритропоэза. Труды ЦИУВ, 1966, **99**, 85.
3. В. Я. Быковский, Н. И. Зайцева, В. Н. Букин. Успехи биол. хим., 1969, **10**, 199.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

С. М. ПУЧКОВА, В. Г. ЯКОВЛЕВ

К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЗАЩИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ТИАЗОЛИДИНА

Среди исследованных нами производных тиазолидина выявлены соединения, обладающие достаточно высоким радиозащитным действием [1]. Фактор уменьшения дозы (ФУД) по выживаемости при облучении мышей в дозе, составляющей $ЛД_{84/30}$ для соединения 2,2,5-триметилтиазолидина (ТК-9) равен 1,29; для этилового эфира 2,2-диметилтиазолидин-4-карбоновой кислоты хлоргидрата (ТК-10) — 1,46. Это послужило основанием расширить комплекс радиотоксикологических исследований для уточнения оптимальных условий применения названных соединений: выбора времени введения препарата и его дозы.

Материал и методы исследования. Работа проведена на 450 мышах-самках линии C57B1/6 средним весом 20—22 *г*. Животных облучали на гамма-установке с цезиевым источником в дозе 1000 *р* ($ЛД_{100/7}$), мощность дозы 100 *р/мин*. Поставлено две серии опытов. В первой исследовали радиозащитное действие различных доз препарата для определения оптимальной радиозащитной дозы. Препараты вводили животным внутрибрюшинно за 15 *мин* до облучения в дозах: 1/8, 1/4, 1/3, 2/5, 1/2 $СД_{16}$. Во второй серии изучали оптимальное время введения препаратов, которые вводили за 2, 15, 30, 60 и 180 *мин* до облучения в дозе 1/2 $СД_{16}$. Эффективность оценивали по 30-дневной выживаемости мышей.

Результаты и обсуждение. Зависимость радиозащитного эффекта от дозы препарата представлена в табл. 1. Так, увеличение дозы до 1/2 $СД_{16}$ обеспечивает защиту 80—90% мышей, при дозе 1/3 $СД_{16}$ и 2/5 $СД_{16}$ выживает 30—40%, а дозы, меньшие 1/3 $СД_{16}$, эффекта не дали. Доза препарата, дающая 50%-ную защиту ($ЕД_{50}$), для препарата ТК-9 составляет[1] 415 (350—450), для препарата ТК-10 — 610 *мг/кг* (521—739). Соответственно терапевтический индекс для исследуемых препаратов около 3,0.

Радиозащитный эффект зависит от времени введения препарата (табл. 2). Доза препарата составляет 1/2 $СД_{16}$ (опти-

[1] В скобках — пределы колебаний.

Таблица 1

Выживаемость мышей при использовании различных доз препаратов ТК-9 и ТК-10 (доза облучения 1000 *р*)

$СД_{16}$	ТК-9	ТК-10	Выживаемость, %	
	мг/кг		ТК-9 (n_1)	ТК-10 (n_2)
1/8	125	203	0	7,0±5,0
1/4	250	106	10,0±7,0	17,0±7,0
1/3	333	540	30,0±11,0	20,0±7,0
2/5	400	—	40,0±11,0	—
1/2	500	813	90,0±9,0	90,0±6,0
Контроль			0	0

Примечание. Количество животных в каждом опыте: 20 (n_1), 30 (n_2), 100 (в контроле).

мальная радиозащитная). При анализе времени действия препарата обращает на себя внимание не только продолжительность, но и время наступления эффекта. Так, препарат ТК-10 наиболее эффективен при введении за 15—30 *мин* до облучения. Действие его сохраняется и при введении за 1 *ч* до облучения, однако эффект снижается в 1,5—2 раза.

Временной интервал действия препарата ТК-9 несколько шире, чем препарата ТК-10 (от 2 *мин* до 3 *ч*). Выживаемость животных при введении препарата ТК-9 в течение 1 *ч* 90%, а при введении за 3 *ч* 40%. Различен эффект действия соединений ТК-9 и ТК-10 при введении их за 2 *мин* до облучения. Если эффект защиты для препарата ТК-9 составляет 100%, то для препарата ТК-10 — всего 10% (см. табл. 1). Таким образом, оптимальное время для препарата ТК-10 15—30 *мин*, для ТК-9 в течение 60 *мин* до облучения.

Различия в проявлении радиозащитных свойств у исследуемых соединений, возможно, связаны с особенностями их гидролитического расщепления в организме, поскольку противолуче-

Таблица 2

Радиозащитные свойства препаратов ТК-9 и ТК-10 в зависимости от времени введения до облучения (доза препарата 1/2 $СД_{16}$, доза облучения 1000 *р*)

Время введения, *мин*	Выживаемость, %	
	ТК-9	ТК-10
2	100,0	10,0±10
15	80,0±13,0	90,0±5
30	100,0±10,0	75±10
60	90,0±10,0	45,0±11
180	40,0±16,0	5,0±5

вая активность производных тиазолидина во многом зависит от продуктов их гидролиза, а стабильность соединений определяется pH и ионным составом среды, характером заместителей. Вероятно, стабильность препаратов ТК-9 и ТК-10 во внутренних средах организма различна, а это определяет временной интервал их действия.

Аналогичные данные получены при изучении противолучевых свойств у производных изотиурония, которые также, как и производные тиазолидина, подвергаются в организме гидролизу [2].

По времени действия препараты ТК-9 и ТК-10 близки к меркамину, поскольку они эффективны при введении непосредственно перед облучением и, следовательно, гипотеза о тиазолидинах как потенциальных аминотиолах [3] находит подтверждение в результатах настоящей работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. М. Пучкова, В. Г. Яковлев, А. М. Орлов, М. Л. Смолин. Статья в наст. сборнике, стр. 63.
2. В. С. Шишков, В. М. Федосеев. Мед. радиология, 1961, 7, 25.
3. В. Г. Яковлев. Там же, 1965, 6, 47.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

С. М. ПУЧКОВА, В. Г. ЯКОВЛЕВ, А. М. ОРЛОВ, М. Д. СМОЛИН

ТОКСИЧЕСКИЕ И РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА

Среди соединений, исследованных в качестве протекторов, обширную группу составляют тиазолидины и их производные. Наиболее эффективен из производных тиазолидина 2-амино-δ-тиазолин-соединение, которое образуется АЭТ в слабокислой среде [1]. Замена аминогруппы на меркаптогруппу, метильный или этильный радикал делает соединение неактивным [2]. Высоким протекторным действием обладают 2,2-диаметилтиазолидин — его фактор уменьшения дозы (ФУД) равен 1,4 — и 2-циклопентаметилентиазолидин — ФУД 1,3 [3]. Незамещенный тиазолидин менее активен (ФУД 1,5). Таким образом, введение в молекулу тиазолидина различных заместителей открывает широкие перспективы для синтеза новых его производных и поиска наиболее эффективных из них.

В настоящей работе изучены токсические и радиозащитные свойства восьми вновь синтезированных производных тиазолидина. Опыты проведены на 500 мышах линии C57Bl/6 весом 19—22 *г*. Токсичность соединений определяли по общепринятой методике. Радиозащитные свойства препаратов изучали при введении их в дозах 1/2 $СД_{16}$. Водные растворы препаратов в объеме 0,2 *мл* вводили внутрибрюшинно за 15 *мин* до облучения. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду.

Мышей опытной и контрольной групп (по 10 в каждой) облучали одномоментно на гамма-установке с цезиевым источником в диапазоне доз 650—1000 *р*. Мощность дозы 100 *р/мин*. О радиозащитном эффекте соединений судили на основании 30-дневной выживаемости мышей и средней продолжительности жизни (СПЖ) павших животных. Для всех соединений рассчитана величина ФУД. Оценку результатов проводили методом пробит-анализа в модификации Митчфилда и Уилкоксона [4].

Результаты и обсуждение

Введение всех изученных производных тиазолидина дает однотипную картину отравления: резкое снижение общего тонуса организма и двигательной активности при сохранении реакции

Таблица 1

Острая токсичность производных тиазолидина

Индекс препарата	Соединение	Токсичность, *мк/кг*		
		$СД_{16}$	$СД_{50}$	$СД_{84}$
ТК-1	Метиловый эфир 2,2-диметил-*L*-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, хлоргидрат	1550	1700 (1620—1819)	1900
ТК-2	Метиловый эфир 2-метил-2-этил-*L*-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, хлоргидрат	1216	1258 (1203—1314)	1305
ТК-3	Этиловый эфир 2-метил-2-этил-*L*-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, хлоргидрат	960	1300 (1100—1520)	1750
ТК-4	2-Метил-2-этил-тиазолидин, хлоргидрат	730	845 (775—921)	970
ТК-7	Хлоргидрат метилового эфира 2-метил-2-карбоэтоксиметил-тиазолидин-4-карбоновой кислоты	780	950 (810—1100)	1150
ТК-9	2,2,5-триметил-тиазолидин, хлоргидрат	1100	1150 (975—1357)	1300
ТК-10	Этиловый эфир 2,2-диметил-тиазолидин-4-карбоновой кислоты, хлоргидрат	1625	1750 (1635—1864)	1900
ТК-14	Диэтиловый эфир 2-метилтиазолидин-2,4-дикарбоновой кислоты, хлоргидрат	400	520 (437—618)	690

Примечание. В скобках — пределы варьирования

Таблица 2

Выживаемость к 30 суткам и СПЖ павших животных при облучении мышей в дозе 1000 *р*

Индекс препарата	ФУД $ЛД5_{50/30}$	Выживаемость, %	СПЖ, дни
ТК-1	1,0	50±17	11,8
ТК-2	1,0	20±13	9,4
ТК-3	1,0	50±17	12,0
ТК-4	1,1	70±15	13,0
ТК-7	1,0	20±13	9,8
ТК-9	1,2	90±10	11,3
ТК-10	1,3	90±10	13,0
ТК-14	1,0	0	11,6
Контроль	—	0	7,4

на болевые и тактильные раздражители; смерть наступает в течение первых — третьих суток на фоне полной адинамии животного.

Данные, полученные при изучении токсичности (табл. 1), свидетельствуют о том, что все исследуемые соединения в основном малотоксичные вещества; доза $СД_{50}$ для большинства из них находится в пределах 840—1700 *мг/кг*.

Результаты опытов по изучению радиозащитных свойств препаратов представлены в табл. 2. Разница в эффективности исследуемых соединений наглядно проявляется при сопоставлении процента выживших контрольных и защищенных животных при облучении в дозе 1000 *р*. Наиболее эффективные препараты (ТК-9, ТК-10) повысили выживаемость мышей до 90% при абсолютной гибели животных в контроле.

Изучение динамики гибели животных свидетельствует о том, что введение эффективных соединений группы ТК снижало смертность в период желудочно-кишечного синдрома, что значительно удлиняло СПЖ опытных мышей (см. табл. 2). Сопоставление химической структуры, токсических и радиозащитных свойств препаратов показывает, что препарат ТК-10, обладающий наименьшей токсичностью ($СД_{50}$ — 1750 *мг/кг*), дает самый высокий защитный эффект (ФУД при дозе, соответствующей $ЛД_{50}$ 1,3). Повышает выживаемость до 50% и препарат ТК-1, токсичность его также невысока (1700 *мг/кг*). Химически названные соединения близки. Это эфиры 2,2-диметилтиазолидина 4 — карбоновой кислоты: ТК-1 — метиловый; ТК-10 — этиловый. Замещение одного метильного радикала во втором положении на этильный радикал (ТК-2) резко снижает защитные свойства вещества. Метиловый эфир 2-метил-2-этил-L-тиазолидина-4-карбоновой кислоты, хлоргидрат (ТК 2) при $ЛД_{50}$ имеют ФУД, равную 1,0.

Относительно высокоэффективным оказался препарат ТК-9, в котором сохранены оба метильных радикала во втором положении и дополнительно введена еще одна метильная группа в пятом положении.

Радиозащитные свойства этого препарата подтвердились и в опытах на крысах, где при абсолютной гибели в контроле в защищенной группе выжило 60% животных.

Таким образом, на основании результатов, полученных при испытании радиозащитных свойств производных тиазолидина, наиболее перспективными признаны препараты ТК-9 и ТК-10. Представляет интерес поиск оптимальных условий их применения, а также изучение широты терапевтического действия при различных способах введения.

Выводы

1. На мышах линии C57Bl/6 изучены токсические и радиозащитные свойства восьми производных тиазолидина.

2. Исследуемые соединения сравнительно малотоксичны ($СД_{50}$ составляет 845—1700 *мг/кг*). Исключение составляет препарат ТК-14, для которого $СД_{50}$ равно 520 *мг/кг*.

3. Выявлены соединения, обладающие высоким радиозащитным действием (ТК-9 и ТК-10); при дозе облучения $ЛД_{50/30}$ фактор уменьшения дозы для них равен соответственно 1,2 и 1,3.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Khym, K. Shapka, J. Dohirty. J. Amer. Chen. Soc., 1957, **79**, 56, 63.
2. В. М. Федосеев. О механизмах природной и модифицированной радиочувствительности. М., Изд-во МГУ, 1973, стр. 66.
3. Ю. Б. Кудряшов. Вестн. МГУ, серия биол., 1970, № 2, стр. 51.
4. М. Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., «Медгиз», 1963.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Р. М. МАЛКИНА, В. Г. ЯКОВЛЕВ, А. М. ОРЛОВ, М. Д. СМОЛИН

ТОКСИЧЕСКИЕ И РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА

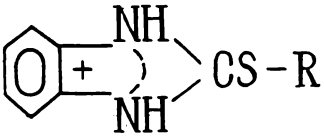
Производные тиобензимидазола — биологически активные компоненты животных и растений; среди них гистидин, продукт его декарбоксилирования — гистамин, карнозин, пилокарпин. Некоторые из названных соединений вызывают сильное падение кровяного давления, замедление кровотока и как следствие — гипоксию и, вероятно, могут быть использованы в качестве радиопротекторов, действующих по гипоксическому типу [1—4]. Нами изучены токсические и радиозащитные свойства ряда не изучавшихся ранее аминоалкильных производных тиобензимидазола.

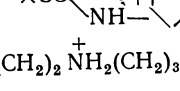
Материал и методика. Исследования проведены на 340 трехмесячных самках мышей линии C57Bl/6 весом 18—20 *г*. Для определения острой токсичности препараты вводили внутрибрюшинно в виде водного раствора в объеме 0,2 *мл*. Определяли $ЛД_{16}$, $ЛД_{50}$ и $ЛД_{84}$ для каждого препарата. Обработку данных производили по методу Литчфильда и Уилкоксона [5]. Для определения радиозащитных свойств препараты вводили за 15 *мин* до облучения в дозе, равной 1/2 и 1/8 $ЛД_{16}$. Облучение в дозе 900 *р* ($ЛД_{95/30}$) либо в диапазоне 700—900 *р* производили на γ-установке, разработанной в Институте биофизики Министерства здравоохранения СССР с мощностью дозы 96 *р/мин*. Каждый из препаратов испытывали от трех до пяти раз. При каждом исследовании в опыте облучали одномоментно по 10 опытных и контрольных мышей. Об эффекте препарата судили по 30-дневной выживаемости мышей, результаты сопоставляли со стандартным препаратом АЭТ.

Результаты и обсуждение. Данные о токсичности препаратов представлены в табл. 1. Токсичность изученных соединений возрастает с удлинением цепи и увеличением количества групп CH_2 в аминоалкильном радикале при введении в него гидроксильной группы, а также с переходом аминной группы из первичной в третичную. Отравление животных при введении препаратов в дозе, вызывающей 50%-ную гибель, характеризуется резким возбуждением непосредственно после введения, через

Таблица 1

Химическое строение и токсичность аминоалкильных производных тиобензимидазолия



Шифр препарата	Вещество	R	Токсичность веществ ($СД_{50}$), *мг/кг*
ИТ-1	*S*-(β-Аминоэтил)-2-тиобензимидазолий, дибромид	$CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3\cdot 2Br^-$	575 (500—650)
ИТ-2	*S*-(γ-Аминопропил)-2-тиобензимидазолий, дибромид	$CH_2CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3 2Br^-$	500 (461—542)
ИТ-3	Смесь (1:1), *S*-(β-аминоизопропил)-2-тиобензимидазолий, дихлорида, и *S*-(β-аминопропил)-2-тиобензимидазолий, дихлорида	$CH(CH_3)-CH_2\overset{+}{N}H_3\cdot 2Cl^- + CH_2CH(CH_3)-\overset{+}{N}H_3\cdot 2Cl^-$ (1:1)	360 (330—392)
ИТ-4	*S*-(β-Окси-γ-аминопропил)-2-тиобензимидазолий, дихлорид	$CH_2CH(OH)CH_2\overset{+}{N}H_3\cdot 2Cl^-$	300 (210—429)
ИТ-6	*S*-(β-Диметиламиноэтил)-2-тиобензимидазолий, дибромид	$CH_2CH_2\overset{+}{N}H(CH_3)_2\cdot 2Br^-$	235 (160—340)
ИТ-7	*S*—(β-Диэтиламиноэтил)-2-тиобензимидазолий, дибромид	$CH_2CH_2\overset{+}{N}H(C_2H_5)_2\cdot 2Br^-$	102 (94—110)
ИТ-11	Du (NN-Фениленформамидинтио)этиламин, трихлорид	$(CH_2)_2\overset{+}{N}H_2(CH_2)_2\times$  $\cdot 3Cl^-$	170 (146—197)
ИТ-15	*S*-[2′-(γ-Аминопропиламино)-этил]-2-тиобензимидазолий, тribромид	$(CH_2)_2\overset{+}{N}H_2(CH_2)_3\overset{+}{N}H_3\cdot 3Br^-$	175 (154—197)

Примечание. В скобках — пределы варьирования.

Таблица 2

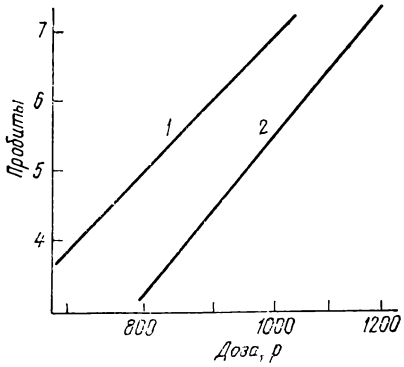
Влияние препаратов на радиационную гибель животных (доза облучения 900 *р*)

Препарат	$ЛД_{16}$, *мг/кг*	Выживаемость на 30-е сутки при дозе, %		СПЖ при дозе	
		1/2 $ЛД_{16}$	1/8 $ЛД_{16}$	1/2 $ЛД_{16}$	1/8 $ЛД_{16}$
ИТ-1	480	46±7,7*	12,5±5,7	8,5±1,3	7,6±0,6
ИТ-2	446	33,3±8,6*	16,6±6,7	8,9±1,5	7,2±1,1
ИТ-3	315	33,3±8,6*	27,6±8,1	9,0±0,7	10,1±1,5
ИТ-4	160	10,0±5,5	3,3±3,7	9,6±0,8	8,1±0,7
ИТ-6	127	23,3±7,7*	3,3±3,2	10,4±1,2	8,3±0,6
ИТ-7	93	23,7±7,7*	13,3±6,2	8,8±0,9	5,7±0,5
ИТ-11	70,5	10±10	—	8,1±0,9	—
ИТ-15	145	30±11	—	12,2±2	—
ИТ-16	56	30±15	—	9,8	—
АЭТ	300	65,0±10,6	30±10,2	6,1±2	10,7±2
Контроль	—	6±3	—	7,2±0,7	—

* Различия с контролем достоверны ($P < 0,05$).

15—20 *мин*, после которого наступает адинамия, ослабление реакции на болевые и тактильные раздражители. В таком состоянии животные находятся до гибели, наступающей через 20—24 *ч* после введения препарата.

Исключение составляет ИТ-15, при введении которого смерть наступает мгновенно. Препарат ИТ-16 является производным изотиурония, поэтому и токсические свойства, и картина отравления этим соединением отличаются от предыдущих (препарат токсичен: $ЛД_{50}$ составляет 85 *мг/кг*). Отравление характеризует-



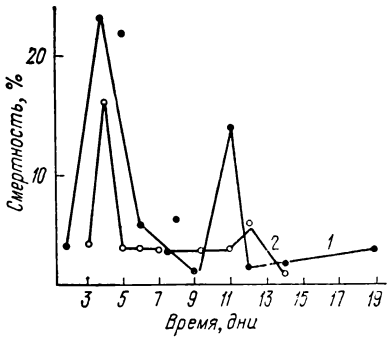


Рис. 1. Зависимость доза-эффект, характеризующая смертность защищенных (ИТ-1) и незащищенных мышей.
1 — контроль; *2* — опыт.

Рис. 2. Пики гибели контрольных и защищенных (ИТ-1) животных.
1 — облученный контроль, 900 *р*; *2* — ИТ-1+900 *р*.

ся сильным судорожным действием, нарастающим к моменту гибели — через 24 *ч* после введения препарата.

Радиозащитный эффект. Данные о 30-дневной выживаемости животных представлены в табл. 2. Видно, что препараты ИТ-1—ИТ-3, ИТ-6, ИТ-7 при введении в дозе 1/2 $ЛД_{16}$ достоверно повышают 30-дневную выживаемость опытных животных по сравнению с контролем. Препарат ИТ-3 эффективен даже при введении в дозе 1/8 $ЛД_{16}$ ($P<0{,}05$). Однако все эти соединения уступают по эффективности АЭТ. Изучение радиозащитного действия наиболее эффективного соединенния ИТ-1, проведенное в диапазоне доз 700—950 *р*, показало, что ФУД его приближается к 1,2 (рис. 1). Все изученные соединения увеличивают также среднюю продолжительность жизни (СПЖ) павших животных (см. табл. 2). Анализ кинетики гибели в контрольной и опытных группах показал, что ИТ-15 предотвращает гибель животных в период развития желудочно-кишечного синдрома. Соединение ИТ-1 вдвое снижает гибель во время желудочно-кишечного и костномозгового синдромов (рис. 2).

Мы попытались оценить механизм действия наиболее эффективного соединения ИТ-1. Данные о некоторых показателях фармакологической активности этого препарата могут характеризовать его как активное соединение. Так, при введении его отмечены нарушения гемодинамики, урежение ритма дыхания, падение полостной температуры и снижение потребления кислорода. Все эти изменения свидетельствуют о механизме действия этого и родственных ему соединений преимущественно по гипоксическому типу.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. Каррер. Курс органической химии. Л., Госхимиздат, 1960.
2. Гетероциклические соединения, т. 5. М., ИЛ, 1961.
3. А. Ленинджер. Биохимия. М., «Мир», 1976.
4. Н. Н. Суворов, В. С. Шашков. Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М., «Атомиздат», 1975, стр. 205.
5. М. Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологических эффектов. Л., Медгиз, 1963.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Ж. А. ГОЛОЩАПОВА

ТОКСИЧЕСКИЕ И РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОТИУРОНИЯ

Среди средств, предлагаемых в качестве радиопротекторов, большое место занимают серусодержащие вещества, в частности производные изотиомочевины: этирон, АЭТ и др. [1—4]. Известно [5], что соли сильных кислот АЭТ, в частности сульфат АЭТ, оказывают выраженное радиозащитное действие. По-видимому, другие фосфорсодержащие производные изотиурония могут также представлять интерес в качестве возможных радиопротекторов. Поиск радиозащитных препаратов в этом ряду соединений ведется в различных лабораториях [4, 6].

В настоящей работе обобщены данные по изучению токсических и радиозащитных свойств 27 новых производных изотиурония [1]. Эффективность соединений сопоставляли с действием этирона и АЭТ.

Материал и методика. Опыты проведены на 3-месячных мышах-самцах линии C57Bl/6 весом 20—22 *г*, а также белых крысах весом 200—210 *г*. Препараты вводили внутрибрюшинно в виде водных растворов (исключение составили *о*-этил-(хлорметил)-фосфонат-*S*-этилизотиуроний, который растворяли в 2%-ной крахмальной слизи, а также гептилфосфит *S*-этилизотиурония, гексилфосфит *S*-гексилизотиурония и октилфосфит *S*-этилизотиурония, которые растворяли в диметилсульфоксиде). Опытную и контрольную группы животных облучали одномоментно в дозе 900 *р* ($СД_{95/30}$) на гамма-установке с мощностью дозы 97 *р/мин*. Препараты вводили за 15 *мин* до облучения в дозе 1/2 и 1/8 $СД_{16}$. Исследовано 2400 мышей и крыс. Об эффекте соединения судили на основании 30-дневной выживаемости и средней продолжительности жизни павших животных.

Результаты и обсуждение. Сведения, характеризующие острую токсичность и радиозащитные свойства соединений, представлены в таблице. Изученные соединения различаются по величине $СД_{50}$ (от 15 до 4000 *мг/кг*), однако для большинства препаратов $СД_{50}$ близка к 500 *мг/кг*. При введении почти всех соединений в дозе $СД_{50}$ у животных развивалось двигательное

[1] Препараты представлены Л. И. Мизрахом.

Острая токсичность и радиозащитные свойства производных изотиурония

№ п. п.	Соединение	Острая токсичность, *мг/кг*	Радиозащитная доза, *мг/кг*	Выживаемость при 900 *р*	
				%	*P*
1	Метафосфат *S*-этилизотиурония	365 (323—412)	152	75	<0,001
2	Метафосфат *S*-изопропилизотиурония	462 (440—485)	217	70	<0,001
3	Диэтилфосфат *S*-этилизотиурония	515 (497—523)	247	50	<0,01
4	Диэтилфосфат *S*-бензилизотиурония	163 (150—177)	74	50	<0,01
5	Гептилфосфит *S*-гептилизотиурония	160 (129—198)	56	46	<0,01
6	*o*-Этил(метил)фосфонат *S*-этилизотиурония	400 (212—512)	152	36	<0,01
7	Этилфосфит *S*-этилизотиурония	530 (505—556)	240	24	<0,01
8	Пропилфосфит *S*-пропилизотиурония	450 (409—495)	200	20	>0,01
9	2-(Формамидинтио)-изопропиловый эфир этилфосфорной кислоты	1425 (1233—1647)	575	23	>0,05
10	Бутилфосфит *S*-бутилизотиурония	210 (196—224)	90	3	>0,05
11	Дибутилфосфат *S*-бутилизотиурония	220 (203—237)	95	3	>0,05
12	*o*-Этил-(хлорметил)-фосфонат *S*-этилизотиурония	880 (826—937)	380	15	>0,05
13	Моноэтиловый эфир формамидинтиометилфосфоновой кислоты	1780 (1708—1850)	850	0	>0,05
14	2-(Формаминдинтио)-этиловый эфир хлорметилфосфоновой кислоты	1225 (1160—1290)	570	7	>0,05
15	*o*-Этил-(диэтиламиноэтил)-фосфонат *S*-этилизотиурония	15 (11—19)	5	3	>0,05
16	P, P′-Диэтилпирофосфат *бис*-*S*-этилизотиурония	590 (565—615)	275	10	>0,05
17	Этиловый эфир 2-(формамидинтио)-этилфосфорной кислоты	930 (805—1074)	370	0	—
18	2-*N*-Ацетиламиноэтилфосфит(2-*N*-ацетиламиноэтил) *S*-этилизотиурония	715 (644—793)	300	0	—
19	Бромид диэтилового эфира 2-(формамидинтио)-этилфосфоновой кислоты	440 (426—464)	200	3	>0,05
20	Этиловый эфир 2-(формамидинтио)-этилфосфоновой кислоты	более 4000	1000	0	—

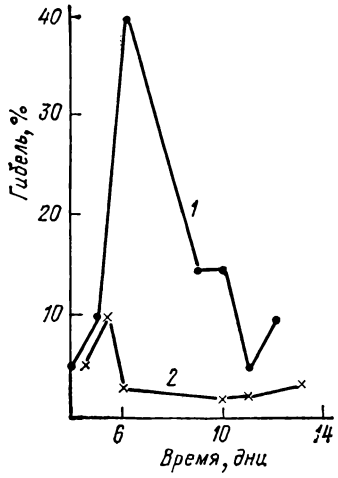
Окончание таблицы

№ п. п.	Соединение	Острая токсичность, *мг/кг*	Радиозащитная доза, *мг/кг*	Выживаемость при 900 *р*	
				%	*P*
21	(*N*-Метоксифенилэтилформамидинтио) этиловый эфир этилфосфорной кислоты	780 (748—813)	—	—	—
22	Хлорид 2-*N*-ацетиламиноэтил *S*-этилизотиурония	395 (263—592)	147	7	>0,05
23	2-*N*-Бензоиламиноэтилфосфит *S*-(2-*N*-бензоиламиноэтил)-изотиурония	315 (286—346)	137	0	—
24	Тригидробромид *N*(-γ-амино)-пропил-2-аминоэтилизотиурония	185 (170—202)	77	0	—
25	Гексилфосфит *S*-гексилизотиурония	220 (175—277)	75	6,6	>0,05
26	Октилфосфит *S*-октилизотиурония	515 (379—700)	170	0	—
27	Хлорид *S*-бензилизотиурония	127 (91—178)	39	6,6	>0,05
28	АЭТ	325 (308—353)	150	65	<0,001
29	Этирон	630 (542—722)	245	22	<0,01
30	Контроль	—	—	1	—

Примечание. В скобках — пределы варьирования; *P* — уровень значимости.

возбуждение, сменявшееся судорогами тонического и клонического характера. Смерть наступала в течение 30—50 *мин*. Исключение составили соединения 4, 5, 26—28, при введении которых преобладали явления угнетения и адинамии.

Изучение зависимости между химическим строением соединений и их токсическими свойствами показало следующее. С увеличением длины алкильного радикала одновременно при анионе и катионе молекулы среды фосфитов изотиурония (соединения 7, 8, 10, 25 и 5) токсичность соединений возрастает — $СД_{50}$ составляет 530, 450, 210, 220 и 160 *мг/кг*. Исключение составило соединение 26, для которого $СД_{50}$ равно 515 *мг/кг*. Подобная зависимость наблюдается и среди фосфатов (соединения 3, 11) — $СД_{50}$ составляет 515 и 220 *мг/кг*. Замещение ацетильного остатка у атома азота аниона и катиона молекулы на бензоильный более чем вдвое повышает токсичность препарата (соединения 18 и 23). При переходе от фосфита к фосфату токсичность соединений (3, 7, 10 и 11) практически не изменяется — $СД_{50}$ составляет соответственно 515, 530, 210 и 220 *мг/кг*. Введение в



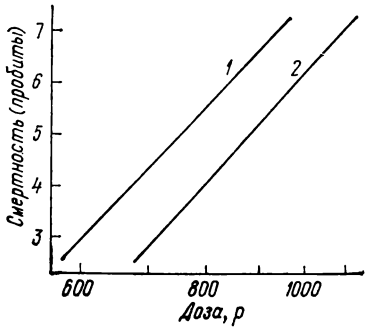


Рис. 1. Пики смертности животных при облучении в дозе 900 *р*.
1 — контроль; *2* — метафосфат *S*-этилизотиурония.

Рис. 2. Зависимость гибели животных от дозы облучения.
1 — контроль; *2* — метафосфат *S*-этилизотиурония.

молекулу в качестве аниона хлора (соединение 18 и 23, 4 и 27) усиливает токсичность производных. Соединения бетаинового типа (9, 14, 17, 20) обладают гораздо меньшей токсичностью, чем обычные соли (7, 12, 19). Усложнение строения углеводородной цепи внутри бетаинового ряда (9 и 17) снижает токсичность препарата почти вдвое, а введение в метильную группу, связанную с фосфором, атома хлора (6 и 12) снижает ее более чем в два раза.

В таблице представлены данные о выживаемости мышей при облучении в дозе 900 *р* и введении препаратов в количествах, составляющих 1/2 $СД_{16}$ (при уменьшении дозы химических соединений —1/8 $СД_{16}$— радиозащитные свойства их снижаются). Среди изученных соединений 19 препаратов не оказали защитного действия, при введении препаратов 5—9 выживало 45—20% животных при абсолютной гибели в контроле.

Выживаемость увеличивалась на 50% и выше при введении препаратов 1—4 и соответствовала выживаемости мышей, защищенных АЭТ. Изучение динамики гибели животных показало, что при модификации лучевого поражения этими соединениями снижается гибель мышей в период развития желудочно-кишечного (0—7 сутки) и костно-мозгового (8—20 сутки) синдромов.

В качестве примера приведены (рис. 1) пики смертности животных при профилактическом применении соединения 1 (см. таблицу). Препарат снизил гибель животных в оба критических периода развития лучевой болезни, что увеличило среднелеталь-

ную дозу. Приводим зависимость доза — эффект, характеризующую смертность контрольных и защитных (метафосфат S-этилизотиуронием) животных (рис. 2). Как видно, $ЛД_{50/30}$ в опытной группе возрастает на 130 *р*. Соединения 1 и 3 эффективны и при испытаниях на крысах; при облучении в летальной дозе выживает 40—50% защищенных животных (в трех повторностях опытов).

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что поиск радиозащитных препаратов в ряду производных изотиурония перспективен. Об этом свидетельствуют результаты первичного отбора среди 27 изученных соединений. С некоторыми из них работа может быть продолжена для изучения оптимальных условий их использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. E. Rothe, M. M. Grenan, S. M. Wilson. Science, 1963, **141**, 3576, 160.

2. В. С. Шашков, В. М. Федосеев. Мед. радиология, 1961, **6**, 7, 25.

3. Д. С. Томсон. Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. М., Атомиздат, 1964.

4. П. Г. Жеребченко, Ю. Д. Зильбер, Г. П. Поспехова, Ф. Ю. Рачинский, Н. М. Словачевская, Л. И. Танк. Радиобиология, 1968, 4, 589.

5. D. Doherty. In Radiation Protection and Recovery, ed. by Hollander A., N. Y., Pergamon Press, 1960.

6. Т. Ю. Ильюченок, Л. М. Фригидова, Ю. В. Завьялова, Ю. Г. Верховский, Е. А. Жербин, К. С. Шадурский, Л. И. Мизрах, Л. Ю. Полонская. Фармакология и токсикология, 1976, 2, 191.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Т. Н. ТУЖИЛКОВА, Г. В. КИРИЛЛОВА, Г. В. ПОНОМАРЕВ, В. Г. ЯШУНСКИЙ

ТОКСИЧЕСКИЕ И РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПОРФИРИНОВ

Порфирины представляют собой биологически активные соединения, широко распространенные в природе. Входя в состав простетической группы важнейших дыхательных ферментов, порфирины активно реагируют на любые изменения окислительно-восстановительного баланса организма. Учитывая тесную связь порфирина с различными видами обменов (водно-солевым, белково-липидным, углеводным), делались попытки терапевтического их использования, в частности, в качестве противоопухолевых и радиозащитных препаратов [1]. Достаточно полно возможность модификации радиационного поражения природными и синтетическими порфиринами показана в опытах на культуре тканей [2].

В продолжение этих исследований нами изучены радиозащитные свойства ряда природных и синтетических порфиринов в опытах на животных.

Материал и методика. Представляем сведения, относящиеся к токсическим и радиозащитным свойствам 15 производных порфирина, которые были получены по известным методикам, а их чистота и индивидуальность подтверждены физико-химическими характеристиками. Среди изученных соединений — производные этиопорфирина-I: *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирин-I (I), *мезо*-метоксиметилэтиопорфирин-I (II), *мезо-N*-карбэтоксиметиламинометилэтиопорфирин-I (III), *мезо-N*-карбметоксиэтиламинометилэтиопорфирин-I (IV); производные мезопорфирина-IX: диметиловый эфир мезопорфирина-IX (V), дикалиевая соль Fe^{+++}-комплекса мезопорфирина-IX (VI), динатриевая соль Co-комплекса мезопорфирина-IX (VII), производные дейтеропорфирина-IX: дикалиевая соль Co-комплекса ди- (α-метоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (VIII), дикалиевая соль ди-(α-

[1] А. А. Кубатиев. «Порфирины, витамины B_{12} и рак». Тула, Приокское кн. изд-во, 1973.

[2] Е. И. Ярцев, С. Д. Новосельцева, Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, В. Г. Яшунский, В. Р. Горячева. «Радиобиология», 1975, 15 (2).

Токсические и радиозащитные свойства порфиринов (доза облучения 900 *р*)

Соединение	Токсичность*, ($СД_{50}$), *мг/кг*	Доза вещества, *мг/кг*	Выживаемость к 30 суткам, %	СПЖ, сутки	Колич. животных
I	—	100	43,0±8,2**	9,6±1,7	30
		50	13,0±5,5	8,2±1,9	30
II	—	100	47,0±7,0**	11,0±1,2	30
		50	13,0±5,5	9,1±1,1	30
III	—	100	10,0±7,0	8,2±2,0	20
IV	—	100	45,0±11,0**	10,4±1,8	20
V	—	100	40,0±7,7	12,7±2,1	30
		50	13,0±6,0	8,2±1,8	30
		25	0	6,1±1,4	10
VI	106 (78—142)	35	48,0±7,0**	8,6±2,0	50
VII	48 (39—60)	19	0	8,2±1,7	30
VIII	41 (32,8—51,2)	16	0	6,5±1,5	50
IX	110 (83—145)	40	34,0±7,0**	9,9±1,9	60
X	112 (89—141)	50	10,0±6,0	8,6±1,7	30
XI	~112	50	6,0±4,0	13,6±2,5	30
XII	105 (94—116)	50	33,0±9,0**	8,9±1,6	30
XIII	62 (45—85)	22	15,0±8,0	12,3±1,9	20
XIV	162 (141—186)	70	20,0±9,0	8,2±1,9	20
XV	78 (75—81)	36	33,0±8,6**	3,4±0,6	30
Контроль	—	—	5,5±1,5	6,7±1,4	100

* В скобках — пределы варьирования.
** Различия с контролем достоверны ($P<0,05$).

этоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (IX), дикалиевая соль ди-(α-пропоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (X), дикалиевая соль ди-(α-изопропоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (XI), дикалиевая соль ди-(α-бутоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (XII), дикалиевая соль Fe^{+++}-комплекса ди-(α-метоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX (XIII), дикалиевая соль Ni^{++}-комплекса ди-(α-метоксиметил)-дейтеропорфирина-IX (XIV) и гематопорфирин (XV).

Все исследования проведены на мышах линии C57Bl/6 (вес животных 20,0 *г*). Токсичность соединений изучали при внутрибрюшинном способе введения. Для некоторых соединений рассчитаны величины доз, соответствующие $СД_{16}$, $СД_{50}$, $СД_{84}$. Для ряда соединений определить токсичность не удалось из-за их нерастворимости в воде, а также невозможности получения приемлемой смеси ни с одним из известных биологически доступных растворителей.

Радиозащитные свойства соединений изучали при введении их в дозе 1/2 $СД_{16}$ или в количестве, способном всосаться из брюшной полости в течение 30 дней (для плохо растворимых соединений). Препараты вводили внутрибрюшинно за 15 *мин* до облучения в виде водной суспензии с твином-80. Мышей опытной и контрольной групп облучали одномоментно в дозе 900 *р* ($СД_{95/30}$) на гамма-установке с цезиевым источником, мощность дозы 100 *р/мин*. В опытах использовано более 1000 животных. О радиозащитном эффекте препаратов судили на основании 30-днев-

ной выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) павших животных.

Результаты и обсуждение. Сведения об острой токсичности препаратов и их радиозащитные свойства представлены в таблице. Как видно, многие из изученных соединений — высокотоксичные вещества ($СД_{50}$ соответствует 50—100 *мг/кг*). Наибольшими протекторными свойствами обладают соединения I, II, IV, VI. Они увеличивают выживаемость облученных животных на 40% по сравнению с контролем, а соединения V, IX, XII, XV — лишь на 25—30%.

В целом данные свидетельствуют о том, что поиск биологически активных радиопротекторов в данном ряду соединений перспективен. Обращает на себя внимание то, что среди всех изученных порфиринов — в ряду этиопорфирина (соединения I, II, IV), мезопорфирина (V, VI) и дейтеропорфирина (IX, XII) — имеются вещества, обладающие противолучевой активностью. Это дает основание полагать, что при оценке биологической активности порфиринов играет роль, по-видимому, не только их структура, но и состав и положение всех заместителей, а также наличие центрального атома металла. В частности, наиболее активно из изученных производных мезопорфирина соединение VI — дикалиевая соль F^{+++}-комплекса мезопорфирина-IX. Напротив, динатриевая соль Co-комплекса мезопорфирина-IX (соединение VII) не обладает радиозащитными свойствами. В ряду дейтеропорфирина аналогичное соединение VIII также не имеет таких свойств. Таким образом, связь между строением и биологическим действием препарата не вызывает сомнения.

АКАДЕМИЯ НАУК СССР — УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА 1978

Г. Г. ВАТУЛИНА, С. А. БОЛЬШАКОВА

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛОВОГО СПИРТА В СВЯЗИ С ЕГО ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Сведения о радиозащитных свойствах этилового спирта противоречивы и не позволяют судить о степени его эффективности [1—4]. Это побудило нас провести комплекс исследований для оценки перспективного использования этанола в качестве радиозащитного средства.

Материал и методы исследования

Противолучевая активность спирта была изучена в зависимости от дозы препарата, способа введения (внутрибрюшинный, пероральный, подкожный, внутримышечный), ритма поступления (однократный, многократный), времени введения до облучения и после него, дозы облучения и вида животных. В опытах использовано 450 мышей линии C57Bl/6 и 230 беспородных белых крыс.

Изучению радиозащитных свойств предшествовало определение токсичности спирта, для чего животным внутрибрюшинно вводили растворы этанола в количестве 0,2 (мышам) и 2 *мл* (крысам) при концентрации 30—80%. При изучении радиозащитных свойств спирта в условиях парэнтерального поступления животным вводили 30% этанол в дозах, соответствующих 0,25—0,75 $СД_{16}$. При энтеральном применении спирт назначали в минимальных биологически активных дозах в течение 20 дней до облучения и 30 дней после него. Животных облучали в дозе, соответствующей $ЛД_{84/30}$ (900—950 *р*), либо в широком диапазоне летальных доз от $ЛД_{16/30}$ до $ЛД_{95/30}$ (700—1000 *р*). О радиозащитном эффекте судили по 30-дневной выживаемости животных и величине фактора увеличения дозы. Результаты обрабатывали статистически по критерию Стьюдента и методом пробит-анализа в модификации Литчфилда и Уилкоксона [5].

Результаты и обсуждение

Приводим результаты, характеризующие токсический эффект этилового спирта на животных (рис. 1). Токсические дозы 16,

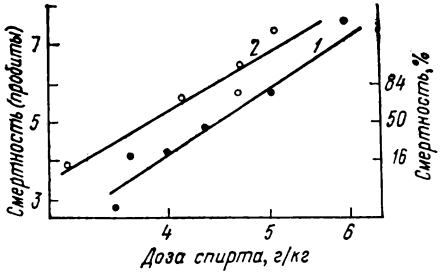
Радиозащитные свойства этилового спирта (доза облучения 900—950 *р*)

Доза спирта		Способ введения	Условия введения	Выживаемость на 30 сутки, %
$СД_{16}$	*мк/кг* в сутки			
		Мыши		
		Парэнтеральный способ введения		
0,25	1000	Внутрибрюшинно	За 15 *мин* до облучения	0
0,6	2400			60±10,5*
0,75	3000			76±6,8*
0,75	3000		За 60 *мин* до облучения	45±9,1*
0,75	3000		За 3 *ч* до облучения	10±5,5
0,75	3000		Через 15 *мин* после облучения	15±8,0
0,75	3000		Через 1 *ч* после облучения	0
0,75	3000	Внутримышечно	За 15 *мин* до облучения	80±12,6*
0,75	3000	Подкожно		40±15,5
		Энтеральный способ введения		
0,08	300	С питьем	В течение 20 дней до облучения и 30 дней после облучения	65±10,7*
0,09	350	С пищей		40±10,9*
Контроль	—	—	—	14±4,2
		Крысы		
0,75	2500	Внутрибрюшинно	За 15 *мин* до облучения	30±7,2
0,75	2500		За 1 *ч* до облучения	40±10,9*
0,75	2500		За 3 *ч* до облучения	10±6,7
0,09	300	С питьем	В течение 20 дней до облучения и 30 дней после него	16±5,7
Контроль	—	—	—	14±3,9

* Различия с контролем достоверны ($P \leqslant 0,05$).

50 и 84% гибели мышей равны 4000, 4500 (4100—4900), 5100, для крыс — 3400, 3900 (3600—4300), 4700 *мг/кг*. Величины токсических доз для мышей и крыс в среднем мало отличаются друг от друга. В целом этиловый спирт — малотоксичное соединение, что соответствует данным [6]. Необходимо отметить высокую индивидуальность действия алкоголя, а также зависимость его от времени года и условий содержания животных.

Отравление животных этиловым спиртом в дозах, соответствующих $СД_{50}$, характеризовалась резким угнетением их состояния, сопровождавшимся гибелью через 3 *ч* и позднее — в течение 3 суток от момента введения. Поступление спирта в меньших количествах ($0,5—1СД_{16}$) обусловливало развитие состояния



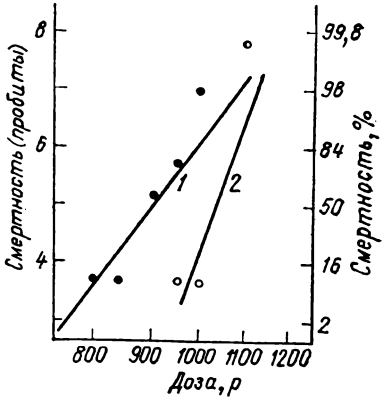


Рис. 1. Токсический эффект этилового спирта.
1 — мыши; *2* — крысы.

Рис. 2. Зависимость радиозащитной эффективности этилового спирта у мышей от дозы облучения. (Доза спирта 2,9 *г/кг*; время введения 15 *мин* до облучения).
1 — контроль; *2* — опыт.

	$ЛД_{16/30}$	$ЛД_{50/30}$	$ЛД_{84/30}$
Контроль	830	900 (873—927)	980
Опыт	990	1020 (980—1062)	1060
ФУД	1,2	1,1	1,1

опьянения тяжелой степени. Опьянение характеризовалось кратковременным возбуждением животных в течение нескольких минут, которое затем сменялось глубоким угнетением их состояния, переходящим в наркотический сон, продолжающийся 1 *ч*.

Обобщенные результаты радиобиологических исследований представлены в табл. Как видно, при внутрибрюшинном способе введения радиозащитный эффект спирта зависел от дозы и времени введения — выраженное действие его обнаруживалось в дозах 0,64—0,75 $СД_{16}$ при введении его в течение 1 *ч* до облучения, меньшие дозы (0,25 $СД_{16}$) радиозащитным действием не обладали. Максимальный радиозащитный эффект выявлялся при введении спирта за 15 *мин* до облучения. При этом выживаемость опытных мышей на 45—60% превышала выживаемость контрольных мышей.

С увеличением времени от начала введения этанола до момента облучения величина эффекта снижалась, однако гибель животных, облученных через 1 *ч* после внутрибрюшинного введения спирта, все же на 20—30% меньше, чем в контроле. Спирт, введенный за 3 *ч* до облучения, не оказывал влияния на выживаемость мышей. Кроме того, он не способен был предотвращать или задерживать развитие лучевого процесса при лечебном его применении.

Высокий радиозащитный эффект спирта выявлен при внутри-

мышечном его введении. При подкожном поступлении эффективность спирта значительно меньше (в среднем 20%).

Таким образом, гибель мышей значительно снижалась при облучении их в периоде глубокого опьянения. В то же время гибель животных не изменялась при облучении вне этого периода или при меньших дозах спирта. Надо полагать, что проявление радиозащитных свойств спирта ограничено строго определенными условиями его применения. Низкую эффективность спирта при подкожном введении можно объяснить малой скоростью всасывания его из депо: действительно, при этом способе введения у животных не было столь выраженного угнетения общего состояния, как при внутрибрюшинном применении спирта.

При изучении зависимости радиозащитной эффективности спирта от дозы облучения при прочих оптимальных условиях его использования (внутрибрюшинное введение в дозе 0,75 $СД_{16}$ за 15 *мин* до облучения) оказалось, что противолучевой эффект спирта ослабевает с увеличением дозы облучения (рис. 2).

Радиозащитный эффект спирта был выявлен не только при парэнтеральном, но и при энтеральном введении (см. таблицу). В этом случае в условиях длительного лечебно-профилактического применения спирта с водой и пищей число выживших животных на 20—40% превышало уровень контрольных значений.

В связи с положительным влиянием этилового спирта на выживаемость мышей представляло интерес провести подобные исследования на крысах. Часть опытов была поставлена в условиях, показавших максимальный радиозащитный эффект на мышах. Кроме того, учитывая медленную резорбцию алкоголя у крыс [7], спирт вводили за 1 и 3 *ч* до облучения. Радиозащитный эффект спирта выявлялся у крыс лишь при введении его в течение 1 *ч* до облучения (см. таблицу).

Полученные данные позволяют высказать вполне определенное суждение о возможности использования этилового спирта в качестве радиозащитного средства. Однако спирт оказывается эффективным лишь в периоде глубокого наркоза животных, это ограничивает возможности использования его. Длительное применение алкоголя per os в небольших количествах эффективно не для всех видов животных и нежелательно из-за отрицательного влияния его на деятельность нервной системы [8, 9]. Учитывая, кроме того, большую вариабильность индивидуального восприятия алкоголя, о чем свидетельствуют данные о его токсичности, рекомендовать этиловый спирт в качестве радиозащитного средства, по-видимому, нецелесообразно.

Предпринятое исследование по изучению радиозащитных свойств этилового спирта позволяет сделать также дополнительное заключение о применимости этанола в качестве биологически доступного растворителя (для водонерастворимых соединений) при испытании радиозащитных препаратов. Учитывая изложенное выше, использовать в этих целях 30%-ный раствор

этанола вряд ли уместно. По нашим данным, допустимая концентрация этилового спирта не должна превышать 10%, что соответствует 1000 *мг/кг*. Такое количество спирта, будучи неактивным в противолучевом отношении (см. таблицу), допустимо при использовании его в качестве растворителя.

Выводы

1. Принципиальной разницы в токсичности этанола у мышей и крыс не выявлено, дозы этанола, вызывающие 50%-ную гибель у мышей и крыс, равны в среднем 4,5 и 3,9 *г/кг* соответственно.
2. Радиозащитная эффективность этилового спирта зависит от вида животных, условий применения и дозы.
3. Выраженный радиозащитный эффект этанола у мышей (60% выживаемости) при облучении их в дозе 900 *р* обнаружен при внутрибрюшинном и внутримышечном введении его в течение 1 *ч* до облучения в дозах, соответствующих 0,6—0,75 $СД_{16}$.
4. Использование этилового спирта в качестве растворителя при испытании радиозащитных препаратов допустимо в количествах, не превышающих 1000 *мг/кг*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Тиунов, Г. А. Васильев, В. П. Парибок. Противолучевые средства. М.-Л., Изд-во АН СССР, 1961, стр. 138.
2. Руководство по медицинским вопросам противорадиационной защиты. М., «Медицина», 1975, стр. 74.
3. С. Р. Зубкова, А. Л. Платонов. Докл. АН СССР, 1959, **6**, 126, 1354.
4. L. G. Cole, M. E. Ellis. Amer. J. Physiol., 1953, **173**, 3, 429.
5. М. Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., «Медгиз», 1963, стр. 71.
6. Г. Н. Красовский, А. П. Ильницкий. Гигиена и санитария, 1967, 5, 66.
7. В. Петков. Лекарства, организм, фармакологический эффект. София, «Медицина и физкультура», 1974.
8. В. С. Белокриницкий, Н. В. Миронец, Н. В. Мартыщенко. Врачебное дело, 1975, 11, 113.
9. М. А. Сытинский. Усп. физиол. наук, 1975, **1**, 6, 49.

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

В. П. Яковлев, В. П. Шилов. Характер изменения биохимических показателей сыворотки крови сельскохозяйственных животных при воздействии продуктов ядерного деления 3

Н. И. Буров, Г. В. Добрякова, В. П. Шилов. Влияние смеси продуктов ядерного деления на функцию воспроизводства коров и развитие потомства . . . 7

М. М. Косенко, М. И. Зеленина, П. В. Голощапов. Влияние молодых продуктов деления урана на состояние иммунитета у крупных сельскохозяйственных животных 12

В. С. Корытный. Опыт эксплуатации экспериментальной радиобиологической гамма-установки 17

Т. Н. Тужилкова. К вопросу о гистологической характеристике клеточных колоний селезенки у мышей, подвергшихся воздействию гамма-облучения 20

Г. Г. Ватулина. Белковый состав скелетных мышц при воздействии на организм радионуклидов различной тропности и внешнего облучения 24

Г. Г. Ватулина. Активность миозиновой АТФ-азы при воздействии на организм радионуклидов различной тропности и внешнего облучения 29

В. П. Семенова. Влияние механической травмы кости на частоту возникновения остеосарком, индуцированных стронцием-90 33

Э. А. Тарахтий, Д. И. Семенов. Реакция бокаловидных клеток на действие ионизирующей радиации и радиопротекторов 37

Э. А. Тарахтий, Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. К вопросу о дозовой зависимости клеточности кроветворной ткани у мышей 42

В. П. Мамина, И. П. Трегубенко. Лучевая реакция сперматогенного эпителия у мышей при введении диметилсульфоксида 46

Л. Н. Расина, Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. К количественной характеристике некоторых изменений эпителия тонкого кишечника облученных и защищенных меркамином мышей 49

А. И. Мезенцев, Э. Ю. Маслов, А. В. Будлянский. К вопросу практического использования крэбтри-эффекта в лучевой терапии радиорезистентных опухолей . 53

А. И. Мезенцев, Э. Ю. Маслов, В. И. Осипова. Включение глюкозы-C^{14} в перевивные опухоли белых мышей при разных способах введения 56

С. М. Пучкова, В. С. Корытный. Накопление и кинетика фиксации *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I в радиочувствительных органах 58

С. М. Пучкова, В. Г. Яковлев. К вопросу об оптималь-

ных условиях применения радиозащитных препаратов группы тиазолидина 60

С. М. Пучкова, В. Г. Яковлев, А. М. Орлов, М. Д. Смолин. Токсические и радиозащитные свойства некоторых производных тиазолидина 63

Р. М. Малкина, В. Г. Яковлев, А. М. Орлов, М. Д. Смолин. Токсические и радиозащитные свойства некоторых производных тиобензимидазола . . 67

Ж. А. Голощапова. Токсические и радиозащитные свойства некоторых фосфорсодержащих производных изотиурония 73

Т. Н. Тужилкова, Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, В. Г. Яшунский. Токсические и радиозащитные свойства некоторых порфиринов 76

Г. Г. Ватулина, С. А. Большакова. Некоторые особенности биологического действия этилового спирта в связи с его противолучевой активностью 79

УДК 636:539.11

Характер изменения биохимических показателей сыворотки крови сельскохозяйственных животных при воздействии продуктов ядерного деления. Яковлева В. П., Шилов В. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Пять групп коров (по пять в каждой) получали с кормом смесь продуктов урана-235 9,5—10-часового возраста. У животных при средней дозе бета-излучения на желудочно-кишечный тракт 500—1000 *рад* развивалась подострая лучевая болезнь, при средних дозах 2500, 3200 и 5400 *рад* — острая лучевая болезнь кишечной формы. В крови у всех животных появлялся криоглобулин, уменьшалось количество сывороточного железа, снижалась активность щелочной фосфатазы. При острой лучевой болезни в сыворотке крови в период гибели животных (14—20 сутки) уменьшалась концентрация калия, натрия; резко повышалось содержание протеиносвязанных углеводов (сиаловой кислоты, гексоз, фукозы) и увеличивалась активность сывороточных трансаминаз. Умеренные изменения в крови при подостром течении лучевой болезни были обратимые.

Библиогр. 8 назв.

УДК 636:539.12.04:546.79

Влияние смеси продуктов ядерного деления на функцию воспроизводства коров и развитие потомства. Буров Н. И., Добрякова Г. В., Шилов В. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

У коров после введения смеси продуктов ядерного деления в количестве 3,3 и 6 *кюри* на каждую развилась подострая, а в дальнейшем хроническая лучевая болезнь. Животные, перенесшие подострую лучевую болезнь, при полном выключении функции щитовидной железы, сохранили способность к оплодотворению. Потомство, полученное от коров, перенесших лучевую болезнь, в первый отел не отличалось от контрольных животных.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 5 назв.

УДК 636:539.16.04

Влияние молодых продуктов деления урана на состояние иммунитета у крупных сельскохозяйственных животных. Косенко М. М., Зеленина М. И., Голощапов П. В. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Для изучения возможностей организации животноводства в условиях загрязнения территории радиоактивными изотопами пяти группам лактирующих коров с кормом вводили молодые продукты деления урана в количествах от 3,3 до 33 *кюри*. Состояние иммунореактивности у погибших от лучевого поражения животных характеризовалось глубоким нарушением фагоцитоза, угнетением продукции гуморального защитного фактора лизоцима, развитием аутоинфекции.

У выживших животных повреждение механизмов естественного иммунитета приводило к прорыву антимикробных барьеров и бактериальной обсемененности внутренних органов, мышц и молока. Это следует учитывать при решении

вопроса о хозяйственном использовании коров, получивших продукты ядерного деления.

Иллюстраций 4. Библиогр. 5 назв.

УДК 577.3:539.122.04

Опыт эксплуатации экспериментальной радиобиологической гамма-установки. Корытный В. С. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Освещен опыт эксплуатации исследовательской радиобиологической гамма-установки. На основании результатов изучения функции доза — эффект для различных показателей поражения и данных углубленной дозиметрии сформулированы требования к точности дозировки облучения. Применение подобных установок в исследовательских лабораториях целесообразно с соблюдением предложенных рекомендаций по методике облучения.

Иллюстраций 2.

УДК 576.3:539.122.04

К вопросу о гистологической характеристике клеточных колоний селезенки у мышей, подвергшихся воздействию гамма-облучения. Тужилкова Т. Н. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Проведен комплекс гистологических и гематологических исследований по изучению реактивных изменений в отдельных звеньях системы крови у облученных (дозы 700 и 900 *р*) незащищенных и защищенных (900 *р*+меркамин) мышей. В развитии эндогенных колоний селезенки при радиационном воздействии наряду с «пришлыми» стволовыми клетками, по-видимому, определенная роль принадлежит ретикулярной основе лимфоидной ткани органа.

Иллюстраций 1. Библиогр. 7 назв.

УДК (539.12.04+546.79):576.72

Белковый состав скелетных мышц при воздействии на организм радионуклидов различной тропности и внешнего облучения. Ватулина Г. Г. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Изучен белковый состав скелетных мышц у крыс при различных радиационных воздействиях на организм, включающих раздельное и сочетанное многократное поступление радионуклидов различной тропности и внешнее облучение. Изменения в белковом составе мышечной ткани развиваются лишь при высоких уровнях воздействий спустя определенное время с момента облучения организма. Сделан вывод о высокой устойчивости состава мышечных белков при действии радиационного фактора на организм.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 7 назв.

УДК (539.12.04+546.79):547

Активность миозиновой АТФ-азы при воздействии на организм радионуклидов различной тропности и внешнего облучения. Ватулина Г. Г. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Изучена активность миозиновой АТФ-азы в скелетных мышцах у крыс при различных радиационных воздействиях на организм, включающих многократное раздельное и сочетанное поступление радионуклидов различной тропности и внешнее облучение. Показана определенная реактивность данной ферментной системы при воздействии на организм радиационного фактора.

Иллюстраций 1. Библиогр. 9 назв.

УДК 616—006:539.16.04:546.42+616—001:591.471

Влияние механической травмы кости на частоту возникновения остеосарком, индуцированных стронцием-90. Семенова В. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Исследован бластомогенный эффект у белых крыс в условиях хронического поражения организма стронцием-90 (ежедневное поступление 1 *мкк* на животное) и механического повреждения кости. Результаты показали, что продолжительность жизни животных не является определяющим критерием в развитии остеосарком. Частота возникновения опухолей в скелете в основном зависит от уровня деструктивных и пролиферативных процессов в костной системе, обусловленных величиной поглощенной энергии в критическом органе животных к моменту травмы. Так, у крыс, травму которым производили при поглощенных дозах 250 и 1500 *рад*, частота развития остеосарком снижалась вдвое по сравнению с нетравмированными животными. Механическое повреждение кости при дозе 5000 *рад* несколько увеличивало выход опухолей костей у подопытных крыс. В половине случаев остеосаркомы появлялись на месте травмы.

Таблиц 1. Библиогр. 7 назв.

УДК 612.33:576.72:539.12.04+615.7

Реакция бокаловидных клеток на действие ионизирующей радиации и радиопротекторов. Тарахтий Э. А., Семенов Д. И. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Исследованы количество и размер бокаловидных клеток тонкого кишечника у мышей, облученных дозой гамма-лучей кобальта-60, которая вызывала 80%-ную гибель, а также у предварительно защищенных радиопротекторами (цистеин и 15-*М*). Во всех вариантах опыта отмечено резкое падение количества бокаловидных клеток (до 6—22%) ко вторым суткам. К концу наблюдения (32-е сутки) более полную нормализацию наблюдали у защищенных животных. Наблюдалась очередность падения и восстановления числа клеток разных размеров. К 32-м суткам распределение бокаловидных клеток по размерам нормализовалось лишь у животных, защищенных веществом 15-*М*.

Таблиц 1. Иллюстраций 3. Библиогр. 4 назв.

УДК 591.85:539.12.04

К вопросу о дозовой зависимости клеточности кроветворной ткани у мышей. Тарахтий Э. А., Семенов Д. И., Трегубенко И. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Исследована клеточность кроветворной ткани (костного мозга, селезенки, пахового и брыжеечного лимфатических

узлов, периферической крови) у мышей BALB, облученных гамма-лучами кобальта-60 и предварительно защищенных радиопротекторами. В разных вариантах опыта выживаемость была 0, 20, 70, 90, 100%. Получена прямая зависимость между выживанием животных и объемом сохранного клеточного пула в кроветворной ткани.

Таблиц 2. Иллюстраций 2. Библиогр. 7 назв.

УДК 577.391:591.463

Лучевая реакция сперматогенного эпителия у мышей при введении диметилсульфоксида. Мамина В. П., Трегубенко И. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Мышей-самцов линии BALB подвергали гамма-облучению в дозе 610 *р*. В качестве радиопротектора использовали диметилсульфоксид (4,5 *г/кг*), введенный за 20 *мин*, за 2 *ч* и за 1 *ч* 45 *мин* до облучения. Мышей забивали на 4, 8, 16, 24, 32-е сутки и прослеживали за изменениями клеточного состава в семеннике. Подсчет отдельных типов сперматогенных клеток проводили в суспензии гомогенизированного семенника. Несмотря на высокую концентрацию диметилсульфоксида в герминативной ткани, действительный защитный эффект не был получен.

Иллюстраций 1. Библиогр. 4 назв.

УДК 577.391:591.875:547.875

К количественной характеристике некоторых изменений эпителия тонкого кишечника облученных и защищенных меркамином мышей. Расина Л. Н., Семенов Д. И., Трегубенко И. П. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

После гамма-облучения дозой 610 *р* (СД 65/30) сокращалось число эпителиальных клеток в криптах, затем на ворсинках тонкого кишечника мышей. Одновременно изменялся периметр крипт и ворсинок, иногда не всегда пропорционально числу клеток, что согласуется с изменениями размеров клеток. Введенный перед облучением меркамин не предотвращал сокращения численности клеточной популяции эпителия, но в процессе восстановления сдерживал размахи колебаний клеточности, предотвращал резкое увеличение размеров клеток, особенно в крипте, и сокращал в отличие от незащищенных время пребывания гигантских клеток как в крипте, так и на ворсинке.

Иллюстраций 3. Библиогр. 6 назв.

УДК 577.391:616—006:546.21

К вопросу практического использования крэбтри-эффекта в лучевой терапии радиорезистентных опухолей. Мезенцев А. И., Маслов Э. Ю., Будлянский А. В. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Рассмотрена возможность усиления радиопоражения в опухолях человека при создании искусственной гипергликемии в зоне опухоли. Приведены 52 клинических наблюдения использования данного метода у больных раком молочной железы II—III степени. Описана методика введения препарата и облучения опухоли. Установленный факт усиления лучевого поражения опухоли объясняется явлением крэбтри-эффекта.

Библиогр. 6 назв.

УДК 577.391:616—006:546.21

Включение глюкозы-C_{14} в перевивные опухоли белых мышей при разных способах введения. Мезенцев А. И., Маслов Э. Ю., Осипова В. И. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

В опытах на белых мышах с перевитыми опухолями изучали особенности накопления глюкозы-C^{14} в опухолях и нормальных тканях при внутрибрюшинном и внутритканевом способах введения. Внутритканевое введение препарата способствует значительному увеличению содержания его в опухоли. В то же время в мышечной ткани независимо от способа введения содержание глюкозы было в 5—10 раз ниже, чем в опухоли.

Библиогр. 4 назв.

УДК 615.015:547.979.733

Накопление и кинетика фиксации *мезо*-диметиламинометилэтиопорфирина-I в радиочувствительных органах. Пучкова С. М., Корытный В. С. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

мезо-Диметиламинометилэтиопорфирин-I при введении в организм мышей накапливается преимущественно в печени, селезенке и костном мозге. Препарат задерживается в органах, по меньшей мере, в двух различных физико-химических формах.

Библиогр. 3 назв.

УДК 577.391:615.7:547.789

К вопросу об оптимальных условиях применения радиозащитных препаратов группы тиазолидина. Пучкова С. М., Яковлев В. Г. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

На 450 мышах-самках линии C57Bl/6 весом 20—22 *г* исследовали радиозащитные свойства 2, 2,5-триметилтиазолидина (ТК-9) и 2,2-диметилатиазолидина-4-карбоновой кислоты хлоргидрата (ТК-10) при введении препаратов в различных количествах (от $^1/_8$ до $^1/_2$ $СД_{16}$) в течение 2—180 *мин*. Оптимальная радиозащитная доза составляет $^1/_2$ $СД_{16}$; $ЕД_{50}$ для ТК-9 и ТК-10 равно 415 и 610 *мг/кг* соответственно. Терапевтический индекс для исследуемых соединений около 3,0. Препарат ТК-9 обладает радиозащитным действием при введении в течение 60 *мин* до облучения; ТК-10 эффективен лишь при введении за 15—30 *мин* до облучения.

Таблиц 2. Библиогр. 3 назв.

УДК (615.9+615.7:591:539.12.04):547.789

Токсические и радиозащитные свойства некоторых производных тиазолидина. Пучкова С. М., Яковлев В. Г., Орлов А. М., Смолин М. Д. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Опыты проведены на 500 мышах линии C57Bl/6 весом 19—22 г. Водные растворы препаратов вводили внутрибрюшинно в дозе $^1/_2$ $СД_{16}$ за 15 *мин* до облучения в диапазоне

доз 650—1000 *р*, мощность дозы 100 *р/мин*. Исследуемые соединения сравнительно малотоксичны, $СД_{50}$ равна 845—1700 *мг/кг*. Исключение составляет препарат ТК-14, для которого $СД_{50}$ составляет 520 *мг/кг*. Высоким радиозащитным действием обладают ТК-9 и ТК-10; фактор уменьшения дозы для них при дозе облучения $ЛД_{50/30}$ равен соответственно 1,2 и 1,3.

Таблиц 2. Библиогр. 4 назв.

УДК (615.9+615.7:591:539.12.04):547.582.4

Токсические и радиозащитные свойства некоторых производных тиобензимидазола. Малкина Р. М., Яковлев В. Г., Орлов А. М., Смолин М. Д. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Изложены данные о токсических и радиозащитных свойствах восьми производных тиобензимидазола и одного производного изотиурония. Среди них имеются вещества, обладающие средней радиозащитной активностью: максимальный радиозащитный эффект по критерию выживаемости не превышает 50%. Фактор уменьшения дозы аминоэтилтиобензимидазолия дибромида около 1,2. Все изученные вещества увеличивают среднюю продолжительность жизни погибших животных на 2—5 дней по сравнению с незащищенными. Высказано предположение о механизме их действия по гипоксическому типу.

Таблиц 2. Иллюстраций 2. Библиогр. 5 назв.

УДК (615.9+615.7:591:539.12.04):547

Токсические и радиозащитные свойства некоторых фосфорсодержащих производных изотиурония. Голощапова Ж. А. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

В опытах на мышах изучены токсические и радиозащитные свойства 27 новых фосфорсодержащих производных изотиурония. Выявлены четыре соединения (метафосфат S-этилизотиурония, метафосфат S-изопропилизотиурония, диэтилфосфат S-этилизотиурония и диэтилфосфат S-бензилизотиурония), которые обладают радиозащитным действием, выраженным при внутрибрюшинном способе введения при облучении животных в летальной дозе.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 6 назв.

УДК (615.9+615.7:591:539:12.04):547.979.733

Токсические и радиозащитные свойства некоторых порфиринов. Тужилкова Т. Н., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Порфирины — биологически активные соединения, широко распространенные в природе. Представлены сведения, касающиеся радиозащитных свойств 15 производных порфирина; среди них восемь соединений увеличивали выживаемость животных, облученных в дозе 900 *р* ($СД_{95/30}$), на 20—40% по сравнению с контролем. Радиозащитная активность порфиринов зависит от их структуры, состава и положения всех его заместителей, а также наличия центрального атома ме-

талла. Наиболее активна из изученных соединений — дикалиевая соль Fe^{+++} комплекса мезопорфирина-IX.

Таблиц 1.

УДК 591:539.12.04+615.7:547.262

Некоторые особенности биологического действия этилового спирта в связи с его противолучевой активностью. Ватулина Г. Г., Большакова С. А. «Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита». Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).

Изучена противолучевая активность спирта в зависимости от дозы, способа и времени введения, ритма поступления, дозы облучения и вида животных. Дана оценка применению спирта как радиозащитного средства и как биологического растворителя.

Таблиц 1. Иллюстраций 2. Библиогр. 9 назв.

ВЫШЕЛ В СВЕТ

сборник научных статей сотрудников
Института экологии растений и животных
Уральского научного центра АН СССР

Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. 12 п. л. Цена 1 р. 20 к.

Принцип комплексования лежит в основе ряда физиологически важных процессов, протекающих в организмах. Активность многих лекарственных препаратов обусловлена их способностью образовывать комплексные соединения с поливалентными металлами. Естественно, присутствующие в организме биолиганды, а также вводимые с терапевтической или исследовательской целью искусственные комплексоны существенно влияют на судьбу минеральных веществ, физиологических и токсических металлов (включая радиоактивные изотопы), поступающих в организм.

Различными методами (гельфильтрация, перфузия изолированных органов и др.) определена степень связывания радионуклидов компонентами крови и тканей, прослежена динамика их накопления и выведения, некоторые механизмы влияния комплексонов на процессы метаболизма. Обсуждаются вопросы использования комплексонов в терапии отравлений токсическими металлами и радионуклидами.

Применение методов математического моделирования позволило установить ряд закономерностей, интересных с точки зрения минерального обмена и лечения его нарушений.

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

Заявки направлять по адресу:

г. Свердловск, ГСП-169, ул. Первомайская, 91,
РИСО УНЦ АН СССР.

ВЫШЕЛ ИЗ ПЕЧАТИ

сборник научных статей сотрудников
Института экологии растений и животных
Уральского научного центра АН СССР

Радиоэкологические исследования почв и растений. 9 п. л. Цена 90 коп.

Рассматриваются вопросы подвижности и распределения радиоактивных изотопов (стронций-90, цезий-137, церий-114 и др.) в системе почва — раствор в зависимости от режима почвенного увлажнения, типа почв, присутствия в среде водорастворимых веществ из разлагающегося растительного опада. Излагаются результаты многолетних экспериментов по изучению миграции радиоизотопов в почвах естественных биогеоценозов. Приводятся данные о поступлении радиоизотопов из почвы в растения в зависимости от ряда сопутствующих факторов. Обсуждаются результаты опытов по биологическому действию на растительный организм инкорпорированных и внешних источников ионизирующего излучения.

Сборник представляет интерес для широкого круга специалистов в соответствующих областях радиобиологии, экологии, биогеоценологии, радиационной гигиены, почвоведения и агрохимии.

Заявки направлять по адресу:

г. Свердловск, ГСП-169, ул. Первомайская, 91.
РИСО УНЦ АН СССР.

ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ

сборник научных статей сотрудников
Института экологии растений и животных
Уральского научного центра АН СССР

Метаболизм радиоизотопов в животном организме. 11 п. л. Цена 1 р. 10 к.

Сборник является продолжением ранее вышедших из печати трудов лаборатории радиобиологии Института экологии растений и животных УНЦ АН СССР, посвященных минеральному обмену в животном организме. В статьях сборника представлены новые оригинальные сведения о депонировании радиоактивных металлов в органах, тканях и тканевых компонентах, полученных в опытах на животных и на переживающих органах. Рассмотрены особенности обмена стронция, кальция и других металлов в скелете крыс. Обсуждается также возможное физико-химическое состояние радиоактивных изотопов в сыворотке крови и моче животных.

Методами математического моделирования проведена оценка максимальной эффективности применяемых хелатов, обсуждается также возможное влияние на скорость выведения комплексонов ионов железа, цинка и марганца.

Несколько статей посвящено таким вопросам, как применение метода пенообразования к изучению физико-химического состояния металлов в жидких средах организма, определение функционального состояния переживающей печени, применение методов случайного поиска для определения параметров математической модели метаболизма радиоизотопов.

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

Заявки направлять по адресу:

г. Свердловск, ГСП 169, ул. Первомайская, 91.
РИСО УНЦ АН СССР.

ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

Труды Института экологии растений и животных УНЦ АН СССР, вып. 113

Утверждено к печати Редакционно-издательским советом Уральского научного центра АН СССР

Редакторы Т. И. Слесарева, Т. П. Бондарович
Обложка художника М. Н. Гарипова
Техн. редактор Н. Р. Рабинович
Корректоры Г. Н. Лобаченко, И. М. Мигачёва

РИСО УНЦ 867—13(78). Сдано в набор 12/X 1977 г. Подписано к печати 19/VI 1978 г. НС 19112. Усл.-печ. л. 6. Уч.-изд. л. 7,5. Формат 60×90 1/16. Бумага типографская № 1. Заказ 614. Тираж 800. Цена 75 коп.

РИСО УНЦ АН СССР, г. Свердловск, ГСП-169, Первомайская, 91.
Типография изд-ва «Уральский рабочий», г. Свердловск, пр. Ленина, 49.

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Стр.	Напечатано	Следует читать
50	Рис. 1. Динамика изменений количества эпителиальных клеток.	Рис. 2. Динамика изменений периметра крипт и ворсинок.
	Рис. 2. Динамика изменений периметра крипт и ворсинок.	Рис. 3. Динамика изменений среднего диаметра клеток.
51	Рис. 3. Динамика изменений среднего диаметра клеток.	Рис. 1. Динамика изменений количества эпителиальных клеток.