

Н. М. ОГАНЕСЯН

О БИОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ РАДИОАКТИВНОЙ СЕРЫ

В настоящее время радиоактивная сера (изотоп S^{35}) находит широкое применение как в научно-исследовательских работах, так и в различных отраслях промышленности. В связи с этим увеличилось число лиц, имеющих контакт с ней, и стало возможным проникновение ее в организм человека. Поэтому возникла насущная необходимость изучения радиотоксических свойств серы-35 с целью выявления ее биологического действия.

Поскольку литературные данные о радиотоксикологии серы-35 единичны (а имеющиеся данные неполны и противоречивы), то целью настоящих исследований явилось изучение некоторых вопросов токсикологии серы-35 в остром и хроническом эксперименте.

Данное сообщение посвящено изучению токсичности серы-35 в условиях однократного введения ее в организм.

Токсикологическая оценка изотопа S^{35} . Для оценки токсического действия S^{35} мы использовали препарат сернистого натрия (водный раствор), весьма удобный для проведения радиотоксикологического эксперимента, так как содержит минимальное количество вещества-носителя. Опыты проводились на белых мышах, почти одинакового возраста и веса во всех группах. В каждой группе было по 10 мышей. Все животные были разбиты на следующие группы: 1 группа—контроль, 2 группа—получившая дозу 10 мкюри/г, 3 группа—15, 4 группа—20, 5 группа—25, 6 группа—30, 7 группа—35 и 8 группа—40 мкюри/г. Препарат вводился внутрь однократно.

Таблица 1
 Смертность и сроки гибели мышен

№ ОПЫТОВ	Доза препарата в мкюри/г	Затравлено мышей	Из них погибло, с указанием дня гибели после затравки			Всего	
			1--10	11--20	21--30	погибло	выжило
1	10	10	—	—	—	0	10
2	15	10	—	1	—	1	9
3	20	10	1	1	1	3	7
4	25	10	2	—	2	4	6
5	30	10	1	1	2	4	6
6	35	10	2	2	3	7	3
7	40	10	5	2	3	10	0

Из данных табл. 1 видно, что минимально-смертельная доза серы-35 для мышен—15, а абсолютно-смертельная доза (LD_{100})—40 мкюри/г. Нами также вычислена средняя смертельная доза— LD_{50} . Для ее опре-

деления использован метод интерполяции Рида и Менча. На основании данных процента смертности, полученных этим методом, построена кривая чувствительности мышей при интоксикации серой-35 (рис. 1), при помощи которой вычислена LD_{50} . Полученная величина оказалась равной 29 мкюри/г.

Для проверки правильности вычисления LD_{50} мы высчитали ее также и по методу Кербера, при этом оказалось, что средняя смертельная доза по своему значению близка к той, которая была получена методом Рида и Менча—28,2 мкюри/г. Однотипные опыты были поставлены и на белых крысах. Оказалось, что минимально-смертельная доза для крыс является—20, LD_{50} —31 и DL_{100} —45 мкюри/г.

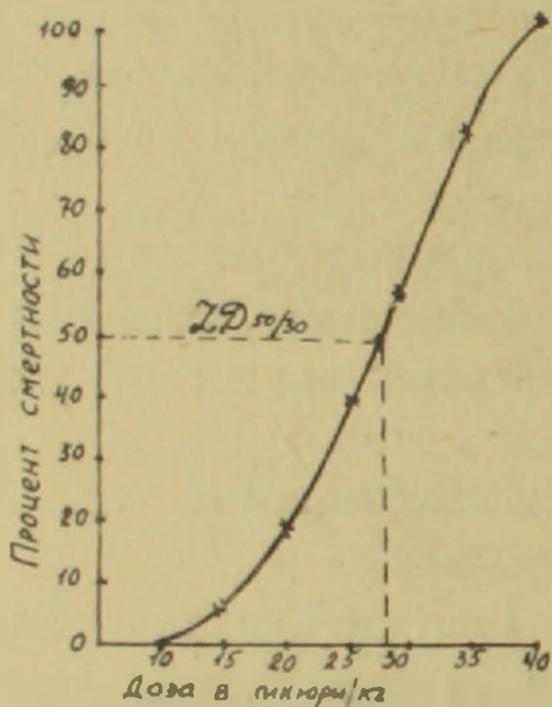


Рис. 1. Чувствительность мышей при испытании токсичности серы-35.

для крыс является—20, LD_{50} —31 и DL_{100} —45 мкюри/г.

Распределение серы-35 в организме. Литературные данные о распределении серы-35 в организме довольно разноречивы. Одни авторы критическим органом для серы-35 считают кожу (Н. Г. Гусев [2] и др.), а другие—яички (справочник МКРЗ).

В наших опытах распределение изотопа серы-35 (сернистый натрий) по органам и тканям исследовалось на 43 белых крысах в течение 30 дней. Всем крысам перорально было введено по 20 мкюри серы-35. Измерение активности в органах производилось через 30 мин., 1 и 24 ч. 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 и 30 суток. В каждый из указанных сроков забивалось по 3—5 крыс. Радиоактивность органов и тканей определялась методом сырых навесок. Подсчет активностей производился на установке Б-2.

По данным наших опытов, изотоп S^{35} почти равномерно распределяется в организме. Мы не могли отметить наличие какого-нибудь критического органа, на что указывают некоторые авторы. У нас складывается такое мнение, что радиоактивная сера равномерно распределяется в организме, причем, с течением времени наблюдается ее перераспределение. Однако, можно отметить, что сера-35 в несколько большем количестве накапливается в желудочно-кишечном тракте, почках, крови, коже, яичках и несколько меньшем в селезенке, костях, легких, сердце, мышцах. Такого же мнения в литературе придерживаются и некоторые авторы, в частности Хевеши [14], Зингер и Маринелли [16] и др.

Люминесцентная микроскопия периферической крови и костного мозга. Основываясь на данных ряда авторов (М. Н. Мейсель и В. А. Сондак, [7], М. Я. Ходас [15], И. Г. Красных [6], И. Н. Иванов [4] и др.) о чувствительности метода люминесцентной микроскопии крови при лучевых поражениях, мы использовали этот метод для регистрации самых

ранних изменений в крови животных при введении им внутрь S^{35} . Причем, если люминесцентно-микроскопические изменения при внешнем облучении изучены довольно подробно, то в отношении этих изменений при внутреннем облучении того же сказать нельзя, так как данные исчерпываются единичными работами (О. С. Сергель и др. [13]), а при действии изотопа серы-35 совершенно отсутствуют.

Изменение данных люминесцентной микроскопии периферической крови в зависимости от дозы однократного внутреннего введения S^{35} исследовалось на 4 группах крыс по 10 животных в каждой. Животные однократно получали изотоп серы-35 в виде раствора $Na_2S^{35}O_4$ в следующих дозах: 1 группа—72 мкюри/кг (ПДК за год), 2 группа—5 мкюри/кг и 3 группа—15 мкюри/кг, 4 группа—контроль.

Кровь, обработанная по методу М. Н. Мейселя и В. А. Сондак [7] исследовалась до затравки (фон), после затравки животных через полчаса, час, 3 ч., 5 ч., 24 ч., 5 суток, 10 суток и т. д. При этом, до затравки наблюдалось 96—100% зеленого свечения клеточных элементов и только единичные клетки были окрашены в желтые и оранжевые цвета разной тональности.

Исследования показали, что при поступлении внутрь изотоп серы-35 вызывает изменение свечения лейкоцитов—уменьшение количества клеток, окрашенных в зеленый цвет, и нарастание числа лейкоцитов, окра-

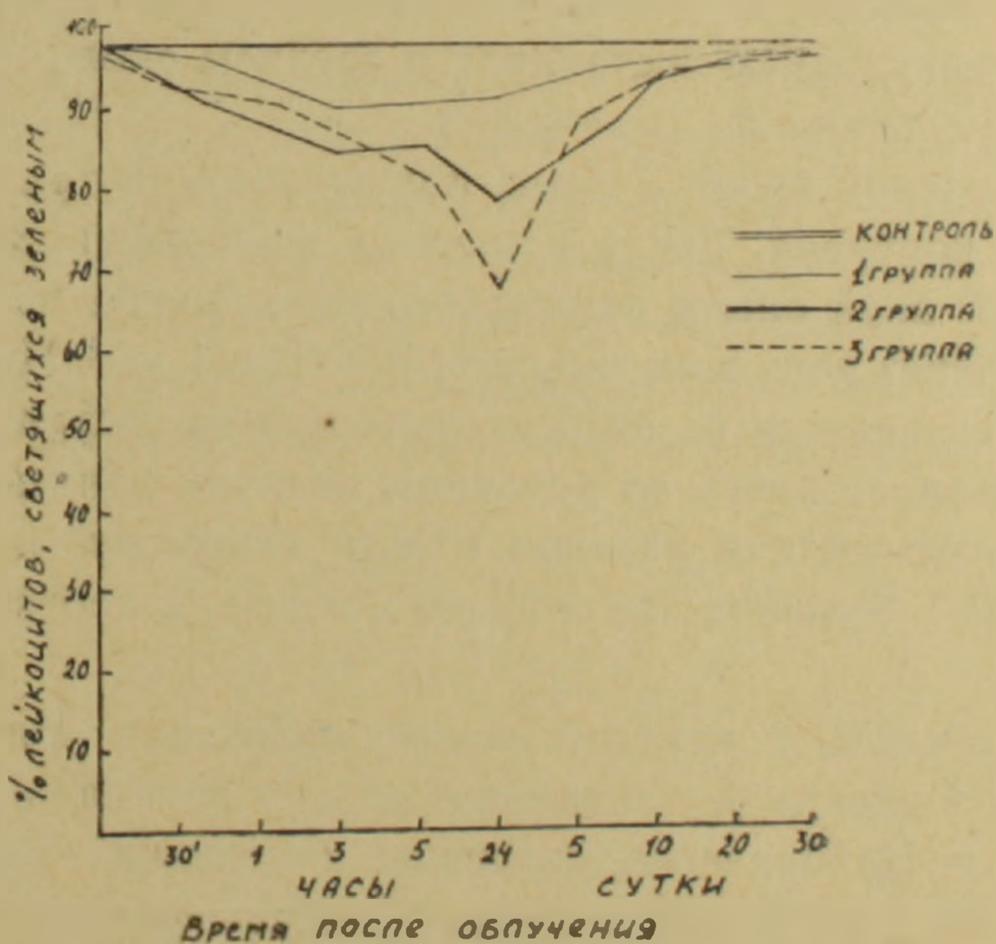


Рис. 2. Изменение свечения ядер лейкоцитов крови под влиянием облучения серой-35.

шенных в зеленый цвет, и нарастание числа лейкоцитов, окрашенных в желтые, оранжевые и красные тона. Хотя эта однородная реакция наблюдалась во всех группах, но изменения были выражены во 2 группе ярче, чем в первой, а в третьей группе ярче, чем во второй, т. е. количество образующихся дегенеративных клеток (М. Н. Мейсель) было пропорционально дозе облучения (рис. 2).

При исследовании люминесцентной реакции костного мозга в ответ на введение внутрь кроликов серы-35 выявлена однотипная реакция с той, что и при исследовании периферической крови.

Согласно нашему заключению, при внутреннем облучении изотопом S^{35} наблюдается характерная ранняя реакция периферической крови и костного мозга, которая выражается в измененной люминесценции, имеющей место, начиная уже с 30 мин. и до 5—10 суток после введения препарата. В этот же период в крови и костном мозге отмечается появление микронекротических очагов, механизм образования и специфичность которых для лучевых поражений довольно подробно исследованы М. Н. Мейселем и В. А. Сондак [7], Т. М. Кондратьевой [5], М. П. Бухманом и Т. М. Кондратьевой [1] и др. Максимум микронекрозов отмечается в период от 12 до 24 ч. после введения изотопа животным.

Изменения периферической крови. Общеизвестно, что при внутреннем облучении одним из ранних проявлений в организме являются изменения в системе крови.

Мы изучали изменения периферической крови в зависимости от дозы однократного введения внутрь серы-35 на 4 группах крыс, по 10 в каждой. Все дозы S^{35} оставались теми же, что и при исследовании периферической крови методом люминесцентной микроскопии.

Красная кровь у крыс контрольной группы в течение двух месяцев исследования не изменялась: число эритроцитов в 1 мм^3 было в среднем 7500000—8000000, а количество гемоглобина колебалось в пределах 90—110%; ретикулоциты составляли в среднем около 20%, ретикулоцитоза и ретикулопении не отмечалось.

Состав красной крови у крыс, получивших внутрь серу-35, заметно отличался от контроля. Так, у животных всех опытных групп в течение первых 20—30 дней опыта отмечалось уменьшение числа эритроцитов, которое уже через день доходило до 6300000 в 1 мм^3 . Число эритроцитов продолжало оставаться на относительно низких цифрах в течение всего опыта и не возвращалось до исходных величин вплоть до 50 дня (статистически—достоверная разница между контролем и опытными группами отмечена в большинстве случаев и почти на протяжении всего опыта, рис. 3).

Нами выявлены и незначительные колебания количества гемоглобина с общей тенденцией к снижению во всех группах с восстановлением к концу опыта. Наиболее значительные изменения отмечены в 3 группе крыс (70%) на 20—30 сутки опыта. Следует отметить, что количество ретикулоцитов в крови у животных в первые дни опыта в 1 и 2 группах увеличивалось и достигало максимума на 5 сутки (54%—2 группа), но уже с 30 суток оно падало до уровня контроля и ниже, доходя до 10—15%. В третьей же группе количество ретикулоцитов падало сразу, достигая минимума на 5 сутки опыта (12%), но после этого прежний уровень постепенно восстанавливался.

Характерными были изменения со стороны белой крови. У крыс контрольной группы общее число лейкоцитов колебалось от 15000 до

8000. Количество нейтрофилов изменялось в пределах 4000—4500 в мм^3 , а число лимфоцитов составляло 9000—11500 в мм^3 .

В первые же дни опыта у подопытных животных отмечалось увеличение абсолютного количества лейкоцитов в среднем от 20 до 22 тысяч. Этот лейкоцитоз держался однако недолго и, начиная уже с 10 дня, быстро падал до уровня контроля.

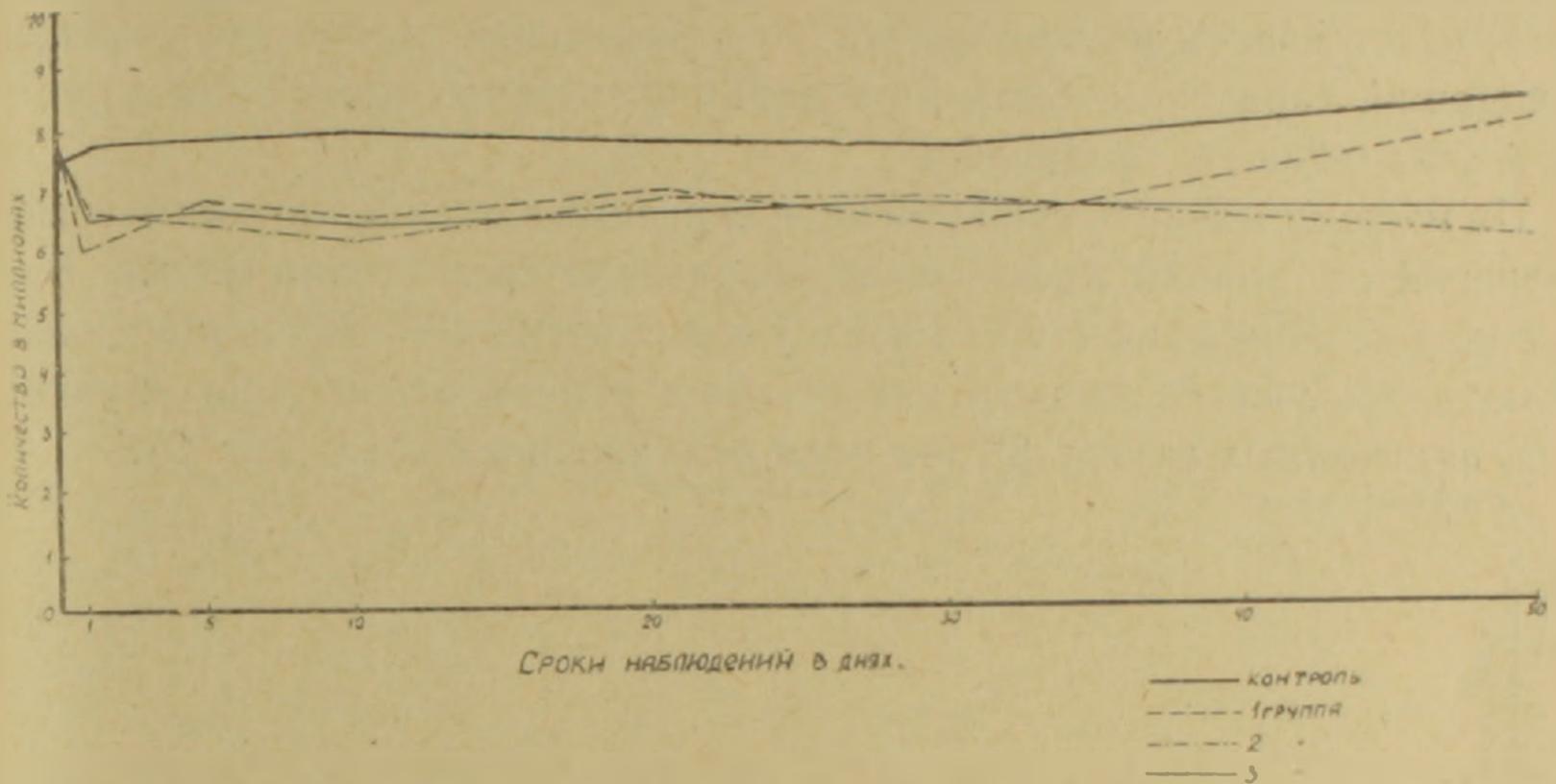


Рис. 3. Изменение количества эритроцитов.

У животных, которым вводилась сера-35 в первые дни наблюдалось увеличение молодых форм нейтрофилов. Это увеличение достигало максимума спустя 1 сутки после начала опыта, доходя до 370 в мм^3 против 40—60 до начала опытов. Затем их количество несколько уменьшалось, но продолжало оставаться на относительно высоких цифрах (250—300 в мм^3) вплоть до конца опыта (данные статистически достоверны). При подсчете коэффициента сдвига ядер нейтрофилов выявлен сдвиг влево (рис. 4).

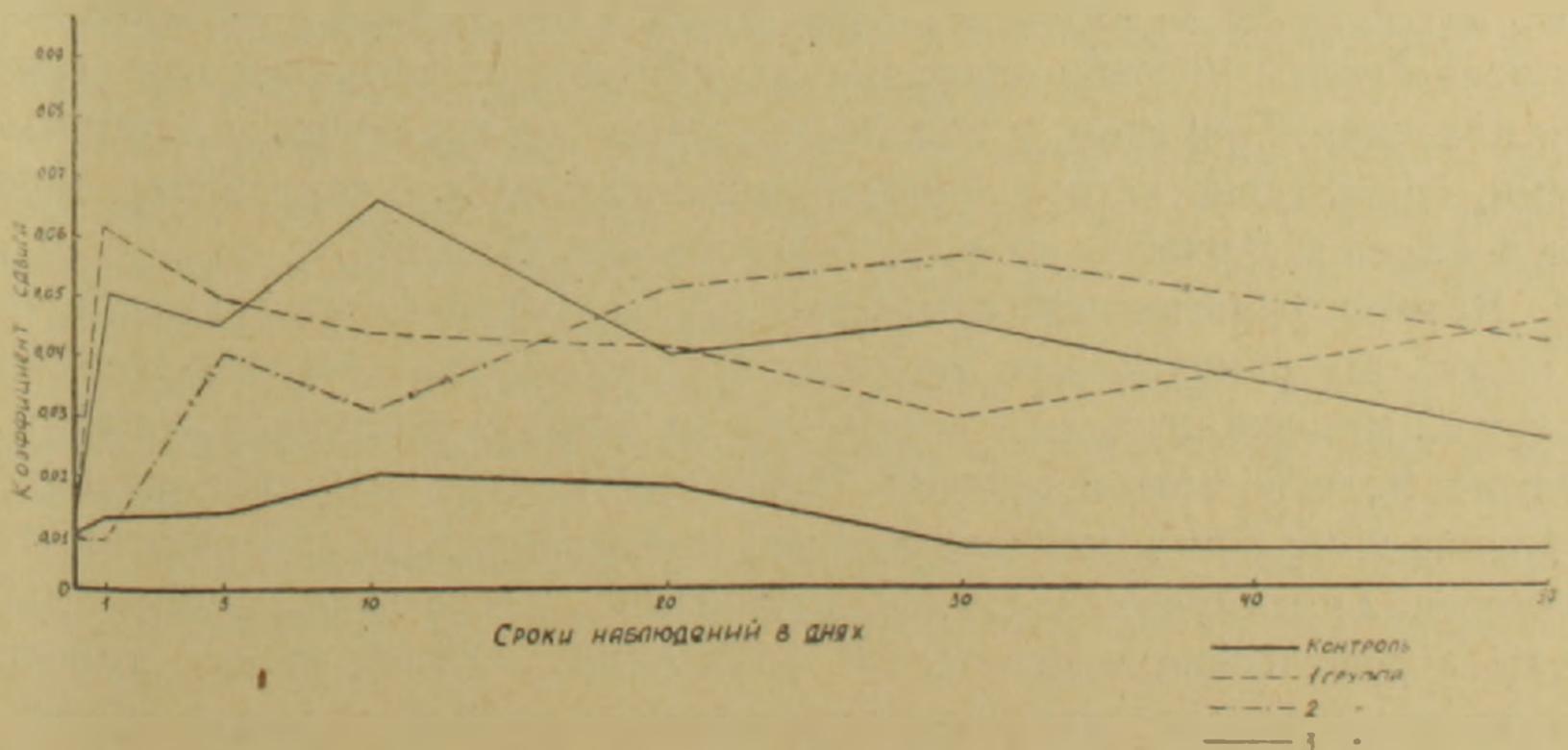


Рис. 4. Коэффициент сдвига ядра нейтрофилов.

Известно (Д. И. Закутинский [3], Э. Б. Курляндская, Н. Л. Белобородова, Е. К. Редькина [8] и др.), что ведущим звеном в патологии, вызванный действием изотопов на кроветворение, являются изменения со стороны лимфоцитов. Однако в наших опытах мы не могли отметить заметного отклонения в количестве лимфоцитов от нормы. Лимфоцитоз, имевший место в первые 10 дней (14—15 тыс. в 1 мм^3); был выражен незначительно (13—14% от исходного уровня), а лимфопения, как таковая, почти совсем не отмечалась, т. е. изменения лимфоцитов носили преходящий характер и были в пределах возможных колебаний с некоторой тенденцией к увеличению.

По нашему мнению, существенное значение в оценке патологических изменений со стороны крови имеет увеличение числа эозинофилов. Выраженная эозинофилия (700—1000 в 1 мм^3 , против 400—500 в контроле) наблюдалась уже со второго дня опыта и отмечалась во всех группах крыс, получивших внутрь S^{35} , на всем протяжении опыта (рис. 5).

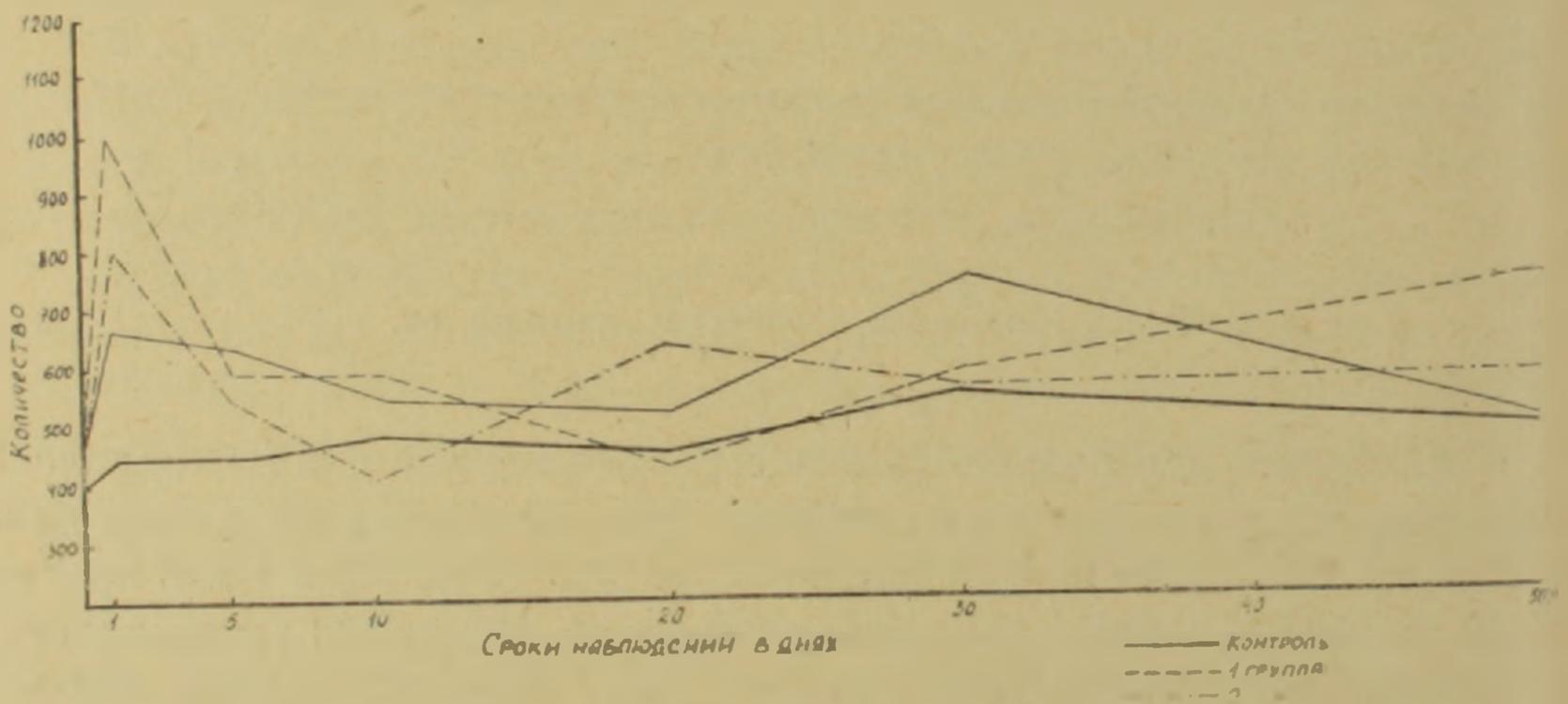


Рис. 5. Изменение количества эозинофилов.

Для суждения о полноценности опытных крыс мы также пользовались интегральными методами, в частности — измерением веса животных и определением их работоспособности методом регистрации длительности плавания. При этом, у подопытных крыс, по сравнению с контрольными, обнаружено четкое, статистически-достоверное отставание нарастания веса и снижение их работоспособности (рис. 6).

Патоморфологические изменения. Наши исследования показали, что в результате однократного введения крысам внутрь изотопа серы-35 в дозах 72 мккюри/кг, 5 и 15 мкюри/кг в их органах наступает целый ряд патоморфологических изменений. Наиболее выраженными они оказались в группе крыс, которым была введена наивысшая доза (15 мккюри/кг). Изменения преимущественно обнаруживались в селезенке, где были найдены атрофические изменения в фолликулах. Одновременно имелись выраженные гиперпластические изменения в красной пульпе с явлениями трабекулярного склероза.

Резкое полнокровие с кровоизлияниями встречалось и в других органах. В печени отмечались нарушения кровообращения с вторичными дистрофическими изменениями паренхимы. В легких — резкие нарушения кровообращения с перибронхиальными воспалительными фокусами.

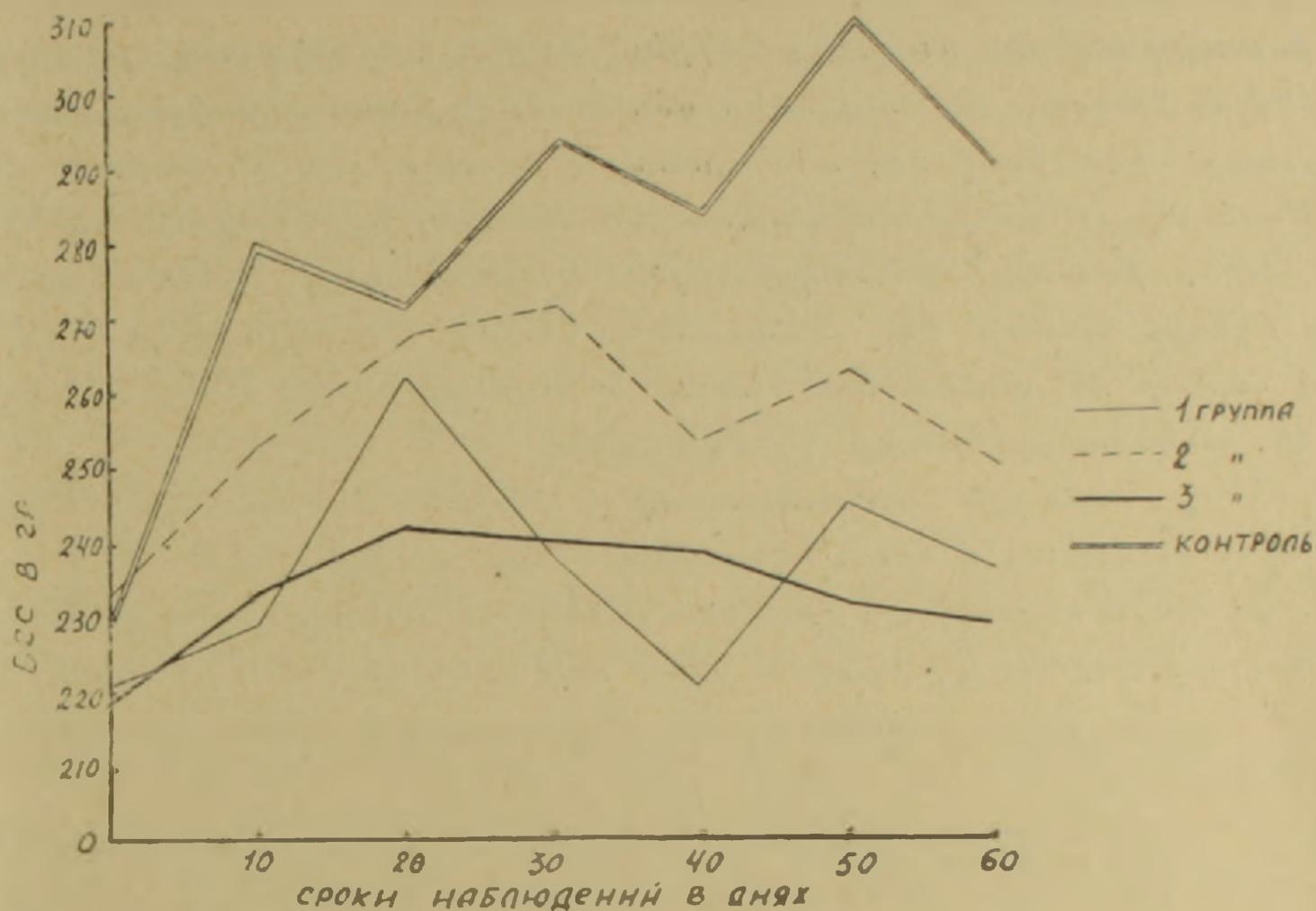


Рис. 6. Динамика веса у крыс.

В ы в о д ы

На основании изложенного мы пришли к следующим выводам:

1) параметры токсичности изотопа серы-35: а) минимально-смертельная доза для мышей—15, для крыс—20 мкюри/кг; б) ЛД₅₀ для мышей—29, для крыс—31 мкюри/кг; в) ЛД₁₀₀ для мышей—40, для крыс—45 мкюри/кг;

2) S³⁵ почти равномерно распределяется в организме, причем, с течением времени наблюдается ее перераспределение;

3) при помощи метода люминесцентной микроскопии крови и костного мозга выявляются дегенеративные изменения со стороны лейкоцитов, которые обнаруживаются уже через полчаса после попадания S³⁵ в организм и пропорциональны дозе облучения;

4) изотоп S³⁵ после попадания в организм животных вызывает у них в крови переходящую анемию, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево и эозинофилию;

5) преимущественные патоморфологические изменения обнаруживаются в селезенке, где появляются атрофические процессы в лимфоидных фолликулах.

Ն. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ՌԱԴԻՈԱԿՏԻՎ ԾՄԵՔԻ ԲԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ ֆ ո փ ու լ մ

Ներկա հետազոտությունների նպատակն է եղել ուսումնասիրել ծծումբ-35-ի թունաբանության մի քանի հարցեր՝ սուր և խրոնիկական էքսպերիմենտում: Տվյալ հաղորդումը նվիրված է ծծումբ-35-ի թունավորության ուսումնասիրությանը՝ օրգանիզմի մեջ այն միանվազ մուծելու պայմաններում: Հետազոտության արդյունքները հանգեցնում են հետևյալ եզրակացություններին.

1. S^{35} -ի իզոտոպի թունավորության պարամետրերը մինիմալ մահացու դոզան մկների համար՝ 15, առնետների համար՝ 20 մկյուրի/կգ. 17-րդ մկների համար՝ 29, առնետների համար՝ 31 մկյուրի/կգ. 17 100-ր մկների համար՝ 40, առնետների համար՝ 45 մկյուրի/կգ:

2. S^{35} -ը համարյա հավասարաչափ է բաշխվում օրգանիզմի մեջ, ընդ որում որոշ ժամանակից հետո նկատվում է նրա վերաբաշխում:

3. Արյան և ոսկրածուծի լյումինեսցենտային միկրոսկոպիայի ժամանակ լեյկոցիտների կողմից դրսևորվում են համասեռ փոփոխություններ, որոնք երևան են պալիս S^{35} -ը օրգանիզմի մեջ թափանցելուց արդեն կես ժամ հետո և համեմատական են ճառագայթահարման դոզային:

4. S^{35} -ի իզոտոպը օրգանիզմի ներսը թափանցելուց հետո կենդանիների մոտ արյան մեջ առաջացնում է կայուն անեմիա, լեյկոցիտոզ, լիմֆոցիտոզ՝ հետագա լիմֆոպինիայով հանդերձ, էոզինոֆիլիա:

5. Առավելական պաթոմորֆոլոգիական փոփոխությունները երևան են պալիս փայծաղում, որտեղ առոսֆիկ պրոցեսներ են դրսևորվում սուլշանման ֆոլիկուլներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бухман М. П. и Кондратьева Т. М. Журн. Биофизика, т. 4, 4, 454, 1959.
2. Гусев Н. Г. Справочник по радиоактивным излучениям и защите, 1956.
3. Закутинский Д. И. Вопросы токсикологии радиоактивных веществ, 1959.
4. Иванов И. Н. Тез. докл. научн. конф. Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова, 1957.
5. Кондратьева Т. М. В сб. Медицинская радиология. М., АН СССР, 173, 1960.
6. Красных И. Г. Журн. Медицинская радиология, т. 4, 3, 1959.
7. Мейсель М. Н., Сондак В. А. Журн. Биофизика, т. 1, вып. 3, 1956.
8. Мат. по токсикологии радиоактивных веществ. Сб. под ред. действ. чл. АМН СССР, проф. А. А. Летавета и проф. Э. Б. Курляндской. Вып. 1, 2 и 3, 1957, 1960 и 1962.
9. Оганесян Н. М. Журн. Экспериментальной и клинической медицины АН АрмССР, т. II, 6, 1962.
10. Оганесян Н. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. XV, 10, 1962.
11. Оганесян Н. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. XIV, 9, 1961 и т. XV, 1, 1962.
12. Оганесян Н. М. Сб. трудов УМСа Армянской ССР, т. 3, 1962.
13. Сергель О. С., Зубовский Г. А. и Иваницкая Л. А. Журн. Вопросы рентгенологии и радиологии, т. 1, 59, 1959.
14. Хевеши Г. В кн. Радиоактивные индикаторы, 314, 1950.
15. Ходас М. Я. Журн. Мед. радиология, 3, т. 4, 1959.
16. Singher H. O. and Marinelli L. A. Science, 101, 414, 1945.