ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բժշկական գիտ. I, № 1, 1961 Медицинские науки

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С. А. АКОПЯН

О ТОКСИЧНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Существуют различные взгляды на механизм биологического действия проникающего излучения. Почти все согласны с тем, что первичный радиобиологический эффект вызывается непосредственным повреждающим действием лучистой энергии на ткани.

Многие исследователи считают, что эти изменения в органах и тканях происходят рефлекторно—через нервную систему (И. Р. Тарханов [16], Е. С. Лондон [11], М. И. Неменов [14], П. С. Купалов [9] и др.). Другие авторы в лучевых реакциях организма большую роль придают первичным изменениям обмена веществ, эндокринным сдвигам и нарушениям трофики.

По мнению некоторых исследователей (П. Н. Киселев [10]) в механизме лучевой болезни принимает некоторое участие также желудочно-кишечный тракт. После облучения, вследствие развивающейся общей ваготонии, и, следовательно, повышения проницаемости стенок желудочно-кишечного тракта, нерасщепленный белок из пищеварительного канала проникает в кровяное русло и вызывает общую интоксикацию.

Свыше пятидесяти лет тому назад стало известно (Линзер и Хельбер [17]), что после рентгеновского облучения происходят значительные изменения биологических свойств крови. Эти исследования дали основание выдвинуть проблему токсемии при лучевой патологии. Впоследствии, трудами многих авторов (П. Д. Горизонтов [4], Г. П. Груздев [3] и др.) полностью подтвердилось, что у облученного животного в крови образуются также токсические вещества, которые играют определенную роль в длинной и сложной цепи развивающихся симптомов лучевой болезни.

В свете этих и многих других исследований нам казалось, что подобные токсические вещества при лучевой болезни могут обнаруживаться не только в крови, но и в других тканях и жидкостях организма. Для выяснения этого мы задались целью изучить биологические свойства экстрактов различных тканей организма, а также мочи, лимфы, спинномозговой жидкости и соков желудочно-кишечного тракта.

В настоящем сообщении мы останавливаемся на результатах изучения биологического действия желудочного сока облученного животного.

1. Выявление токсических веществ в желудочном соке облученной собаки

а) **Проба на проницаемость кожи.** Из литературы известно, что некоторые тканевые мебраны обладают свойством односторонней проницаемости (Д. Л. Рубинштейн [14], Ю. А. Кригер [6] и др.). Например, основная краска (нейтральная красная) проникает через кожу лягушки в направлении от соединительно-тканевых слоев (слабо-щелочная реакция) к эпителию (кислая реакция). В противоположном же направлении (от эпителия к соединительной ткани) она практически не проникает.

Ю. А. Кригер и О. М. Зорина [7] усматривали, что общее и локальное облучение лягушек не устраняет одностороннюю проницаемость кожи для нейтральной красной и не извращает направление ее проникновения. Однако облучение приводило к значительному увеличению односторонней проницаемости кожи в направлении от соединительной ткани к эпителию. А. М. Кузин и Н. Б. Стражевская [7] и др. также установили изменение проницаемости клеток и тканей под влиянием ионизирующей радиации.

Нами была поставлена задача проверить влияние плазмы крови и желудочного сока облученного животного на проницаемость кожи лягушки, а также выявить наличие в крови и в желудочном соке отмеченных животных таких веществ, которые оказывали бы на проницаемость кожи аналогичное действие (Л. Лачинян).

Имея ввиду, что активная реакция растворов, соприкасающихся с соединительно-тканной поверхностью кожи, имеет решающее значение для скорости и односторонности проникновения красителя, мы предварительно нейтрализовали желудочный сок. В части опытов кожу лягушки привязывали к трубке таким образом, чтобы морфологически наружная сторона ее являлась наружной стороной образующегося при этом цилиндра. В другой части опытов кожный мешок был обращен соединительным слоем наружу. В каждой из цилиндров наливалось по 2,5 мм 0,125% раствора нейтрального красного, приготовленного на нейтрализованном желудочном соке. Определение концентрации прошедшей краски производилось при помощи концентрационного колориметра КОЛ—1.

Как показали опыты, при действии на кожу лягушки нейтрализованного желудочного сока и плазмы крови облученного животного происходит некоторое повышение проницаемости кожи (табл. 1), тогда как в контрольных опытах подобных изменений не было обнаружено.

Средние данные изменения проницаемости кожи под влиянием желудочного сока, взятого в разные дни лучевой болезни, изображены на рис. 1.

Из рисунка видно некоторое понижение проницаемости в первые дни после облучения и значительное волнообразное повышение (до 170%) в следующие дни. Односторонняя проницаемость была сохране-

на и после действия желудочного сока облученной собаки. Этот факт дает основание считать, что в крови и желудочном соке облученного животного накапливаются такие токсические вещества, которые изменяют проницаемость кожи.

Рис 1. Изменение проницаемости кожи для нейтральной красной под влиянием желудочного сока облученной собаки. По оси абсцисс — сутки после облучения; по оси ординат — количес во прошедшей краски (в $^0/_0$ от контроля).

В этой работе в нашу задачу не входит вопрос установления природы этих токсических веществ или выяснения механизма изменения проницаемости.

б) **Метод Бусканио-Кимбаровского.** В основе этого метода лежит так называемая «черная реакция», при которой исследуемая жидкость (моча, плазма крови и т. д.) кипятится с 0,5% водным раствором азотнокислого серебра в течение—2—3 мин. Образуются осадки различной окраски и оттенков в зависимости от степени токсичности.

Окраска этих осадков получает свои цифровые обозначения в таблице Кимбаровского. От 0 до 15 дают белые и молочные цвета осадки, не обладающие токсичностью, от 90 до 100—черные и темнокоричневые, имеющие самую высокую токсичность.

Наши исследования (А. Захарян, Л. Киракосян), показали (табл. 1), что желудочный сок, полученный в скрытый период лучевой болезни, обладает сравнительно небольшой токсичностью. В этом случае показатель Кимбаровского растет всего на несколько единиц. В период разгара лучевой болезни проба дает оранжевый цвет, что соответствует величине 40—50 по Кимбаровскому. В последующие дни по мере углубления лучевой болезни в большинстве случаев токсичность желудочного сока продолжает возрастать. При благоприятном исходе болезни токсичность желудочного сока постепенно уменьшается, доходя до нормы на 30-й день (Джек, Марсик).

Две собаки погибли после облучения дозой 1000 р. Из них одна собака погибла на второй день после облучения, другая—на 4-й день. Высокая токсичность желудочного сока у них проявлялась с первых дней облучения.

в) **Парамецийная проба.** Инфузория является хорошим объектом для обнаружения токсических веществ в окружающей среде. Действие многих лекарственных и дезинфекцирующих веществ изучено на парамециях. Наличие токсических веществ в крови и других жидкостях организма при тех или иных заболеваниях также обнаружено парамецийной пробой. Установлено, например, что при нормальной сыворотке через сутки движение инфузорий останавливается, при саркомной же сыворотке наблюдается смерть всех инфузорий.

Настюкова [13] в крови человека с раковой опухолью при помощи парамецийной пробы обнаружила токсины, исчезающие при удалении опухоли и почти никогда не встречающиеся при других заболеваниях. Таким образом, этот метод исследования оказался пригодным для прогностических и диагностических суждений о течении заболевания. В. С. Генес и др. [1] показали, что в крови облученных животных накапливаются токсические для парамеции вещества, которые при выздоровлении животных от острой лучевой болезни исчезают. Мы решили воспользоваться этой удобной методикой для обнаружения токсических веществ в желудочном соке. С этой целью на культуру парамеции прибавляется равное количество нейтрализованного желудочного сока. После наблюдения под бинокулярным микроскопом смесь помещается во влажную камеру и в термостат при 25°С. Через сутки опять производится подсчет числа парамеций.

Опыты наших сотрудников (А. Захарян, Л. Киракосян) показали, что нейтрализованный желудочный сок здоровой собаки для парамеций является нормальной средой, где они могут долгое время существовать и даже размножаться. Иная картина получается при действии желудочного сока облученной собаки. При этом в желудочном соке накапливаются токсические для парамеции вещества. Мы разработали способ определения пороговой концентрации токсических для парамеции веществ путем разбавления желудочного сока. При этом устанавливается определенная зависимость между величиной дозы облучения, «тяжестью» заболевания и токсичностью желудочного сока.

В большинстве случаев удается установить некоторое соответствие между результатами определения токсичности по Кимбаровскому и парамецийной пробой. Так, желудочный сок с показателем токсичности 45, по Кимбаровскому, очень быстро парализует подвижность парамеций, а через 24 ч. в пробе не остается ни одного живого парамеция. В среде желудочного сока с токсичностью 25—30, по Кимбаровскому, рост инфузорий несколько замедляется. Интересно отметить, что при разбавлении такого желудочного сока наблюдается некоторый рост числа парамеций; желудочный сок с токсичностью 40—50, по Кимбаровскому, без разбавления действует смертельно. При разбавлении 1 : 1

Таблица 1

Токсичность желудочного сока облученных собак

Кличка собак	День облучения	Токсичность по Бускайнио-Кимбаровскому	Число парамеции в 1 капле	
			в начале опыта	через 24 ч.
Каштан	До облуч.	0	20	50
	3-й день после облуч. .	45	17	0
Джек	До облуч.	0	30	45
	4-й день после обл. . .	30	15	0
	8 й „ „ „ . .	40	50	0
Черная	4-й „ „ „ . .	40	70	0
	20-й „ „ „ . .	15	27	13
Христ	1-й „ „ „ . .	15	45	18
	4-й „ „ „ . .	60	35	0

наблюдается замедление роста и уменьшение числа инфузорий, а при разбавлении 1:2 желудочный сок не оказывает токсического действия. Изложенные данные позволяют рекомендовать все использованные нами методы в качестве тестов для диагностики острой лучевой болезни у животных, возможно и у людей, а также и контроля за ее течением в определенном диапазоне доз.

2. Биологическое действие желудочного сока облученного животного

Установив, что при больших дозах облучения, а в особенности в период разгара лучевой болезни, в желудочном соке обнаруживаются токсические вещества, мы решили выяснить, какое патологическое значение могут иметь эти изменения для организма на разных стадиях развития лучевой болезни. На первых этапах разрешения этого вопроса исследовался характер изменения активности гемопоэтического фактора желудочного сока (С. А. Акопян [1]). При этом выяснилось, что по мере развития лучевой болезни после кратковременного начального повышения гемопоэтической активности желудочного сока происходит ее резкое уменьшение, вплоть до почти полного исчезновения.

В дальнейших опытах было подвергнуто более подробному изучению гуморальное влияние желудочного сока облученного животного на функции здорового организма реципиента. Для этого здоровым, необлученным кроликам внутривенно однократно и многократно вводился профильтрованный и нейтрализованный желудочный сок, взятый у фистульной собаки в различные сроки после облучения (С. Г. Аветян, А. Оганесян). Затем производилось динамическое изучение состава периферической крови кроликов.

В периферической крови определялось количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, изучалась лейкоцитарная формула с цитологическими особенностями. Кроме того, изу-

чались некоторые вегетативные функции: пульс, дыхание, подвижность животного, аппетит, вес, состояние волосяного покрова и температура. Контрольным кроликам вводился желудочный сок здоровой необлученной собаки. Гематологические исследования производились до опыта несколько раз и после однократной инъекции желудочного сока через 1, 3, 24 ч. В группе кроликов, которым желудочный сок вводился многократно (5—8 раз ежедневно), анализ крови производился после последней инъекции через 1, 3, 24 ч., а затем на 5, 15, 28 дни.

У кроликов, получивших внутривенно однократно желудочный сок облученной собаки, сдвиги в гематологическом составе были незначительны. Количество гемоглобина и эритроцитов уменьшалось всего на 5—10%, а количество лейкоцитов и ретикулоцитов изменялось в сторону значительного увеличения. Инъекцию желудочного сока кролики переносят хорошо.

Клинические изменения в первые дни у здоровых кроликов, получивших желудочный сок облученной собаки, не отличались от тех, которые имели место в контрольных опытах, получивших необлученный желудочный сок, однако в последующие дни в их клиническом состоянии обнаружился ряд кратковременных изменений, выразившихся в адинамии, понижении аппетита, небольшом снижении веса тела, урежении частоты пульса и дыхания.

У кроликов, многократно получавших желудочный сок, местами замечалась плешивость, шерсть тускнела, редела, животные делались пассивными, подолгу оставались на одном и том же месте и не пользовались предоставленной им свободой; оборонительные рефлексы были заторможены. У этой группы кроликов уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина было выражено больше, чем у кроликов, получивших однократные инъекции желудочного сока (10—15%). Максимальное падение отмечалось к 8—10 дню после инъекции желудочного сока. Следует отметить, что это снижение носило довольно стойкий характер. Восстановление нормы отмечалось лишь к 20—25 дню после инъекции, тогда как у кроликов, получивших однократно инъекцию желудочного сока, уже к 5 дню норма была восстановлена.

Ретикулоцитарная реакция носила двуфазный характер: повышение в первые часы после инъекции желудочного сока и понижение в последние дни.

Лейкоцитарная реакция имела трехфазный характер: довольно резкое снижение (на 60%) перед последней—8-й инъекцией, т. е. через 8 дней после первой инъекции желудочного сока, затем довольно быстрый рост, который продолжался всего несколько часов, и далее вновь медленное, но закономерное уменьшение числа лейкоцитов. Максимальное снижение (на 22% ниже исходного) отмечается к 15 дню после инъекции. К 28 дню после инъекции исходное количество лейкоцитов восстанавливается.

Наряду с количественными изменениями в морфологическом составе периферической крови, были обнаружены и некоторые качественные

сдвиги. Обнаруживались единичные гиперсегментированные гигантские нейтрофилы, плазматические клетки. Кроме того, были видны и распадающиеся клетки и вакуализация ядер и протоплазмы лимфоцитов (рис. 3, 4, 5, 6).

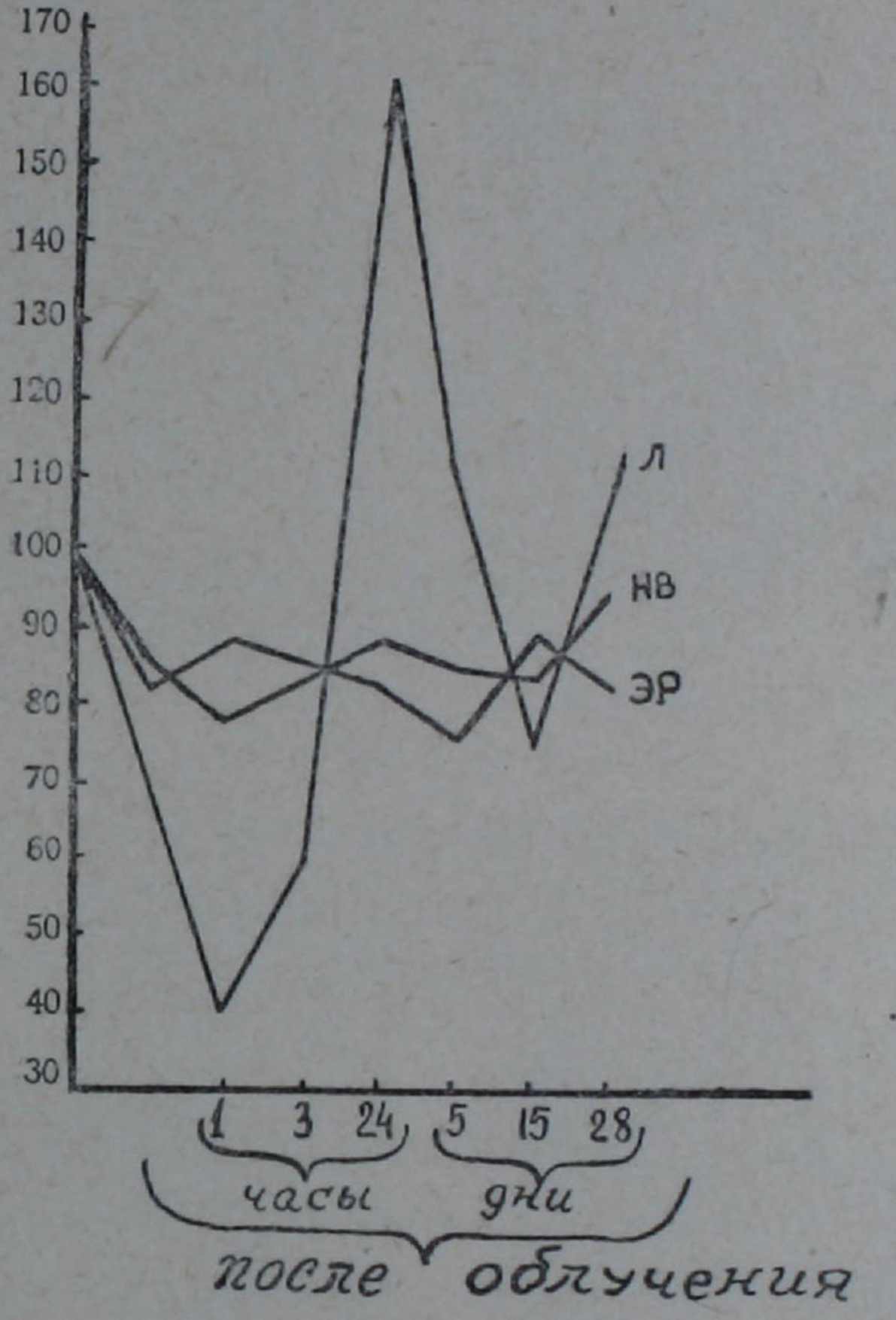

Рис. 2. Изменение количества лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина у кроликов, многократно получавших желудочный сок облученной собаки (дается в процентах от исходного уровня, принятого за 10%).

Таким образом, и эти данные свидетельствует о наличии и определенном значении токсического фактора в желудочном соке при лучевой болезни.

Сопоставляя с соответствующими данными П. Д. Горизонтова, Г. П. Груздева, Н. К. Евсеевой, В. Д. Рогозкина и других авторов, изучавших токсичность крови при лучевой болезни, мы можем заметить, что результаты почти идентичны. Однако результаты их исследований свидетельствуют о более сильной токсичности крови, чем токсичности желудочного сока.

Гематологические и функциональные сдвиги организма при обменном переливании облученной крови бывают более интенсивные, чем таковые при переливании желудочного сока облученного животного.

Итак, пораженные облучением животные ткани выделяют не только в кровь, но и в желудочный сок биологически активные вещества, способные изменять кроветворение в организме необлученного животного.

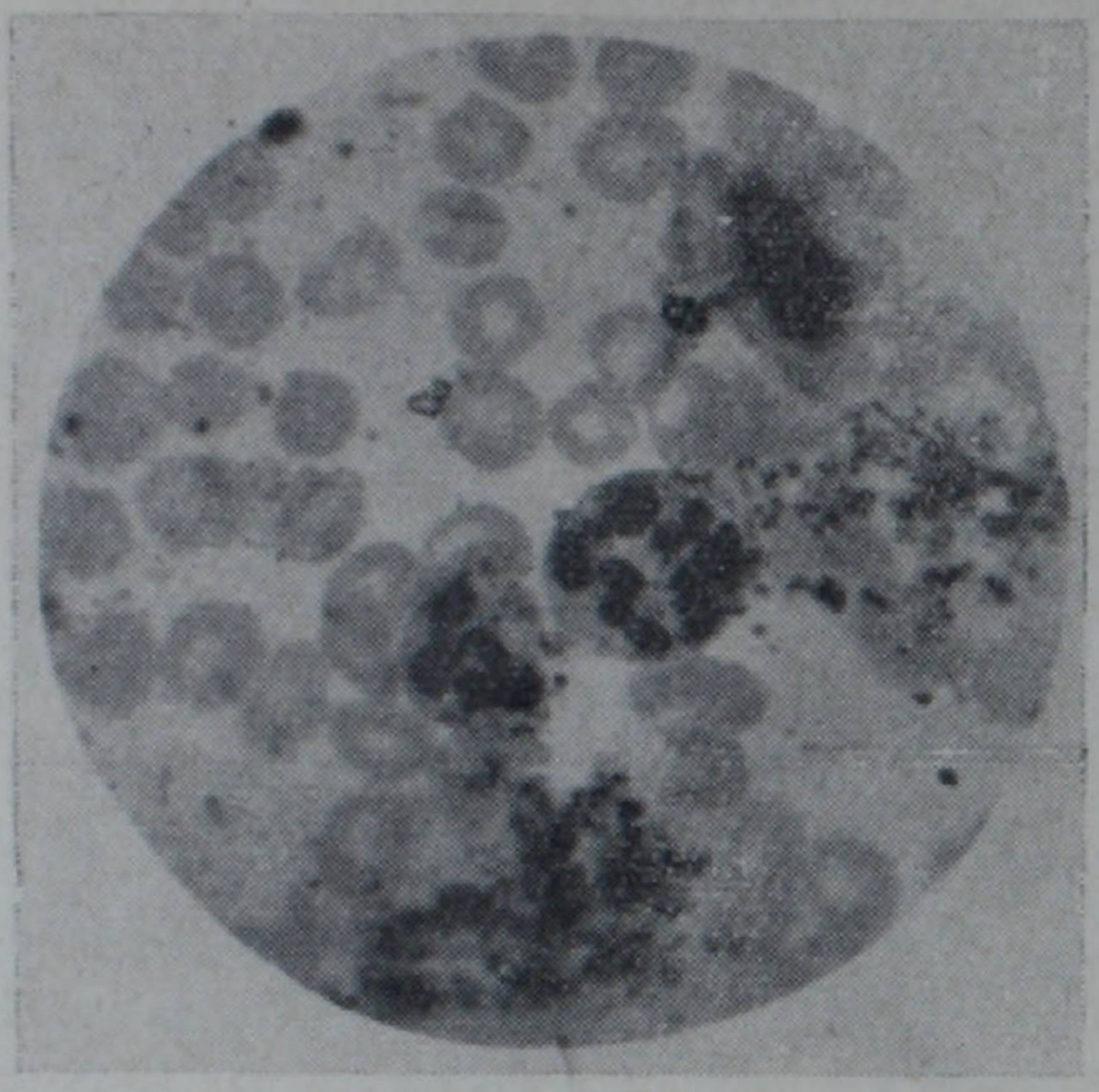

Рис. 3. Аниоцитоз нейтрофилов.

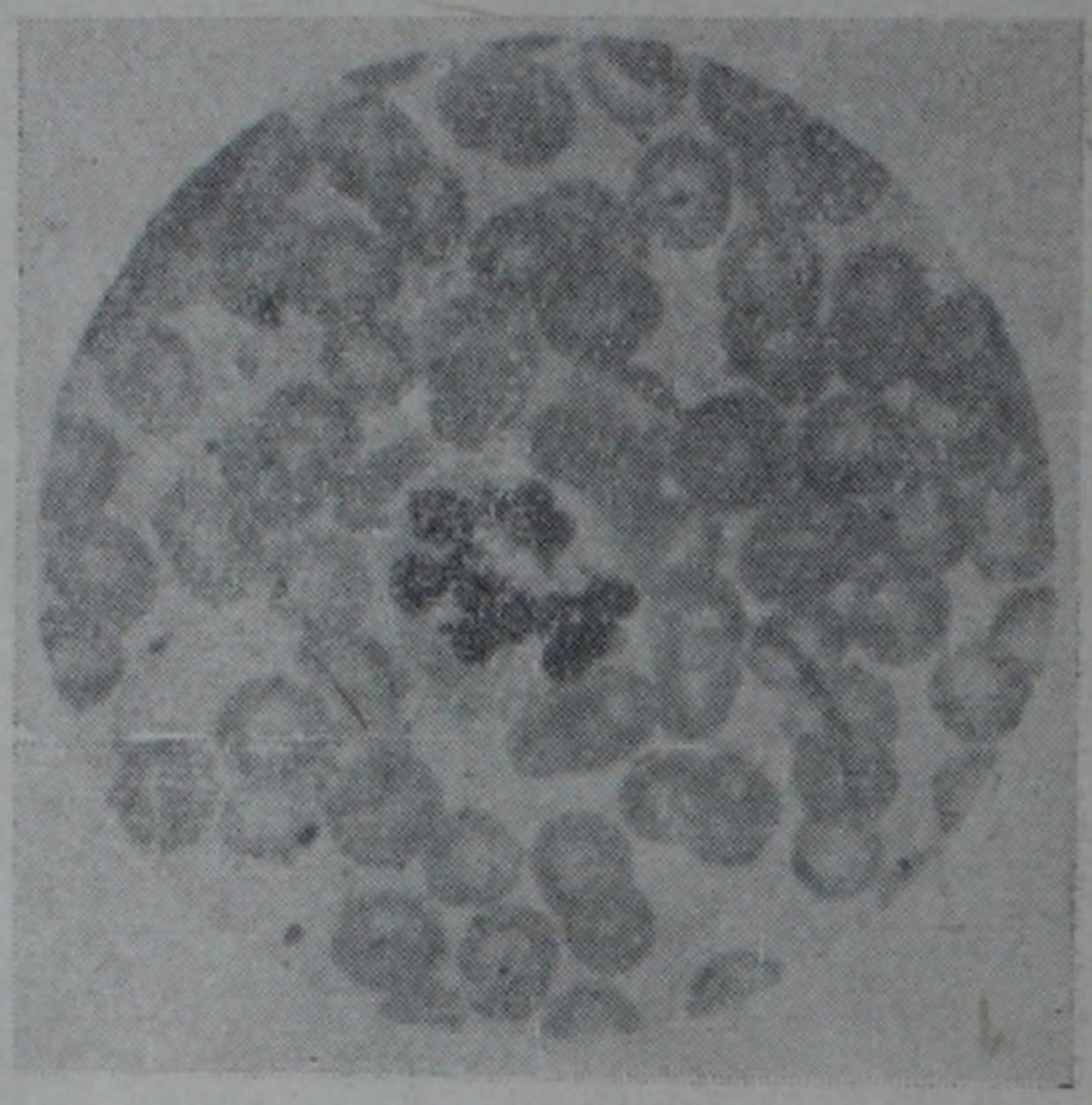

Рис. 4. Многосегментный нейтрофил.

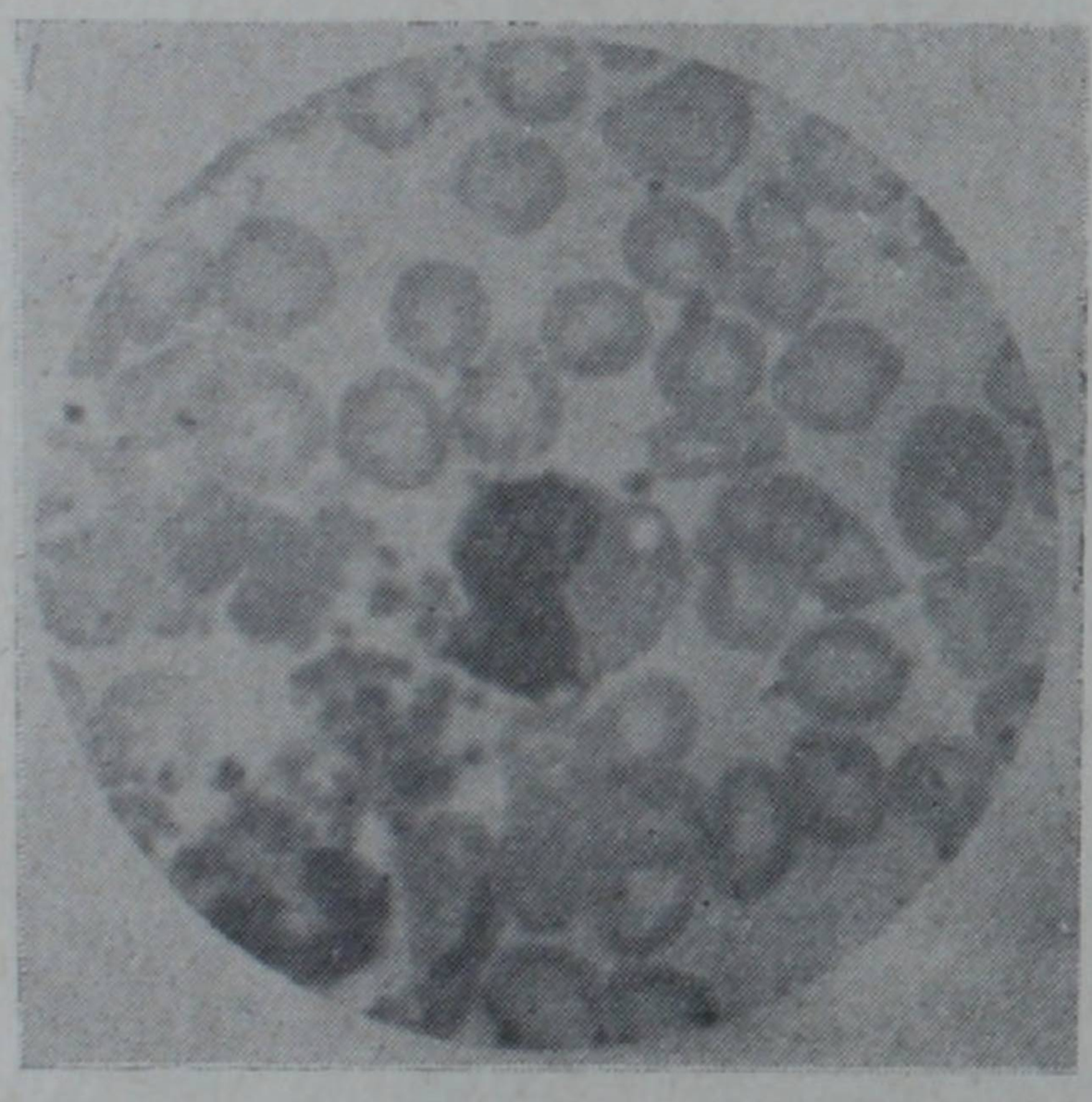

Рис. 5. Вакуолизация цитоплазмы.

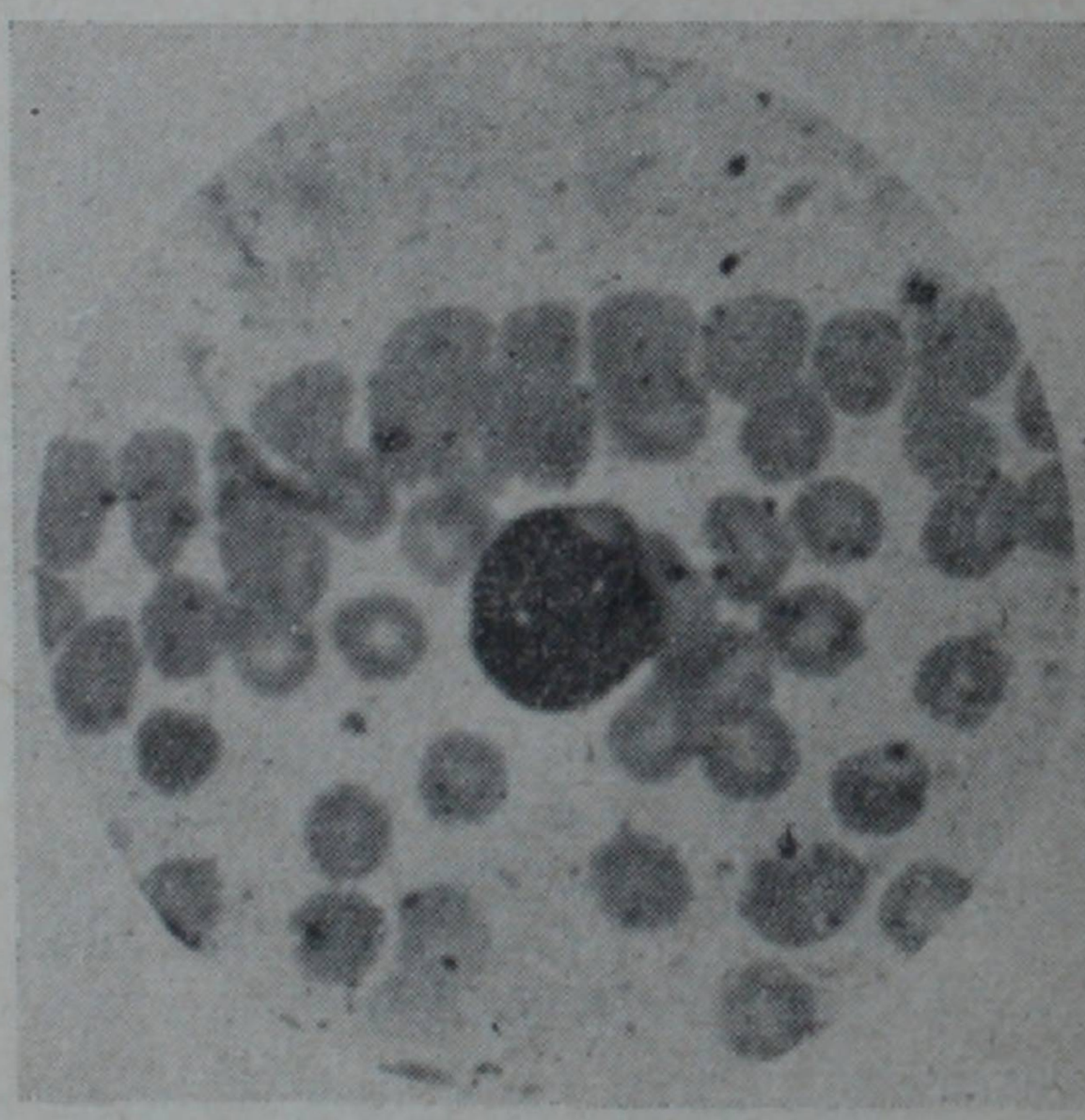

Рис. 6. Вакуолизация ядра.

Для суждения о степени токсичности желудочного сока была прослежена выживаемость подопытных животных при многократном введении большого количества желудочного сока облученной собаки. Для контроля вводился желудочный сок необлученных животных. Результаты этой серии опытов показали, что желудочный сок облученных животных понижает выживаемость животных, что также свидетельствует о его токсичности.

* * *

Наши исследования (С. Гонян) показали, что желудочный сок облученного животного вызывает изменение работы сердца подобно изменениям, происходящим при перфузии изолированного сердца кровью облученных животных. В ранних стадиях развития острого лучевого

поражения (в первые часы и сутки в желудочном соке собак появляются симпатомиметические вещества; в поздние же сроки после облучения появляются преимущественно вещества парасимпатической природы).

В заключение следует отметить, что нервно-гуморальные взаимоотношения в организме при воздействии ионизирующей радиации, являющейся чрезвычайно мощным раздражителем, изучены мало.

Кафедра физиологии
Ереванского государственного университета

Поступило 9.I 1961 г.

Ս. Ա. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

ՃԱՌԱԳԱՅԹՎԱԾ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՍՏԱՄՈՔՍԱՀՅՈՒԹԻ ՏՈՔՍԻԿԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Գորիզոնտովի, Գրուզդևի և այլ աշխատություններից հայտնի է, որ ճառագայթային հիվանդության ժամանակ արյան մեջ կուտակվում են այնպիսի տոքսիկ նյութեր, որոնք որոշակի դեր են խաղում այդ հիվանդության հետագա բարդացման գործում:

Մեր հետազոտությունները նպատակ ունեին պարզելու, թե ճառագայթահարված կենդանիների ստամոքսահյութի մեջ այդպիսի նյութեր չե՞ն կուտակվում և եթե կուտակվում են, ապա պարզել նրանց բիոլոգիական ազդեցությունը:

Տոքսիկ նյութերը հայտնաբերելու համար օգտվեցինք 1) մաշկի թափանցելիության, 2) Բուսկանիո-Կիմբարովսկու և 3) Պարամեցիաների փորձերից:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ճառագայթային հիվանդության ընթացքում ստամոքսահյութում կուտակվում են տոքսիկ նյութեր:

Տոքսիկականության մեծությունը որոշ սահմաններում կախված է հիվանդության ընթացքից: Հիվանդության բարենպաստ ելքի դեպքում ստամոքսահյութի թունավոր նյութերը հետզհետե անհետանում են: Այս տեսակետից մեր կիրառած մեթոդներն ունեն որոշ դիագնոստիկ և պրագնոստիկ նշանակություն: Ճառագայթային հիվանդությամբ տառապող կենդանիների ստամոքսահյութի մեջ տոքսիկ նյութերի առկայությունը հայտնաբերելուց հետո մենք խնդիր դրեցինք պարզելու նրանց բիոլոգիական նշանակությունը:

Այս նպատակով առողջ (չճառագայթահարված) ճագարներին միանվագ և բազմանվագ կարգով ներարկեցինք ճառագայթային հիվանդությամբ տառապող շների ստամոքսահյութ և ուսումնասիրեցինք ճագարների արյան կազմը և մի շարք վեգետատիվ ֆունկցիաներ:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ այս կենդանիների մոտ պարզանում են ճառագայթային հիվանդության որոշ սիմպտոմներ (նկատվում են արյան մորֆոլոգիական կազմի քանակական և որակական փոփոխություններ):

Այսպիսով, պարզվում է, որ ճառագայթային հիվանդության ընթացքի վրա որոշ ազդեցություն ունեն նաև ստամոքսահյութում կուտակվող տոքսիկ նյութերը:

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян С. А.*, О реактивности кроветворного аппарата и гемопоэтической активности желудочного сока облученных животных. В кн. „Вопросы рентгенологии и онкологии". 1958, III, стр. 267.
2. *Генес В. С., Арнаутов А. К., Джафаров Г. К.* Действие ионизирующих излучений на животный организм. Киев, 1958.
3. *Груздев Г. П., Евсеева Н. К.* и *Рогозин В. Д.* В кн. „Патологическая физиология острой лучевой болезни". М., 1958.
4. *Горизонтов П. Д.* Об изменении биологических свойств крови у облученных собак В кн. „Радиобиология". М., 1958, 37.
5. *Жоган Н. А., Козак В. А.* В кн. „Действие ионизирующих излучений на животный организм". Киев, 1958.
6. *Кригер Ю. А.* Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1940, 10, 176.
7. *Кригер Ю. А., Зорина О. М,* Биофизика, 1959. IV, 2, 214.
8. *Кузин А. М., Стрижевская Н. Б.* Биофизика, 1957, 1, 637.
9. *Купалов П. С.* Цит. по Неменову М. И., 1950.
10. *Киселев П. Н.* Вестник рентгенологии и радиологии, 1940, 22.
11. *Лондон Е. С.* Арх. биол. наук, 1904, 1Р, 191.
12. *Настюкова.* Докл. АН СССР, т. XIII, 8.
13. *Настюкова.* Зоолог. журн., т. XXI, в. 3, 1942.
14. *Неменов М. И.* Рентгенотерапия через воздействие на нервную систему. Медгиз, Л., 1950.
15. *Рубинштейн Д. Л.* Сб. „Проблема проницаемости", Медгиз, 1947.
16. *Тарханов И. Р.* О физиологическом действии рентгеновых лучей на центральную нервную систему. Больничная газета Боткина, 1896, 33 и 34.
17. *Linser P.* und *Helbar S.* „Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut",— Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin. Wiesb. 1905, 20. 143 S.