

Н. М. ОГАНЕСЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗОТОПА S^{-35} И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В известной нам литературе отсутствуют сведения о токсичности изотопа серы-35. Вместе с тем в «Санитарных правилах работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений» [6] предельно допустимые дозы изотопа S^{-35} снижены примерно на 3 порядка ($7 \cdot 10^{-9}$ (кюри/л—для воды, $3 \cdot 10^{-10}$ кюри/л—для воздуха рабочих помещений) по сравнению с нормами, рекомендуемыми МКРЗ, 1961 (для воды— $2-7 \cdot 10^{-6}$ и воздуха—от $6 \cdot 10^{-9}$ до $3 \cdot 10^{-7}$ кюри/л).

Такое значительное снижение, основанное главным образом на расчетных данных, должно получить биологическое обоснование в эксперименте на животных.

Поэтому мы поставили перед собой задачу изучить токсичность препарата серы-35 в эксперименте.

Для токсикологической оценки серы-35 мы использовали препарат сернистого натрия (водный раствор) с радиоактивным изотопом S^{-35} . Сернистый натрий представляет собой бесцветный прозрачный раствор. Его удельная активность в наших опытах была равна $1 \cdot 10^6$ мкюри/мл, содержание основного вещества 2—5 мг/мл. pH раствора был равен—6,7. Из других радиоактивных изотопов имелись примеси P-32 не более 0,01%. Препарат поступал в запаянных ампулах.

Токсичность серы-35 в наших опытах определялась на белых мышах. Вес животных был в среднем 20 г. Мыши были разбиты на следующие группы: I группа—контроль, II группа—получила 10 мкюри/кг, III—15 мкюри/кг, IV—20, V—25, VI—30, VII—35 и VIII—40 мкюри/кг изотопа S^{-35} . В каждой группе было по 10 животных. Возраст их был одинаковый. Раствор вводился пер ор однократно. Наблюдения над мышами производились нами в течение 30 дней.

Клиническая картина отравления развивалась постепенно. После введения изотопа с первых же дней у животных, особенно получивших большие дозы, появлялась общая слабость, вялость, понижался или полностью исчезал аппетит, животные отставали в весе. Возникновения желудочно-кишечных расстройств (тошнота, рвота, понос), характерных для острого поражения изотопами, мы не отмечали. В эти же самые сроки животные контрольной группы были очень активными, бросались на пищу, резвились. Часть подопытных животных в первые же дни погибла, а выжившие выходили из состояния слабости, постепенно силы их восстанавливались. Они становились более активными, начинали при-

нимать пищу и в дальнейшем ничем не отличались от контрольных мышей. Такое состояние «общего благополучия» у них оставалось до конца опыта. Однако на фоне такого сравнительно хорошего состояния животные в разные сроки опыта гибли.

Как показали наши исследования, при попадании серы-35 в организм животных изменяется кроветворение и люминесцентная картина крови [6, 7].

Таблица 1

Смертность белых мышей, подвергшихся действию $S-^{35}$ в различных концентрациях

Концентрация мкюри/кг	Затравлено мышей	Из них с указанием дня гибели после затравки			Всего	
		1—10	11—20	21—30	погибло	выжило
10	10	—	—	—	0	10
15	10	—	1	—	1	9
20	10	1	1	1	3	7
25	10	2	—	2	4	6
30	10	1	1	2	4	6
35	10	2	2	3	7	3
40	10	5	2	3	10	0

В табл. 1 приведены данные о смертности белых мышей при действии $S-^{35}$. Из таблицы видно, что минимальной смертельной дозой для мышей является 15 мкюри/кг, а доза в 40 мкюри/кг приводит к гибели всех животных этой группы в течение 23 дней ($ЛД_{100}$).

Нами вычислена также средняя смертельная доза ($ЛД_{50}$ за 30 дней). Для ее определения использован метод интерполяции Риды и Менча (он же является методом Беренса). Ход расчета $ЛД_{50/30}$ приведен в табл. 2.

Таблица 2

Токсичность $S-^{35}$ при введении per os (опыты на мышах)

Доза мкюри/кг	Экспериментальные данные		Интегрирование				
	число животных	Из них		погибло	выжило	сумма	% смертность
		пало	выжило				
10	10	0	10	0	41	41	0
15	10	1	9	1	31	32	3,3
20	10	3	7	4	22	26	15
25	10	4	6	8	15	23	34
30	10	4	6	12	9	21	57
35	10	7	3	19	3	22	86
40	10	10	0	29	0	29	100

На рис. 1 приведены данные процента смертности от серы-35 в зависимости от кривой индивидуальной чувствительности мышей. При помощи кривой индивидуальной чувствительности определена $ЛД_{50/30}$. Для этого с оси абсцисс, где нанесена цифра 50%, проведена линия, параллельная оси ординат, до пересечения с кривой индивидуальной чувствительности. Из точки пересечения на ось ординат опущен перпендикуляр, где нанесены значения доз и вычислено численное значение соответствующей искомой $ЛД_{50/30}$. Таким образом, нами была получена и средняя смертельная доза, равная в нашем опыте 29 мкюри/кг.

Для проверки полученной величины, мы ее вычислили также методом Кербера, по следующей формуле:

$$ЛД_{50/30} = ЛД_{100} - \frac{\varepsilon (z \cdot d)}{n}, \quad \text{где}$$

z — половина суммы погибших животных от применения двух рядом стоящих доз серы-35, d — разность величин рядом стоящих доз, n — число подопытных животных на одну дозу.

Таким образом, при расчете $ЛД_{50/30}$ по методу Рида и Менча и по формуле Кербера получаются близкие величины.

$$ЛД_{50/30} = 40 - \frac{118}{10} = 28,2 \text{ мкюри/кг.}$$

Для более правильного подхода к оценке токсичности серы-35 однотипные опыты поставлены и на белых крысах. Все животные были одинакового веса ($200 \text{ г} \pm 10$) и возраста (5—6 мес.). В каждой группе было по 5 животных. Число групп оставалось прежним, а дозировки — 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 45 мкюри на кг веса.

Таблица 3

Смертность крыс, подвергшихся действию серы-35 в различных концентрациях

Концентрация мкюри/кг	Затравлено крыс	Из них погибло, с указанием дня гибели.			Всего	
		1—10	11—20	21—30	пало	выжило
15	5	—	—	—	0	5
20	5	—	1	—	1	4
25	5	—	1	—	1	4
30	5	1	2	—	3	2
35	5	1	1	—	2	3
40	5	2	1	1	4	1
45	5	2	1	2	5	0

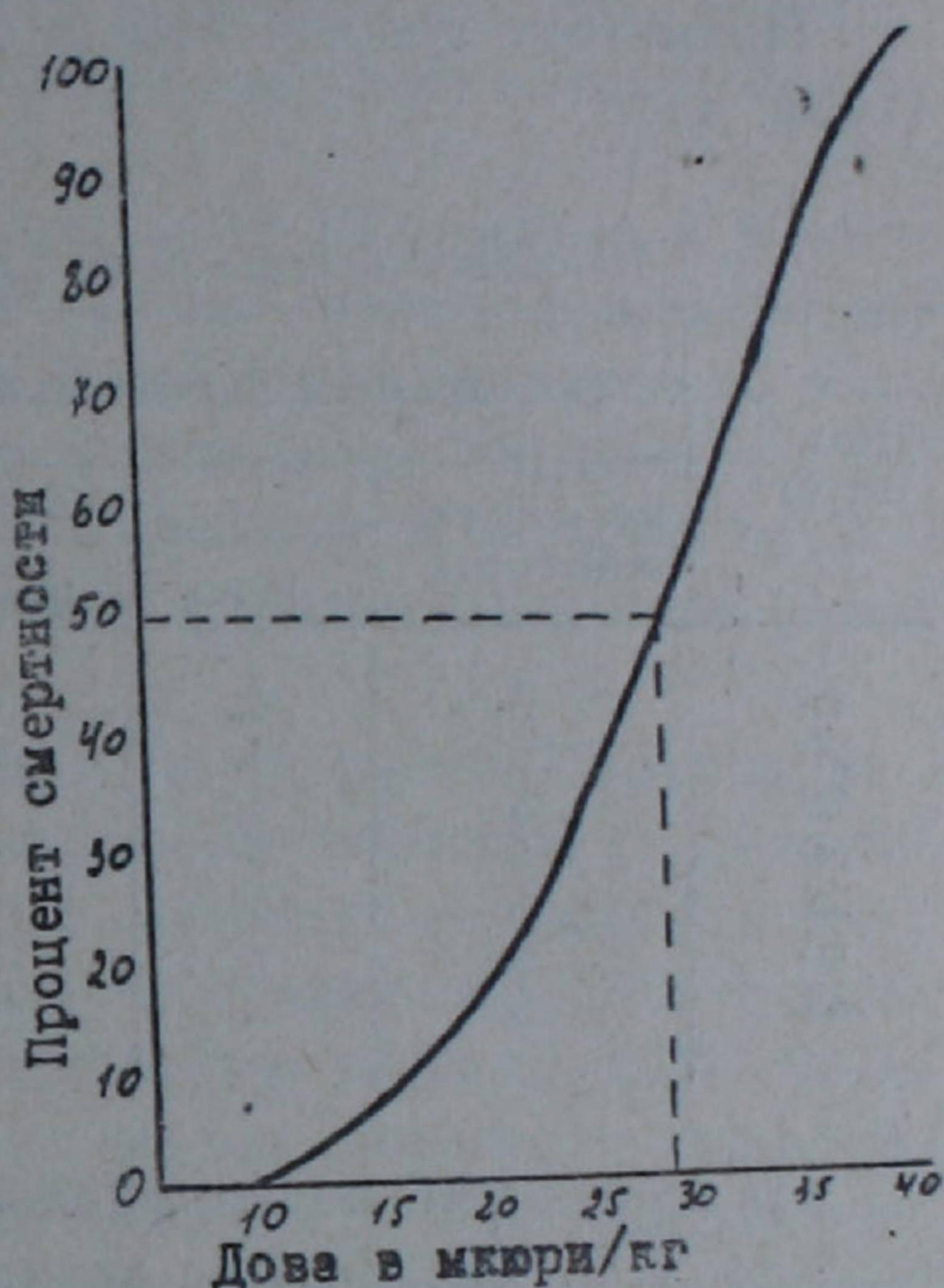


Рис. 1. Индивидуальная чувствительность мышей при испытании токсичности S-35

Из приведенных данных о смертности и сроках гибели крыс при действии серы-35 (табл. 3) видно, что минимальной смертельной дозой для них является 20 мкюри/кг, абсолютной же смертельной дозой— 45 мкюри/кг.

По методу Рида и Менча определена также $ЛД_{50/30}$ и для крыс (табл. 4).

Таблица 4

Токсичность серы-35 при введении per os (опыты на крысах)

Доза мг/кг	Экспериментальные данные			Интегрирование			
	количество животных	Из них		выжило	пало	сумма	% смерт- ности
		пало	выжило				
15	5	0	5	19	0	19	0
20	5	1	4	14	1	15	6,6
25	5	1	4	10	2	12	16,6
30	5	3	2	6	5	11	46,3
35	5	2	3	4	7	11	63,2
40	5	4	1	1	11	12	91,6
45	5	5	0	0	16	16	100

Из диаграммы индивидуальной чувствительности крыс (рис. 2) видно, что $ЛД_{50/30}$ для крыс равна 31 мкюри/кг. При сравнении токсичности радиоактивной серы с токсичностью других β -излучающих изотопов, например с P^{32} , оказывается, что токсичность фосфора намного выше токсичности серы-35. Так, абсолютно смертельная доза фосфора для крыс равна 4 мккюри/гр, т. е. приблизительно в 10 раз меньше, чем у серы.

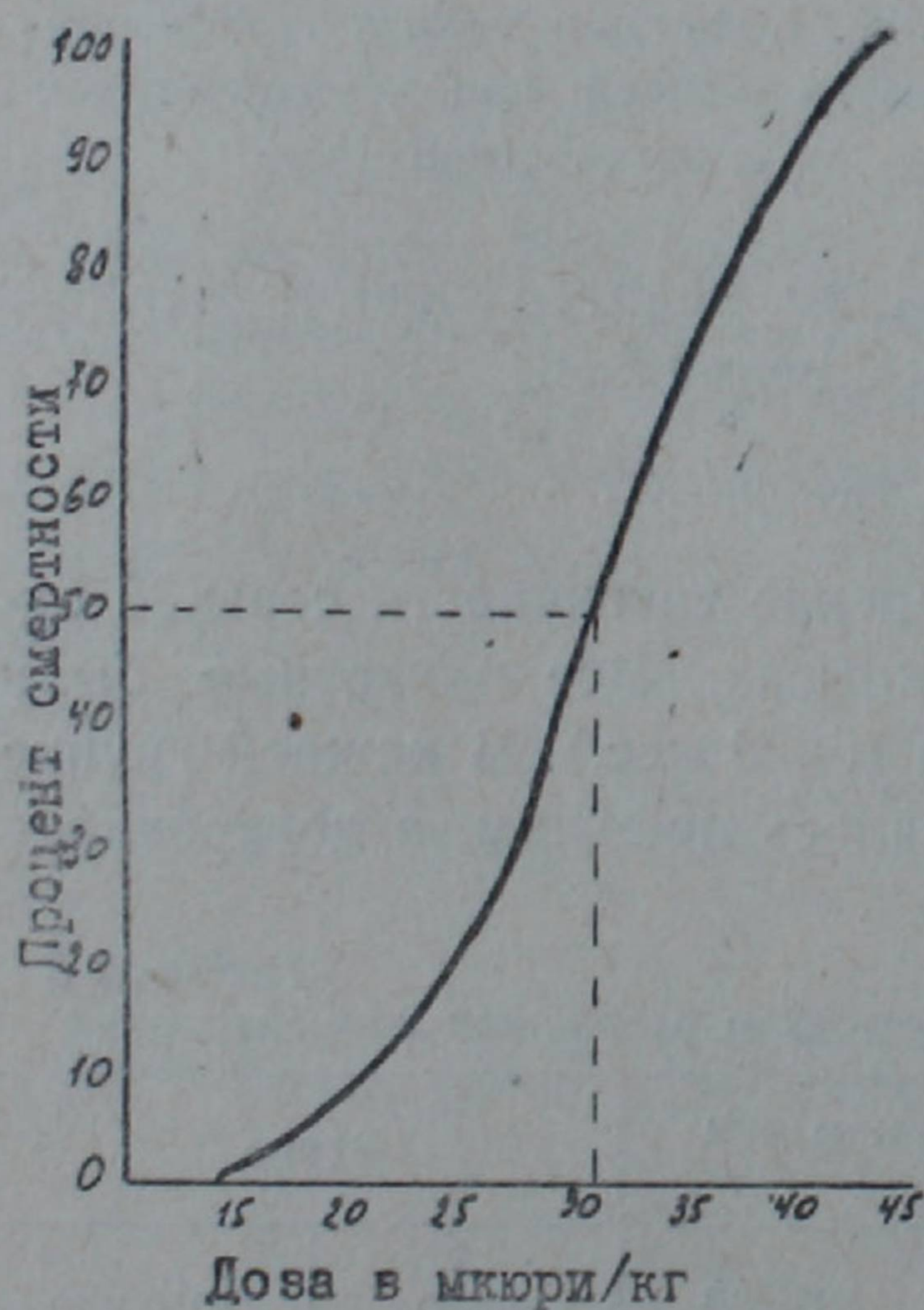


Рис. 2. Индивидуальная чувствительность крыс при испытании токсичности $S-^{35}$.

При патоморфологическом исследовании органов крыс, забитых через 2 мес. после однократного введения внутрь 15 мкюри/кг изотопа серы-35, выявлено, что изменения обнаруживаются преимущественно в селезенке, где найдены атрофические процессы в лимфоидных фолликулах вплоть до полного исчезновения. Одновременно имеются выраженные гиперпластические изменения трабекулярного склероза. Резкое полнокровие с кровоизлияниями встречаются и в других органах. В печени бросаются в глаза нарушения кровообращения с вторичными дистрофическими изменениями паренхимы. В легких—резкие нарушения кровообращения с перибронхиальными воспалительными фокусами.

Состояние потомства крыс, подвергшихся действию серы-35

В доступной литературе мы не нашли данных об отдаленных последствиях действия серы-35, в частности о ее влиянии на потомство. Мы стали изучать, как протекает беременность животных, которые задолго до нее подверглись действию серы-35, и каково состояние потомства, родившегося от этих животных.

В наших опытах было 12 половозрелых крыс (6 опытных и 6 контрольных). Крысы были разделены на 2 равные группы, в каждой из которых было по одному самцу. Все они были почти одинакового возраста и веса. Подопытным крысам было однократно введено 15 мкюри/кг изотопа серы-35. Через 2,5—3 мес. самца каждой группы подсаживали к нерожавшим самкам и, таким образом, вызывали беременность.

Наши исследования показали, что из 5 самок опытной группы забеременели 4. Одна из самок (№ 18) вскоре после введения ей изотопа серы-35 стала постепенно отставать в весе, состояние ее было угнетенным. Подсадка к ней самца к беременности не привела и на 142-й день опыта эта крыса пала. Остальные 4 крысы этой группы на 85—87-е сутки после введения им внутрь серы-35 родили первое потомство крыс. В отличие от опытной группы, все крысы контрольной группы забеременели и дали полноценное потомство. Данные о выживаемости и смертности потомства крыс отражены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что 4 самки подопытной группы в первом помете родили 24, а 5 самок контрольной группы—27 крысят. Из этого количества новорожденных в опытной группе погибло 6 крысят (на вторые сутки после родов). В контрольной же группе из общего количества родившихся крысят погибло 4.

Начиная с первого дня после рождения крысят, мы следили за весом и размерами тела первого потомства крыс как опытных, так и контрольных (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что выжившие и развившиеся крысы опытной группы ни по весу, ни по размерам тела не отличаются от контрольных. Некоторое отставание в весе потомства опытной группы по сравнению с контролем (статистически не достоверное) отмечено нами только в последние сроки наблюдения (рис. 3).

Что касается размеров тела, то и здесь мы не могли отметить каких-либо определенных различий между потомством, родившимся от подопытной и контрольной групп.

После того как потомство первого помета достигло определенного возраста, самки обеих групп вновь подсаживались к своим же самцам. Если в течение первой беременности не было выявлено особых различий между опытными и контрольными крысами, то вторая беременность их выявила. Одна из крыс опытной группы (№ 13) пала через 35 дней после первых родов и 120 дней после введения ей внутрь серы-35. Другая крыса (№ 69) в течение 220 дней наблюдения после введения ей внутрь изо-

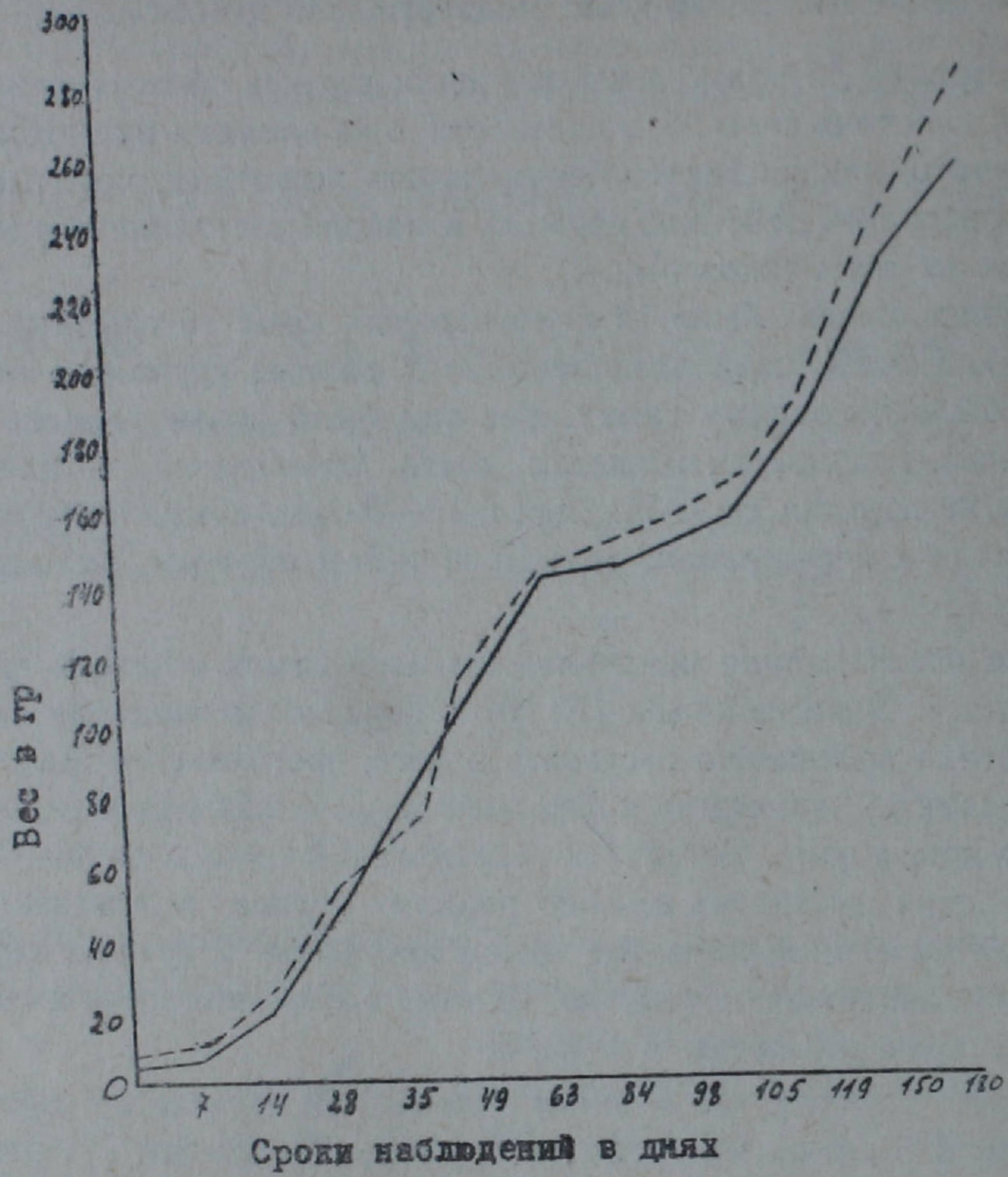


Рис. 3. Динамика веса потомства крыс.

Таблица 5

Выживаемость и смертность потомства крыс

№ крысы	Вид аппликации	Количество введенной серы	Срок родов после начала опыта в днях	Роды	Количество крысят	Из них		Сроки гибели крысят (в сутках)	Примечание
						па-ло	вы-жи-ло		
16	Per os	15 мк/кг	85	Первые	9	—	9	— — — —	Мертворожденные
16	"	"	148	Вторые	2	2	—	— — — —	
13	"	"	85	Первые	4	—	4	— — — —	
69	"	"	87	"	6	3	3	2 — — —	
68	"	"	86	"	5	3	2	2 — — —	Мертворожденные
68	"	"	146	Вторые	3	3	—	— — — —	
1	—	Контроль	—	Первые	7	2	5	6 — — —	
2	—	"	—	"	4	—	4	— — — —	
2	—	"	—	Вторые	4	1	3	4 — — —	
3	—	"	—	Первые	4	1	3	7 — — —	
3	—	"	—	Вторые	5	—	5	— — — —	
4	—	"	—	Первые	4	—	4	— — — —	
4	—	"	—	Вторые	6	—	6	— — — —	
5	—	"	—	Первые	8	—	6	4 13 — —	

топа и 133 дней после первых родов так и не забеременела вторично и пала. При патанатомическом исследовании органов павших крыс обнаружено, что кроветворные органы их значительно изменены (рис. 4 и 5).



Рис 4. (Микрофото). Крыса № 69. Костный мозг. Скопление молодых форм клеток миелоидного ряда. Объектив—40. Гомоль—2.



Рис. 5. (Микрофото). Крыса № 69. Селезенка. Нарушение структуры с атрофическими изменениями фолликулов. Объектив—20. Гомоль—2.

Таблица 6

Живой вес и размеры тела первого потомства крыс

Возраст в днях	Опытные		Контрольные	
	средний вес в г	длина тела в мм	средний вес в г	длина тела в мм
При рождении	5,8	54	6,1	53
Через 7 суток	12,4	63	13,3	64
" 14 "	23,6	79	24,3	79
" 24 "	35,4	100	38,0	101
" 28 "	51,0	109	55,0	110
" 35 "	74,8	122	70,4	125
" 42 "	90,6	133	94,1	132
" 49 "	113,2	144	120,2	146
" 56 "	125,8	155	129,4	156
" 63 "	138,0	161	138,0	165
" 70 "	140,8	167	151,0	169
" 77 "	138,0	172	149,6	171
" 84 "	139,4	175	150,0	175
" 91 "	147,5	177	150,0	176
" 98 "	147,9	180	153,0	179
" 105 "	159,5	182	160,3	183
" 112 "	179,3	185	182,2	187
" 119 "	184,0	187	191,0	190
" 126 "	198,2	191	205,0	194
" 150 "	221,6	194	239,5	197
" 180 "	246,0	209	260,6	211

Две оставшиеся крысы (№№ 15 и 68) забеременели вторично и на 146—148-й день после введения им внутрь серы, родили крысят второго помета. Однако, все 5 крысят были мертворожденными и их вес явно отставал от нормы (в среднем 4,75 г). Таким образом, нам не удалось получить второго потомства от опытной группы крыс. Что касается контрольной группы, то из 5 крыс этой группы 3 забеременели и благополучно родили 15 крысят с нормальным весом. И если от первой группы крыс потомство дало 100% смертности, то смертность второго помета контрольной группы была значительно меньше.

Если же сопоставить общий процент смертности по обоим пометам в обеих группах, то оказывается, что из общего числа новорожденных первой группы (29) погибло 11 крысят, что составляет 37,9%, а в кон-

трольной группе из 42 родившихся крысят погибло 6, что составляет 14,2%.

Для объективного суждения о полноценности первого потомства крыс, облученных изотопом серы-35, мы использовали в качестве одного из показателей газообмен, в частности потребление кислорода. Определение потребления кислорода произведено при помощи аппарата Миропольского. Под опытом находились 10 крыс первого помета облученных животных, и 10 крыс первого помета контрольных животных. Потребление кислорода определялось в одинаковых условиях 2 раза в течение 2 дней подряд, через 200—210 дней после введения их родителям серы-35.

Оказалось, что потомство опытных крыс потребляет кислорода значительно меньше (136,5 мл, в среднем за 2 дня), чем потомство контрольных

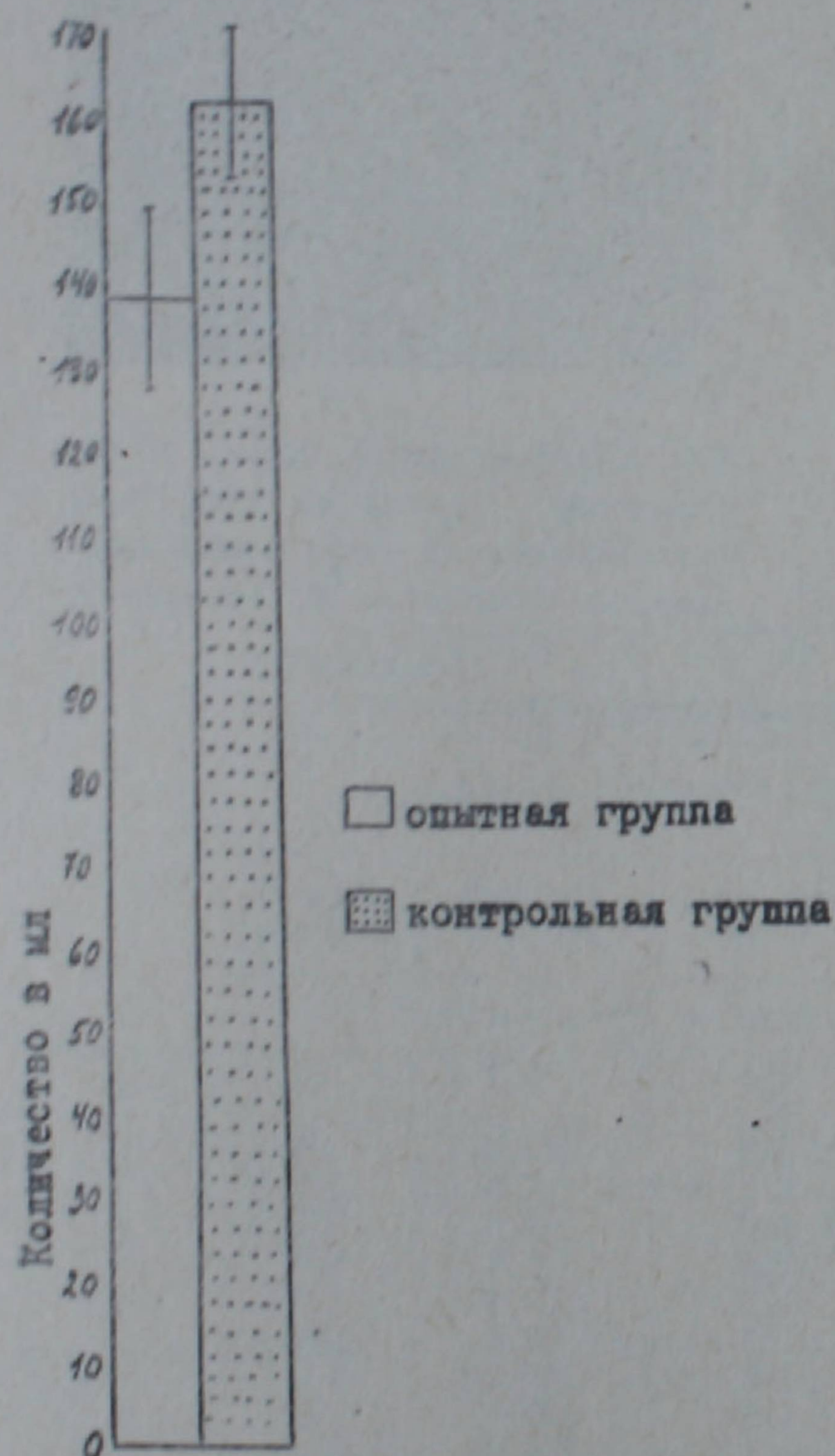


Рис. 6. Потребление кислорода крысами

(164,5 мл). Эта разница оказалась статистически достоверной и при статистической обработке материала методом определения доверительных границ (рис. 6, табл. 7—данные одного дня).

Из приведенных данных явствует, что крысы, рожденные от опытной группы, потребляют намного меньше кислорода (на 23 мл), чем контрольные.

Из всего сказанного выше можно сделать следующие выводы:

1. Радиотоксичность изотопа серы-35 сравнительно низкая.

2. Наибольшей переносимой дозой серы-35 для мышей является 10 мкюри/кг, для крыс 15 мкюри/кг.

3. Минимально-смертельная доза для мышей 15 мкюри/кг, для крыс—20 мкюри/кг.

4. Средняя смертельная доза ($LD_{50/30}$) для мышей 29 мкюри/кг, для крыс 31 мкюри/кг.

5. Абсолютно-смертельная доза (LD_{100}) для мышей 40 мкюри/кг, для крыс 45 мкюри/кг.

6. У потомства крыс, получивших изотоп серы-35 в количестве 15 мкюри/кг веса однократно, по сравнению с контролем, наблюдается: а) значительная смертность потомства в первом помете и абсолютная мертворождаемость во втором, б) статистически достоверное уменьшение потребления кислорода.

Институт гигиены труда
и профзаболеваний Министерства
здравоохранения АрмССР

Поступило 22.III 1962 г.

Таблица 7

Потребление кислорода
крысами в мл на 100 г
веса за 1 час

Опытные	Контроль- ные
129	167
200	161
165	143
156	125
132	172
114	206
118	163
107	140
158	181
92	153
В средн. $137,1 \pm 11$ $161 \pm 8,3$	

Ն. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ԻԶՈՏՈՊ S-³⁵ ՏՈՔՍԻԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ ԵՎ ՆՐԱ
ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՍԵՐՆԴԻ ՎՐԱ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մեզ մատչելի գրականության մեջ չգտանք տվյալներ S-³⁵-ի տոքսիկա-
կանության և սերնդների վրա նրա ազդեցության վերաբերյալ:

Մենք ուսումնասիրեցինք այդ հարցերը առնետների և մկների վրա: Մեր
տվյալների հիման վրա հաստատված է.

1. S-³⁵ մինիմալ մահացու դոզան մկների համար հավասար է 15 մկյու-
րի/կգ, առնետների համար՝ 20 մկյուրի/կգ.

2. Միջին մահացու դոզան մկների համար հավասար է 29 մկյուրի/կգ.

3. Բացարձակ մահացու դոզան մկների համար հավասար է 40 մկյուրի/կգ,
առնետների համար՝ 45 մկյուրի/կգ.

4. S-³⁵ 15 մկյուրի/կգ միանվագ քանակություն ստացած առնետների
սերունդների մոտ կոնտրոլի համեմատությամբ նկատվում է.

ա) որոշակի մահացություն առաջին սերնդի և բացարձակ մահացություն
Էրկրորդ սերնդի նկատմամբ,

բ) թվածնային ծախսի ստատիստիկ հավաստի բացում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воскресенский С. П. и Новикова А. П. Клинические и патоморфологические исследования потомства собак, подвергавшихся воздействию продуктов деления урана. М., 1959.
2. Гусев Н. Г. Справочник по радиоактивным излучениям и защите, 1956.
3. Закутинский Д. И. Отдаленные последствия поражений и влияние радиоактивных веществ на потомство. 1959.
4. Курляндская Э. Б. Некоторые вопросы токсикологии радиоактивных веществ. М., 1957.
5. Калинина Н. А. Некоторые данные о влиянии ионизирующих излучений на течение беременности, эмбриогенез и состояние новорожденных. М., 1960.
6. Оганесян Н. М. Люминесцентная микроскопия периферической крови при внутреннем облучении изотопом серы-35. Изв. АН АрмССР, 1961, 9, стр. 83.
7. Оганесян Н. М. Люминесцентная микроскопия костного мозга при внутреннем облучении изотопом серы-35. Изв. АН АрмССР, 1962, 1, стр. 95.
8. Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений. 1960.
9. Трусова Н. Е. Изменение половой функции у собак-самцов в отдаленные сроки после поражения быстрыми нейтронами и рентгеновыми лучами. М., 1959.