

Зміни крові і кровотворних органів тварин при гострій променевої хворобі, викликаній промінням Рентгена і введенням P^{32}

І. М. Шур'ян

Широке застосування радіоактивних ізотопів у різних галузях народного господарства, а також використання іонізуючої радіації в медичній практиці зв'язані з можливістю ураження організму людини іонізуючим випромінюванням.

В зв'язку з цим стає актуальним питання про біологічну дію іонізуючого випромінювання і про особливості дії різних джерел радіації.

О. І. Смирнова-Замкова і Г. В. Мельниченко, які вивчали морфологічні зміни в органах тварин, що загинули від дії бета-випромінень P^{32} і проміння Рентгена, відзначили ряд особливостей у морфологічних змінах органів і тканин шурів при внутрішньому і зовнішньому опроміненні.

За даними С. А. Король, зміни в імунотенезі у кроликів різкіше виражені при внутрішньому опроміненні P^{32} , що, очевидно, пояснюється переважним ураженням мезенхіми.

Г. С. Стрелін і Н. К. Шмідт в результаті порівняльного вивчення дії бета-випромінювання P^{32} , рентгенівського проміння і продуктів розпаду радону, встановили, що біологічний ефект бета- і гама-випромінень різний.

Відомо, що зміни крові і кровотворних органів є раннім показником ураження організму іонізуючим випромінюванням. Тому ми вважали доцільним вивчити зміни кровотворної системи під впливом зовнішнього і внутрішнього опромінення.

Всього було досліджено 55 кроликів-самців вагою по 2 кг. 23 з них були опромінені рентгенівським промінням:

9 тварин — дозою 3000 р при напруженні 150 кВ, силі струму 4 мА, шкірно-фокусній відстані 55 см, фільтрах $Cu\ 0,85 + Al\ 2\ мм$, потужність дози — 16,2 р в 1 хв., тривалість опромінення — 5 год. 50 хв.;

14 тварин були опромінені дозою 1000 р, з них чотири при наведених вище умовах, а 10 — при напруженні 180 кВ, силі струму 10 мА, шкірно-фокусній відстані 60 см, фільтрах $Cu\ 0,5 + Al\ 1\ мм$, потужність дози — 11,2 р в 1 хв.;

29 кроликам був внутріочеревинно введений радіоактивний фосфор P^{32} у вигляді водного розчину двозаміщеного фосфату натрію Na_2HPO_4 ; з них 10 кроликам — по 5 мС і 19 кроликам — по 3 мС на 1 кг живої ваги.

3 кролики були контрольними.

У кожного з 52 кроликів (три тварини загинули під час опромінення дозою 3000 р) були проведені дослідження периферичної крові і, крім того, провадилися спостереження за клінічним перебігом променевої хвороби.

Були вивчені в динаміці до застосування радіації, а також на четвертий, восьмий, дванадцятий, а іноді (якщо тварини ще залишались живими) і на шістнадцятий день після опромінення такі показники периферичної крові: процентний вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів в 1 мм³ крові, вміст ретикулоцитів і тромбоцитів, кількість лейкоцитів в 1 мм³ крові і лейкоцитарна формула.

Вихідні показники цих тестів у всіх тварин були в межах середньої фізіологічної норми.

Кістковий мозок був досліджений у 34 кроликів до застосування іонізуючих випромінень і на четвертий і восьмий дні після нього.

Перша група. В групі кроликів, підданих дії рентгенівського проміння в дозі 3000 *p*, три кролики з дев'яти загинули під час опромінення, два кролики загинули під променями після застосування дози в 1000 *p* при явищах шоку і один — після застосування дози в 2500 *p*. Тварини, що лишилися живими, були кволими, відмовлялись від їжі, втрачали вагу; у більшості кроликів розвивались кон'юнктивіт і риніт, на шкірі з'являлись геморагії. На восьмий день після опромінення залишилися в живих тільки три кролики, до дванадцятого дня всі тварини цієї групи загинули.

В складі периферичної крові на четверту добу починає дещо знижуватись процент гемоглобіну, зменшується кількість еритроцитів. Особливо різко (майже до 0) в цей період знижуються вміст ретикулоцитів і загальна кількість лейкоцитів (з 9000 до 650 клітин в 1 мм³). Відповідно до зменшення загальної кількості лейкоцитів знижуються і відносні та абсолютні показники всіх елементів лейкоцитарної формули.

Парціальні формули кісткового мозку кроликів Таблиця 1

Зовнішнє опромінення рентгенпромінням					
Доза 3000 p			Доза 1000 p		
Відношення елементів лейкобластичного ряду до елементів еритробластичного ряду					
Норма 1:0,32	4 доби 1:0,16	8 діб 0,48:1	Норма 1:0,45	4 доби 1:0,45	8 діб 1:0,45
Індекс визрівання елементів лейкобластичного ряду					
2,5	0,22	0,31	3,5	0,8	2,5
Індекс визрівання елементів еритробластичного ряду					
1,4	2,0	1,3	4,5	3,7	3,5
Внутрішнє опромінення радіофосфором P ₃₂					
Доза 5 mC на 1 кг ваги			Доза 3 mC на 1 кг ваги		
Відношення елементів лейкобластичного ряду до елементів еритробластичного ряду					
Норма 1:0,51	4 доби 1:0,14	8 діб —	Норма 1:0,47	4 доби 1:0,23	8 діб 1:0,25
Індекс визрівання елементів лейкобластичного ряду					
2,5	3,5	—	2,9	3,1	22,9
Індекс визрівання елементів еритробластичного ряду					
4,2	2,5	—	4,2	2,6	2,5

На восьму добу після опромінення процент гемоглобіну падає ще нижче, кількість еритроцитів залишається на тому самому рівні, вміст

Таблиця 2

Кістковий мозок кроликів під впливом рентгенівського опромінення
дозою 3000 *p*

Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб	Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб
Гемоцитобласти . . .	2,1	7,9	4,1	Базофіли	1,1	1,0	0,1
Промієлоцити . . .	2,9	7,7	2,3	Лімфоцити	12,2	8,2	3,6
Мієлоцити . . .	Н	5,8	23,7	Моноцити	0,5	—	—
	Е	1,0	1,6	Клітини подразнення . . .	—	—	—
	Б	2,0	3,5	Проеритроцитобласти . . .	2,6	0,7	0,3
Метамієлоцити . . .	Н	9,0	26,8	Еритроцитобласти	10,3	4,6	2,6
	Е	0,5	0,3	Нормобласти	Б	7,5	10
	Б	0,9	2,2		О	1,3	0
Юні	9,9	5,8	9,0		П	10,0	0,6
Паличкоядерні . . .	17,0	4,3	6,0	Ретикулоцити	0,3	4,4	9,0
Сегментоядерні . . .	34,1	5,1	7,3	Мітози лейкоцитарного ряду	1,6	—	—
Еозинофіли	1,2	0,2	0,6	Мітози еритроцитарного ряду	0,8	—	2,0

ретикулоцитів трохи збільшується в порівнянні з показником на четверту добу. Різко знижується в цей період кількість тромбоцитів — з 350 000 до 75 000. Лейкоцитів залишається тільки 330 клітин в 1 мм³; відповідно до цього абсолютні числа всіх форм лейкоцитів знижуються ще більше.

У крові виявляються дегенеративно змінені клітини — багатосегментні гігантські нейтрофіли, лімфоцити з ядрами в стані пікнозу, з явищами фрагментації і вакуолізації. Спостерігається вакуолізація цитоплазми клітин. Багато плазматичних і атипичних клітин. Для червоної крові в цей період характерні поліхроматофілія, анізоцитоз, нормобласти.

Крім периферичної крові, у цих кроликів були проведені в динаміці дослідження кісткового мозку.

Кістковий мозок для досліджень ми здобували, пунктируючи груднину кролика люерівським шприцем з голкою.

Цитологічну формулу кісткового мозку підраховували на 600—400 клітин, лейкоцитарну формулу виражали в процентах, а кількість елементів еритроцитарного ряду відносили до 100 клітин лейкоцитарного ряду. Крім мієлограми, ми підраховували кількість мітозів на 100 клітин і обчислювали такі парціальні формули:

- 1) відношення кількості елементів лейкобластичного ряду до кількості елементів еритробластичного ряду;
- 2) індекс визрівання (зрілості) елементів еритробластичного ряду;
- 3) індекс визрівання (зрілості) елементів лейкобластичного ряду.

На четверту добу після опромінення кроликів рентгенівським промінням в дозі 3000 *p* кістковий мозок виявився значно біднішим клітинами в порівнянні з вихідною кількістю, мітозів зовсім не було. Багато клітин розпадаються і не піддаються диференціюванню. Відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного було зменшене, дещо збільшився індекс визрівання елементів еритробластичного ряду (табл. 1).

Привертає до себе увагу (на четверту добу після опромінення) затримка визрівання елементів лейкобластичного ряду на стадії промієлоцитів, мієлоцитів і метамієлоцитів і різке зменшення кількості зрілих елементів (табл. 2).

На восьму добу кістковий мозок був ще бідніший на клітини, при цьому різко зменшувалась кількість мієлоїдних клітин. Мієлограму вдалося підрахувати на 100 клітин еритроїдного ряду, тому відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного змінюється і стає 0,48:1,0. В цей період індекс визрівання еритробластичного ряду повертається до

вихідної величини, індекс визрівання елементів лейкобластичного ряду залишається низьким — 0,31.

Друга група. Кролики цієї групи (14 тварин) були опромінені рентгенівським промінням дозою 1000 р. Жодна тварина під час опромінення не загинула. Шість з 14 кроликів загинули між десятим і тринадцятим днем після опромінення, один — на двадцять третій день. Сім кроликів пережили променеву хворобу і лишилися живими.

Після опромінення кролики були кволими, неохоче приймали їжу, у вазі втрачали мало. Риніт і кон'юнктивіт розвинулись тільки у деяких тварин. З восьмого дня частина кроликів починає почувати себе краще, у деяких з них навіть збільшується вага. У загинувших тварин на розтині зміни виявились не такими різкими, як при опроміненні дозою в 3000 р. Крововиливи не мали масивного характеру.

В складі периферичної крові на четверту добу після опромінення слід відзначити зменшення вмісту ретикулоцитів з 20 до 8% при незмінних показниках гемоглобіну й еритроцитів та різке зменшення загальної кількості лейкоцитів — з 8500 до 380 клітин в 1 мм³ крові. Відповідно до цього знижувались і відносні та абсолютні показники всіх елементів лейкоцитарної формули, зокрема кількість лімфоцитів падала з 4000 до 198 клітин.

На восьму і дванадцяті доби після опромінення всі показники периферичної крові починають наростати і лише кількість тромбоцитів залишається різко зниженою проти вихідного рівня.

Кістковий мозок кроликів другої групи після опромінення також бідний на клітини, все ж підрахувати мієлограму вдалось у всіх тварин. Слід відзначити зменшення, але не зникнення кількості мітозів, як це спостерігалось у тварин першої групи.

Як і в першій групі: на четверту добу спостерігалось різке зниження індексу лейкобластичного ряду (див. табл. 1) в зв'язку з гальмуванням визрівання мієлоїдних елементів на стадії промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів.

Індекс визрівання еритробластичного ряду на четверту і восьму доби після опромінення незначно зменшується, відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного змін не зазнає (табл. 3).

Третя група. Кролики цієї групи (10 тварин) були піддані внутрішньому опроміненню радіоактивним фосфором Р³² по 5мС на 1 кг ваги. Променева хвороба у тварин цієї групи проходила своєрідно — не так гостро, як при рентгенівському опроміненні дозою 3000 р, коли до дванадцятого дня вже загинули всі кролики, але і не так, як при рентгенівському опроміненні дозою 1000 р. Всі кролики третьої групи загинули: вісім з десяти — між дев'ятим і тринадцятим днем після опромінення, один — на 23-й і один на 30-й день.

На четверту добу в складі периферичної крові був виявлений ряд змін, зокрема зниження кількості еритроцитів і ретикулоцитів і падіння загальної кількості лейкоцитів — до 1390 клітин в 1 мм³ крові.

На восьму — дванадцяті доби майже всі показники червоної і білої крові продовжують знижуватись, різко падає кількість тромбоцитів (до 40 000 замість 200 000 — 300 000). В мазках крові виявляються такі самі якісні зміни, які вже описані нами, а також значна кількість ретикулярних клітин.

Кістковий мозок на четверту добу у кроликів цієї групи виявився ще біднішим на клітини, ніж у тварин перших двох груп і у ці самі строки. Цитологічну формулу кісткового мозку підрахувати іноді зовсім не вдається. Виявляється чимало клітин, що розпадаються, невизначених, а також велика кількість ретикулярних. Мітози зникають зовсім.

Таблиця 3

Кістковий мозок кроликів під впливом рентгенівського опромінення дозою 1000 р

Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб	Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб
Гемоцитобласти	2,6	4,7	3	Клітини подразнення . .	—	—	—
Промієлоцити	1,5	3,6	1,8	Проєритробласти	2,5	2,8	3,2
Мієлоцити { Н	8,5	22,5	10	Еритроцити	5,4	6,5	8
{ Е	0,5	0,6	0,5	Нормобласти { Б	19,7	18,9	19,1
{ Б	1,4	5,5	1,5	{ П	12,9	13,8	14,3
Метамієлоцити { Н	4,6	16,5	9,7	{ О	3,2	2,7	1,1
{ Е	0,6	—	0,7	Ретикулоцити	0,3	5,4	22
{ Б	0,1	1,6	0,2	Невизначені клітини . .	—	—	4
Юні	19,2	15,9	17,6	Мегакаріоцити	1,9	—	—
Паличкоядерні	35,1	15,5	28	Мітози еритроцитарного			
Сегментоядерні	16,2	10,5	25	ряду	1,9	1,2	3
Еозинофіли	0,3	—	0,1	Мітози лейкоцитарного			
Лімфоцити	4,3	3,1	2,3	ряду	1,6	1,1	2
Базофіли	—	—	0,1				

Відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного зменшується так само, як і при рентгенівському опроміненні дозою 3000 р. Вдвоє зменшується індекс визрівання елементів еритробластичного ряду. Щодо індексу визрівання елементів лейкобластичного ряду, то він різко зростає за рахунок збільшення кількості сегментованих нейтрофілів.

На восьму добу в пунктатах кісткового мозку виявляються тільки ретикулярні клітини і макрофаги (табл. 4).

Таблиця 4

Кістковий мозок кроликів під впливом внутрішнього опромінення P^{32} дозою 5 mC на 1 кг живої ваги

Складові елементи	Норма	4 доби	Складові елементи	Норма	4 доби
Гемоцитобласти	2,6	5,7	Лімфоцити	11,6	11
Промієлоцити	2	6,5	Моноцити	0,1	—
Мієлоцити { Н	6,7	0,7	Клітини подразнення . .	—	—
{ Е	0,9	0	Проєритробласти	2,1	1,2
{ Б	2,1	1,5	Еритроцити	7,7	3
Метамієлоцити { Н	7,7	3,2	Нормобласти { Б	20,4	6
{ Е	0,7	0,5	{ О	2,7	0,2
{ Б	0,4	1	{ П	18,1	4,5
Юні	6,7	5,2	Ретикулоцити	—	6,2
Паличкоядерні	19,3	12,7	Мітози лейкоцитарного		
Сегментоядерні	36,3	50,7	ряду	2	—
Еозинофіли	0,6	0,2	Мітози еритроцитарного		
Базофіли	0,8	0,5	ряду	1	—

Четверта група. У кроликів цієї групи (19 тварин), яким вводили радіоактивний фосфор P^{32} в кількості 3 mC на 1 кг ваги, променева хвороба розвивалася так само, як і під впливом радіоактивного фосфору в кількості 5 mC на 1 кг ваги. Всі кролики цієї групи загинули.

В складі периферичної крові треба відзначити поступово наростаючу анемію, ретикулоцити майже зовсім зникають. Показники гемоглобіну та еритроцитів особливо низькі на дванадцятий день після введення P^{32} . Загальна кількість лейкоцитів різко падає на четверту добу, а саме з 10 000 до 1600 клітин в 1 мм^3 крові, дещо збільшується на восьму добу після опромінення і знову знижується на дванадцятую добу до 400 клітин в 1 мм^3 крові. Така сама динаміка спостерігається і щодо зміни абсо-

лютих показників усіх елементів лейкоцитарної формули. В мазках крові виявляються такі самі дегенеративні зміни, які описані нами вище. Багато плазматичних і ретикулярних клітин.

Кістковий мозок після опромінення бідний на клітини, проте, на відміну від тварин третьої групи, мієлограму вдається підрахувати в деяких кроликів і на восьму добу. Кількість мітозів різко зменшується на четверту добу, на восьму добу мітози зовсім зникають (табл. 5).

Таблиця 5
Кістковий мозок кроликів під впливом внутрішнього опромінення дозою 3 тс на 1 кг живої ваги

Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб	Складові елементи	Норма	4 доби	8 діб
Гемоцитобласти	2,6	2,4	0,2	Моноцити	0,3	—	—
Промієлоцити	2,4	2,9	0,2	Клітини подразнення	—	—	—
Мієлоцити { Н	8,2	9,5	1	Проєритробласти	2	2,6	0,5
{ Е	0,9	0,3	—	Еритробласти	7	3,6	6,5
{ Б	1,4	2,1	0,2	Нормобласти { Б	16,8	7,7	14
Метамієлоцити { Н	7,2	6,1	2,5	{ П	18	5	3
{ Е	0,7	—	—	{ О	3,6	3,6	1
{ Б	0,1	—	—	Ретикулярні клітини	0,8	6,1	10
Юні	10,8	7,2	6,5	Невизначені клітини	—	5	7
Паличкоядерні	20,8	14	12,4	Мітози лейкоцитарного			
Сегментоядерні	37,5	49,5	75	ряду	0,8	0,3	—
Еозинофіли	0,3	0,3	—	Мітози еритроцитарного			
Базофіли	1	0,1	—	ряду	1,3	0,5	—
Лімфоцити	5,8	5,6	2	Мегакаріоцити	1,2	0,9	—

Відношення лейкобластичного ряду до еритробластичного, як і в попередній групі, зменшується. Індекс визрівання елементів еритробластичного ряду також знижується вдвоє. Індекс визрівання елементів лейкобластичного ряду особливо різко збільшується на восьму добу (див. табл. 1).

П'ята група. У контрольних кроликів (три тварини) в ті самі строки, як і у піддослідних, були простежені зміни ваги, складу периферичної крові і кісткового мозку.

Вага контрольних тварин збільшувалась. Зміни показників периферичної крові були в межах фізіологічних коливань. В кістковому мозку спостерігалось деяке поживавлення кровотворення, викликане, очевидно, пункцією груднини.

В результаті проведених досліджень вдалося встановити, що застосовані нами дози як зовнішнього, так і внутрішнього опромінення викликали у кроликів гостру променеву хворобу з характерною клінічною картиною і тяжким ураженням периферичної крові і кісткового мозку.

Проте клінічний перебіг і зміни кровотворної системи при зовнішньому і внутрішньому опромінуванні мали ряд особливостей.

Своєрідність біологічної дії зовнішнього і внутрішнього опромінення можна, видимо, пояснити принципово різним характером дії самих джерел випромінювання. Рентгенівські промені в нашій постановці дослідів діяли одночасно, після чого опромінення припинялось. Радіоактивний фосфор, введений всередину організму, продовжував його опромінювати протягом усього періоду розпаду.

ЛІТЕРАТУРА

- Киселев П. Н., Лечение радиоактивным фосфором больных эритреми и лейкозами. Сб. работ под редакцией П. Н. Киселева и М. Н. Побединского, 1955.
Король С. А., Течение некоторых иммунобиологических реакций и физиоло-

гических показателей в условиях измененной реактивности организма при лучевой болезни. Тезисы сессии АН УССР, посвященной использованию атомной энергии в мирных целях, 5—8 марта 1956 г., стор. 133.

Смирнова-Замкова А. И. и Мельниченко А. В., Особенности морфологических изменений при лучевой болезни, вызванной лучами Рентгена и введением радиоактивного фосфора, там же, стор. 140.

Стрелин Г. С. и Шмидт Н. К., О различии биологического действия рентгеновых лучей и бета-радиации, Тезисы доклада на пленуме правления Всесоюзного общества рентгенологов и радиологов, 1952, стор. 8.

Bertram V. A., Low-Beer M. D., The clinical use of Radioactive isotopes, 1950.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія біофізики.

Изменения крови и кроветворных органов животных при острой лучевой болезни, вызванной лучами Рентгена и введением P^{32}

И. М. Шурьян

Резюме

В результате проведенной работы удалось установить, что использованные нами дозы лучей Рентгена и P^{32} вызывали у кроликов острую лучевую болезнь с характерной клинической картиной и тяжелым поражением кроветворной системы. Однако клиническое течение лучевой болезни и изменения крови и костного мозга при внешнем и внутреннем облучении имели ряд особенностей.

Лучевая болезнь у кроликов, облученных лучами Рентгена в дозах 3000—1000 p, протекала остро. Часть животных (2 из 9) при дозе 3000 p погибла во время облучения.

Все показатели периферической крови кроликов при внешнем облучении резко снижались.

Количество кроветворных элементов костного мозга кроликов на четвертые сутки после внешнего облучения значительно уменьшалось по сравнению с исходным их содержанием. Отчетливо наблюдалось торможение созревания миелоидных элементов на стадии промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов. На восьмые сутки после облучения костный мозг большинства подопытных кроликов апластичен.

При внутреннем облучении лучевая болезнь у кроликов развивалась менее остро. Животные гибли между 8 и 14 днем после введения P^{32} . Заметно выступал геморрагический синдром.

Морфологический состав крови кроликов при внутреннем облучении так же, как и при внешнем облучении, резко изменялся. В мазках появлялось большое количество береговых (эндотелиальных) клеток.

Костный мозг кроликов при внутреннем облучении поражался тяжелее, чем при внешнем. На четвертые сутки после введения P^{32} в пунктатах так мало кроветворных клеток, что не всегда удавалось подсчитать миеограмму. В отличие от внешнего облучения, в костном мозгу при внутреннем облучении заметно развивался процесс ускоренного созревания элементов миелоидного ряда, увеличивалось количество сегментоядерных нейтрофилов.