

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
(Ректор института—доктор медицинских наук, профессор В.Н.Климов)

Кафедра биологической химии (зав.—профессор А.М.Генкин), кафедра
патологической физиологии (зав. — профессор Я.Г.Ужанский) Сверд-
ловского медицинского института и

кафедра биологической химии (зав.—профессор К.Н.Груздева) Омского
государственного медицинского института им.М.И.Калинина

Аспирант Е.Я.ВИККЕР

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КОСТНОГО МОЗГА У КРОЛИКОВ
ПРИ НЕКОТОРЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ (ВЛИЯНИЕ
РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ, ПЕНТОКСИЛА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬ-
НОГО РАКА)

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Научные руководители:
доктор биологических наук,
профессор А.М.Генкин,
доктор медицинских наук,
профессор Я.Г.Ужанский,
доктор медицинских наук,
профессор К.Н.Груздева.

Свердловск — 1971 г.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

В В Е Д Е Н И Е	4
-----------------------	---

РАЗДЕЛ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА В НОРМЕ ..	6
Глава 2. КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ	27
Глава 3. ПЕНТОКСИЛ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА	40
Глава 4. О ВЛИЯНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА	47
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	56

РАЗДЕЛ II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
Глава 2. ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДОВ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ КОМПОНЕНТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ МАЛОЙ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ	72
1. Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов на 3-й и 8-й день после облучения дозой в 200 р	78
2. Содержание воды, сухого общего и обезжиренного остатка, общего азота и гликогена в костном мозгу на 3-й и 8-й день после облучения дозой в 200 р	85
3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами костного мозга	91

4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом ...	96
Глава 3. ВЛИЯНИЕ ПЕНТОКСИЛА НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ КОСТНОГО МОЗГА ИНТАКТНЫХ И ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ	I20
1. Влияние пентоксила на содержание липидов и других компонентов в костном мозгу интактных кроликов	I22
2. Содержание липидов и других компонентов в костном мозгу облученных кроликов, предварительно получавших пентоксил ...	I26
3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами костного мозга кроликов при воздействии пентоксилом и при облучении на фоне пентоксила	I31
4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом	I36
Глава 4. ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ КОМПОНЕНТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПРИВИВКЕ КАРЦИНОМЫ БРАУНА-ПИРС	I46
1. Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов с карциномой Брауна-Пирс	I48
2. Содержание общего азота, гликогена, воды, общего и обезжиренного сухого остатка в костном мозгу кроликов с карциномой Брауна-Пирс	I49
3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами	I52
4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом	I54
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	I61
В Ы В О Д Ы	I76
ЛИТЕРАТУРА: а) отечественная	I78
б) иностранная	I97

ВВЕДЕНИЕ

Среди вопросов, касающихся костномозгового кроветворения, уже давно привлекает внимание исследователей вопрос о роли изменений химического состава костного мозга (М.И.Аринкин). Большое значение приобретают эксперименты, в которых изменения химического состава костного мозга изучаются при различных состояниях гемопоэза, обусловленных применением тех или иных воздействий на организм животных. Известен ряд подобных работ с экспериментальными анемиями (*Jastrowitz*, 1927; *Krause*, 1943; *Dietz* и *Steinberg*, 1953; Е.Н.Морозова, 1953; Э.Я.Мешина, 1968, и др.), при которых главное внимание привлекали связи изменений химического состава костного мозга с изменениями эритропоэза. С другой стороны, подобные исследования проводились в условиях медикаментозного угнетения или стимулирования миелопоэза (Е.Н.Морозова, 1960, 1961). Представляют несомненный теоретический интерес и практическое значение проведение работ, в которых изучались бы изменения химического состава костного мозга в связи с изменениями в морфологическом составе как красной, так и белой крови в условиях воздействия ионизирующей радиации. Химический состав костного мозга при действии на организм ионизирующей радиации изучали ряд авторов (*Dietz* и *Steinberg*, 1949; *Gutwark-Mann*, 1952;

Б.С.Касавина и Е.В.Спектор, 1956; В.З.Горкин, 1956; *Altmann* 1957; Р.Е.Либензон, 1957-1964; И.Лесли, 1957; *Lajtha* и др., 1958; Е.А.Диковенко, 1958, 1961; З.С.Туровский, 1959; Г.А.Критский и сотр., 1959-1967; *Davis* и *Colled*, 1961; С.П.Гроздов, 1968).

Однако, большая часть их проведена с высокими дозами облучения. Между тем, интерес представляет проведение таких исследований с малыми дозами облучения, близкими к тем, что применяются в медицинской практике. Почти половина исследований посвящена изучению изменений под влиянием облучения в содержании в костном мозгу нуклеиновых кислот. Липиды и их фракции, составляющие значительную часть массы костного мозга, привлекали внимание гораздо меньшего числа авторов, работавших с ионизирующим облучением. Не изучено в этих условиях содержание в костном мозгу гликогена, который по данным А.М.Генкина (1939) и других содержится в элементах белой крови.

Сказанное дает основание для изучения в настоящей работе влияния малых доз облучения на липидный состав и содержание некоторых других компонентов костного мозга в связи с изменениями в морфологическом составе красной и белой крови.

Известно, что клиническая практика применения лучевой терапии, в частности при онкологических заболеваниях, как правило, осложняется нарушениями гемопоэтических процессов, требующих применения стимуляторов кроветворения. В связи со сказанным приобретают значение исследования химического состава костного мозга в условиях применения таких стимуляторов кроветворе-

ния, как пентоксил и при экспериментальном раке. В литературе имеются единичные работы, в которых приведены данные об исследовании химического состава костного мозга при действии пентоксила и при экспериментальном раке (*Orr* и *Stekland*, 1938; Е.А.Диковенко, 1961; Е.Н.Морозова, 1961). Однако, по характеру исследованных в них химических компонентов и по условиям применения воздействия они таковы, что, как это будет показано ниже, является оправданным включение в наши исследования изучения липидного состава и изменений содержания некоторых других компонентов, а также изменения морфологического состава красной и белой крови, при действии пентоксила и при экспериментальном раке.

Таким образом, настоящие исследования действия ионизирующего облучения, пентоксила и экспериментального рака на химизм костного мозга и кроветворные процессы взаимосвязаны между собой. В перспективе такие экспериментальные исследования представляются значимыми как в теоретическом, так и в практическом отношении, поскольку они могут проложить пути для решения некоторых вопросов лучевой терапии онкологических заболеваний и применения при ней стимуляторов кроветворения.

РАЗДЕЛ I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава I

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА В НОРМЕ

Внимание исследователей костного мозга в значительной мере сосредотачивалось на его морфологии (Г.Г.Караванов, 1940; Н.В. Диковинова, 1957; И.Н.Усачева, 1957; Н.В.Джибладзе и Н.А.Цинцинадзе, 1961; Л.С.Мусихин, 1963; *Betke* и *Tosberg* 1967, и др.). Между тем, уже несколько десятилетий тому назад был выдвинут вопрос о значении биохимических исследований костного мозга.

Известный отечественный гематолог М.И.Аринкин (1928), автор метода прижизненного пунктирования грудины, сделавшего возможным исследование пунктата костного мозга человека, указывал на необходимость биохимического изучения его, так как наличие и соотношение отдельных компонентов периферической крови, вероятно, зависят и от химического состава костного мозга.

В литературе накопился ряд работ по биохимии костного мозга. Известен обзор литературы *Lajtha* (1957), посвященный метаболизму клеток костного мозга. Обращает внимание, что в заключительной части этого обзора констатируется недостаточность наших знаний о метаболизме и функции клеток этого органа.

Через 10 лет итог наиболее важных работ по биохимии костного мозга человека и животных был подведен в одной из глав монографии И.Ф.Сейц и И.С.Лугановой (1967). Авторы подчеркивают колоссальную репродуктивную способность костного мозга, который за 6 дней (5 в костном мозгу и 1 в крови) полностью восстанавливает всю массу белых клеток, наряду с продукцией огромного количества элементов эритроидного ряда и тромбоцитов (*Bessis*, 1961; *Craddock*, 1962).

Встает вопрос о том, как обеспечивается эта высокая пролиферативная активность химически. Авторы признают, что биохимическая литература по костному мозгу бедна и что многие вопросы остаются пока без ответа. Они видят две причины малого числа биохимических публикаций, особенно по костному мозгу человека: сравнительная труднодоступность костного мозга человека и разнородность клеточного состава пунктатов. Они указывают также на недостатки работ на трупном материале, хотя и признают их значение в плане возможного использования кадаверного костного мозга для трансплантаций. Остается, признают авторы, фактом, что основная масса работ по биохимии костного мозга проведена на животных, главным образом, на кроликах.

Р.Е.Либензон (1961) также писала, что возможности изучения химического состава и процессов обмена костного мозга людей при жизни ограничены микрохимическими и гистохимическими методами из-за малого количества ткани, которое может быть получено. На основании собственных исследований и имеющихся в литературе сведений (*Dietz*, 1949; *Dietz* и *Steinberg*, 1949) Р.Е.Либензон считает, что имеется большая близость содер-

жания липидов, воды, сухого обезжиренного остатка, общего азота и фосфора в костном мозгу трупов людей и животных, забитых непосредственно перед исследованием.

В доступной нам литературе мы нашли указания на ряд биохимических исследований костного мозга у животных. Если опустить очень ранние работы, обзор которых дан *Cheng* (1931), то можно сослаться здесь на следующие: *Breza* (1926), *Jastrowitz* (1927), *Fujita* (1928), *Warren* (1934, 1940), *Klein* (1937), *Orr* и *Utchland* (1938), *Higgins* (1940), *Krause* (1943) *McCoy* и *Uchuetze* (1944), Н.Г.Бородин (1947), *Goldinger* и др. (1947), *Dietz* и *Gleiberg* (1946-1953), *Lutwak Mann* (1951, 1952), Л.С.Ротфельд и др. (1953), *Abrams* и др. (1950), *Setmann* и др. (1957), Р.Е.Либензон (1959, 1961), Е.Н.Морозова (1953, 1961, 1965, 1968), Б.С.Касавина и Е.Б.Спектор (1956), *Gajtha* и др. (1958), Г.А.Критский (1959-1967), *Carter* и др. (1961, 1962), *Archdeacon* и *Rohrs* (1962), *Pietruszko* (1962), *Benes* и *Drasil* (1962), *Mulder* и др. (1962), *Kidvegi* (1963) Н.Г.Степанова (1964), Э.Я.Шешина (1968) и др.

Химический состав костного мозга исследовался у разных животных: морских свинок, крыс, кошек, коров, свиней, собак, лягушек, но чаще всего у кроликов. Последнее объясняется, очевидно, рядом анатомических особенностей, делающих кроликов удобными для химического исследования костного мозга, а также тем, что костный мозг кролика, полученный из трубчатых костей,

близок по содержанию ряда химических элементов к кроветворному костному мозгу человека.

На химический состав костного мозга в норме влияют вид животного, его возраст, локализация в костном мозгу места, из которого забирается исследуемая навеска ткани, не говоря уже о различии в методах исследования (*Jastrowitz*, 1927; *Dietz*, 1946, 1949; Е.Н.Морозова, 1965, и др.).

У *Dietz* (1946) мы находим следующие данные в отношении содержания некоторых химических компонентов костного мозга в разных частях большеберцовой и бедренных костей одного и того же кролика (табл. I).

Таблица I

Содержание некоторых химических компонентов костного мозга в разных частях большеберцовой и бедренных костей одного и того же кролика (в процентах ко всему мозгу)

	: Вода	: Липиды	: Остаток	: Общий азот	: Липидный азот
Большеберцовая кость					
дистальная часть	27,6	68,3	4,1	0,62	0,066
центральная часть	46,1	44,2	9,7	1,43	0,159
проксимальная часть	53,6	35,1	11,3	1,76	0,189
Бедренная кость					
центральная часть	52,6	35,9	11,5	1,77	0,184
дистальная часть	55,0	33,5	11,5	1,84	0,207
проксимальная часть	63,2	22,6	14,2	2,37	0,316

Если, кроме того, учесть, что разные авторы берут для исследования костномозговую ткань из разных костей и исследуют разное количество различных химических компонентов костного мозга, то становится очевидной невозможность дать общие нормы количественного химического состава костного мозга.

Известны попытки свести в одной таблице данные разных авторов о химическом составе костного мозга здоровых кроликов (М.Н.Блинов, 1964). Мы тоже сделали такую попытку, дополнив таблицу результатами как более ранних, так и более поздних исследований (табл.2).

Таблица 2

Химический состав костного мозга здоровых кроликов по данным авторов

	Jastrowitz :1927	Dieltz :1949	Lutwak Mann :1951	Рот- Фельд :1953	Либен- зон, :1956	Моро- зова, :1965	Ше- шина, :1968
Вода %	20,8	48,3	-	50,1	46,4	45,97	38,7
Общий сухой остаток	-	-	-	-	-	-	61,3
Обезжиренный сухой остаток	13,0	11,9	-	-	12,3	12,06	-
Общие липиды	59,2	39,8	-	39,8	-	42,00	51,9
Фосфор фосфолипидов в мг%	-	-	25	-	49,9	27,3	13,6
Неорганический фосфор мг%	-	49,3	40	-	28,8	-	-
Холестерин мг%	-	-	-	-	-	101,6	111,8
Общий азот %	1,46	1,73	-	1,91	1,6	-	1,43
Азот липидов мг%	-	84	-	-	-	-	-
Небелковый азот мг%	-	279	-	-	117,4	-	-
Общая сера мг%	-	16,6	-	-	-	-	-
Неорганическая сера мг%	-	22,3	-	-	-	-	-
Эфирная сера мг%	-	2,8	-	-	-	-	-
Органическая сера мг%	-	18,5	-	-	-	-	-

Можно видеть, как велико различие между авторами в числе исследованных ими компонентов костного мозга. Имеются различия и в количественном выражении одних и тех же компонентов у разных авторов. На причинах этих различий мы уже останавливались выше. Химические исследования костного мозга производились уже в конце прошлого столетия. Постепенно число таких исследований нарастало, но шли они в различных направлениях.

Ряд авторов изучали в костном мозгу процессы дыхания и гликолиза. *Breza* (1926) исследовала поглощение кислорода костным мозгом морских свинок и кроликов и определила соответственно коэффициенты 4,7 и 4,3. *Fujita* (1928) определял интенсивность дыхания и гликолиз костного мозга крысы. При инкубации костного мозга в сыворотке он получил следующие результаты:

$$Q_{O_2} = 9,1 \quad Q_{CO_2}^{O_2} = 3,7 \quad Q_{CO_2}^{N_2} = 20,1$$

Клетки, взвешанные в растворе Рингера, показали в первые полчаса инкубации:

$$Q_{O_2} = 12,9 \quad Q_{CO_2}^{O_2} = 3,8 \quad Q_{CO_2}^{N_2} = 25,8$$

По мере увеличения времени инкубации в солевом растворе, аэробный гликолиз нарастал, а дыхание снижалось, падая до нуля к третьему часу.

Warren (1934, 1940, 1941, 1943, 1944) изучал метаболические показатели костного мозга в зависимости от соотношения в нем клеток миелоидного и эритроидного ряда. Последние более интенсивно поглощают кислород. Автор приводит следующие показатели дыхания и гликолиза костного мозга кролика:

$$Q_{O_2} = 6,6 \quad Q_{CO_2}^{O_2} = 2,7 \quad Q_{CO_2}^{N_2} = 13,8$$

С увеличением в костном мозгу клеток эритроидного ряда дыхание костномозговых клеток возрастало, а гликолиз аэробный и анаэробный снижался.

Warren и *Carter* (1943) установили, что при понижении парциального давления кислорода дыхание падало, а аэробный гликолиз увеличивался.

Schretzenmayer и *Bröckler* (1936) нашли, что у здоровых людей 1 мл пунктата костного мозга поглощал в среднем 18 мкл $O_2/1ч$.

Oz и *Stickland* (1938) определили, что в рингеровском растворе дыхание и гликолиз костномозговых клеток соответствует:

$$Q_{O_2} = 3,9 \quad Q_{CO_2} = 3,8 \quad Q_{C_{60}} = 7,1$$

Goldinger, Lipton, Gusman и *Barron* (1947) доказали, что основным субстратом гликолиза в костном мозгу является глюкоза, а не гликоген. О.Д.Рамонова-Цховребова (1948) показала положительное влияние глюкозы на поглощение кислорода костномозговыми клетками человека. *Bird* и *Evans* (1949) установили, что максимальное дыхание клеток костного мозга имеет место при pH 6,9-7,3, аэробный гликолиз при pH 7,2, анаэробный гликолиз при pH 7,4.

Авторы считают, что около 60% поглощаемого костным мозгом кислорода связано с окислением жировых веществ.

Altman с сотрудниками (1951) показали, что в костном мозгу происходит, наряду с использованием жиров, их ресинтез.

По *Norimitzu* и *Yhimuxi* (1958) соотношение между дыханием и гликолизом в костном мозгу интактных кроликов составило 0,68. Близкие данные получены Б.В.Аретинским (1958, 1960).

Avechi и *Dal'fino* (1960) определили дыхательный коэффициент ядерных элементов костного мозга здорового человека и нашли его равным 0,73.

И.С.Луганова и др. (1964) установили метаболические показатели миелокариоцитов, выделенных из пунктатов грудины доноров: $Q_{O_2}^{O_2} = 13,6$; Q_2 в присутствии глюкозы - 4,7.

Л.Г.Сибиряков (1968) после лейкофореза нашел, что, несмотря на преобладание клеток белого ряда, дыхание увеличивалось более сильно, чем гликолиз. Эти данные отличаются от известных до сих пор, согласно которым возрастание дыхания и снижение гликолиза наступает при увеличении в костном мозгу клеток эритроидного ряда. При гиперплазии же миелоидного ростка костного мозга наблюдаются обратные соотношения дыхания и гликолиза.

Ряд авторов изучали нуклеиновые кислоты в костном мозгу. *Thorell* (1947) установил, что в миелобластах содержится 5% РНК, в промиелоцитах - 3%, в миелоцитах - 0,5%. *Abrams* и соавторы (1950) не обнаружили строгого параллелизма во включение ацетата в белки. *Davidson* с сотрудниками (1948, 1950, 1951, 1953, 1954) изучал нуклеиновые кислоты в костном мозгу человека. Они установили, что в 100 г сухого веса костного мозга человека содержится 10,45 мг фосфора нуклеиновых кислот. Для РНК костного мозга они приводят цифру $6,9 \cdot 10^{13}$.

По *Gutwak-Mann* (1951, 1952) костный мозг кролика содержит в 100 г ткани 70-77 мг фосфора нуклеиновых кислот; костный

мозг крысы - 250 мг. По *Menten* с сотрудниками (1952) содержание ДНК в клетках костного мозга здорового человека - 6,7. *White* (1953) - 8,97.

Stevens и др. (1953), *Daous* и др. (1954) считают, что интенсивность обмена ДНК пропорциональна митотической активности ткани. *Gmellie* с сотрудниками (1955) нашли, что обмен фосфора РНК в клетках костного мозга наиболее высокий в ядрах, активность ядерной РНК даже выше, чем ДНК. Активность цитоплазматической РНК ниже, чем ДНК.

По Р.Е.Либензон (1956) содержание фосфора дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот соответственно составляет 0,496 и 0,293.

Уменьшение содержания РНК в ходе созревания костномозговых клеток, кроме *Thozell* (1947), описаны Б.В.Кедровским (1951), *Уайтха* (1957), Р.Е.Либензон (1961). По И.Лесли (1957) количество ДНК в костном мозгу очень высокое, количество же РНК ниже, чем в других органах.

Нуклеиновые кислоты активно участвуют в дифференциации и делении костномозговых клеток (*Boll*, 1957). Как указывают И.Ф.Сейц и И.С.Луганова (1967) количество ДНК в клетках костного мозга в процессе их развития остается постоянным, а РНК существенно изменяется в процессе дифференциации.

А.Д.Павлов (1968) исследовал включение P^{32} в РНК костного мозга. Ряд авторов изучал нуклеиновые кислоты костного мозга методом включения C^{14} формиата в тимин (*Thomas* и *Lochte*, 1957; *Ferzebee* и др., 1959; *Uchizakawa* 1963; *Pezzetta* и др., 1964 а, в). Нуклеиновые кислоты в кост-

ном мозгу человека изучали *Menten* и *Willms* (1953), *Belanger* (1961), *De Carvalho* (1963) *Hollingworth* (1964).

Содержание в костном мозгу белка уже давно привлекало внимание исследователей. *Jastrowitz* (1927) нашел, что в костном мозгу кролика содержание белка колеблется от 3,46% до 19,43%, в среднем 9,12%. У молодых животных содержание белка более низкое (3,46%), чем у старых (19,43%). По данным А.Ф.Мурчаковой и А.С.Мищенко (1962) общий белок пунктатов грудины здоровых людей колеблется от 7,26 до 8,94 г%, альбумины (в относительных процентах) - 49-64; α_1 -глобулины - 1,4-6,9; α_2 -глобулины - 5,8-10,2; β -глобулины - 10,6-16,8; γ -глобулины - 12,4-19,6.

М.Аришданова (1956) освещает вопрос об особенностях исследования белков костного мозга термофотоэлектронметрическим и другими методами.

Активность белкового метаболизма изучалась при помощи меченных аминокислот.

Abrams и сотрудники (1950), используя C^{14} -глицин и C^{14} -ацетат, изучили синтез белка в срезах и гомогенатах костного мозга кролика. *Lajtha* (1957) показал, что клетки костного мозга *in vitro* включают метионин- S^{35} , однако, незрелые клеточные элементы поглощают метку интенсивнее, чем зрелые.

Yavosto и др. (1959 а,б,1960) показали, что степень включения меченых аминокислот в белки клеток прямо пропорцио-

нальная времени инкубации культуры с меткой и обратно пропорциональная зрелости клеток. Это справедливо и для эритроидного и для миелоидного ряда клеток.

Те же исследователи (*Gavosto* и др., 1960a) раскрыли взаимосвязь обмена белков с обменом РНК. *Уйска* и др. (1960) показали интенсивный обмен лейцина в клетках костного мозга.

Neckeles (1962) установил стимулирующее действие инсулина и тироксина на включение C^{14} -гистидина в белок костного мозга.

Hidvegi и сотрудники (1963) обнаружили среди фракций гистонов, изолированных из ядер костномозговых клеток кроликов, одну, близкую аналогичной фракции злокачественных опухолей.

В связи с исследованием белка стоят и результаты изучения в костном мозгу азотсодержащих веществ. *McCoy* и *Schultze* (1944) нашли, что в костном мозгу крыс азот составляет 7,11% от сухого веса и 10,06% - от обезжиренного остатка. *Goldinger* и др. (1947) определили, что в костном мозгу кролика отношение

$$\frac{\text{А з о т}}{\text{Обезжиренный сухой вес}} \cdot 100 = 11,4\%.$$

По Н.Г.Бородину (1941-1947б) содержание общего азота в костном мозгу здоровых кроликов равно 0,099% сырого веса. *Dietz* (1949) получил следующие результаты определения азота в костном мозгу кролика: общий азот - 1,73%, липидный азот - 84 мг%, небелковый азот - 279 мг%. По данным Л.С.Ротфельд и сотруд. (1953) общий азот в костном мозгу здоровых кроликов

равен 1,81%. По Р.Е.Либензон (1961) - 1,6%. По Э.Я.Шешиной (1968) - 1,43%.

Липиды костного мозга занимают значительное место среди других его химических компонентов. По данным различных авторов содержание общих липидов в костном мозгу нормальных кроликов колеблется от 17,8 до 52,2% сырого веса ткани (*Jastrowitz* 1927; *Huggins* и др., 1940; Н.Г.Бородин, 1941; *Dietz* , 1949; *Uutwak-Mann*, 1951; Л.С.Ротфельд и др., 1953; Р.Е.Либензон, 1956; Е.Н.Морозова, 1965).

По мнению одних, костный мозг относится к жировым депо организма, из которых при усилении кроветворной функции жиры перемещаются механически в другие органы (*Helditch* и др. 1940; *Huggins* и др., 1940; *Korenckevsky* и *Hall* , 1945; *Bernhard* и *Kozgodi* , 1947; *Newlin* и *McCoy* , 1948; *Evans* и *Oppenheimer* , 1955 и др.). По мнению других, при усилении кроветворения костный мозг интенсивно расходует его запасы жира на обеспечение возросших потребностей в пластических материалах и энергетических ресурсах (*Dietz* , 1946; Е.Н.Морозова, 1965; *Gong* и др., 1965).

Жировой состав костного мозга человека был предметом исследования ряда авторов (*Dietz* и *Steinberg* , 1951; Р.Е.Либензон, 1961; *Lund* с сотрудниками, 1962, и др.).

Количество липидов в костном мозгу длинных трубчатых костей голени в три раза выше, чем в костном мозгу ребер и грудины (*Dietz* и *Steinberg* , 1951).

В трупном костном мозгу ребер человека содержится 35,8% липидов от сырого веса, а в бедренных костях от 24 до 84% (Р.Е.

Либензон, 1961). А.Ф.Мурчакова (1964) в пунктатах кадаверного костного мозга нашла содержание липидов равным 1470 мг%, донорского костного мозга - 1736 мг%. В составе их обнаружены нейтральные жиры, фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин. Большая часть липидов приходится на нейтральный жир, состоящий на 89-98% из триглицеридов, небольшого количества холестерина и свободных жирных кислот. Триглицериды состоят из глицерина и жирных кислот, среди которых преобладают олеиновая и пальметиновая (26%) (*Lund* с сотр., 1962).

При изучении нейтральных жиров костного мозга эпифизов бедренных костей свиньи *Pietruszko* (1962) установил, что 89% нейтрального жира составляют триглицериды, 8,3% - диглицериды, 2,6% - моноглицериды и 0,2 - холестерин. Основными жирными кислотами являются стеариновая, олеиновая и линолевая.

В костном мозгу имеет место активный обмен нейтрального жира. Это подтверждается возможностью синтеза жирных кислот из ацетат натрия (*Altman* и др., 1950; *Abrams* и др., 1951) и глицерина (*Altman* и др., 1949).

Evans (1952) в опытах с костномозговыми суспензиями кроликов наблюдал, что клетки костного мозга потребляют и образуют ацетоацетат. По *Bird* и *Evans* (1949) около 60% поглощаемого костным мозгом кислорода связано с окислением жировых веществ.

Фосфолипиды костного мозга изучали *Krause* (1943), *Abrams* и соавторы (1950), Р.Е.Либензон (1956), Е.Н.Морозова (1960) и др. Основная масса костномозговых фосфолипидов

состоит из холинфосфатидов, принадлежащих лецитину (*Krause* 1943; *Abrams* и соавторы, 1950).

Mulder и соавторы (1962) обнаружили в костном мозгу кроликов, кроме лецитина, составляющего 55% всех фосфолипидов, присутствие сфингомиелина (23%), фосфатидиэтаноламина (17%), лизолецитина (5%).

В красном костном мозгу кроликов фосфатиды составляют около 1% всех липидов, в желтом их меньше. Содержание фосфолипидов у различных животных колеблется от 0,4 до 1,2%. Количество лецитина в костном мозгу наиболее высоким является у молодых животных и с возрастом уменьшается (*Л.С. Черкасова* и *М.Ф. Мережинский*, 1960).

Содержание фосфора фосфолипидов в костном мозгу колеблется от 25 мг% до 49 мг% (*Gutwak-Mann*, 1951, 1952; *Р.Е. Либензон*, 1956; *Е.Н. Морозова*, 1960).

Е.Н. Морозова (1960) установила, что общий фосфор фосфолипидов составляет в среднем 27,26 мг%, легкогидролизуемый - 21,4 мг%, трудногидролизуемый - 5,84 мг%.

Наибольшей метаболической активностью среди фосфолипидов обладает лецитин (*Mulder* с соавторами, 1962).

Abrams с соавторами (1950) показали, что скорость обмена фосфолипидов выше, чем скорость обмена жирных кислот.

В костном мозгу фосфолипиды составляют 1,5% общих липидов. Однако, значение их для кроветворения велико. Повышение содержания фосфолипидов в костном мозгу наблюдалось в период усиления кроветворения при острой постгеморрагической анемии (*Krause*, 1943). При длительной постгеморрагической анемии с

ослаблением регенеративной способности костномозговой ткани содержание фосфолипидов снижалось (*Jastrowitz*, 1927).

Е.Н.Морозова (1965) установила, что при угнетении костномозгового миелопоэза содержание фосфолипидов уменьшается, а при восстановлении миелопоэза увеличивается.

Содержание в костном мозгу холестерина изучали *Jastrowitz* (1927), *Krause* (1943), *Petrusko* (1962), Е.Н.Морозова (1953, 1956, 1968). Общий холестерин костного мозга кроликов составляет в среднем $101,6 \pm 8,0$ мг%, но у некоторых животных его содержание 45,0-90,0 мг% (Е.Н.Морозова, 1953, 1960, 1965).

Холестерин составляет 0,2% костномозговых липидов. Входя в состав гемолипостроминовых комплексов, он вместе с другими веществами образует основу эритроцитов. В костном мозгу 52% холестерина находится в виде эфиров. Эфиры холестерина являются резервом холестерина, утилизируемого при образовании в костном мозгу форменных элементов.

Рядом авторов (Н.Н.Аничков, 1917; С.С.Халатов, 1925; Е.Н.Морозова, 1953; *Takeuchi* и др., 1966) показано увеличение холестерина в костном мозгу при кормлении холестерином. Е.Н.Морозова (1965) предполагает, что костномозговая ткань может играть роль в образовании холестериновых депо в организме.

Гликоген в костном мозгу биохимическими методами почти не изучался. На его присутствие в белых клетках крови указывал еще *Ehrlich* (1883, 1903). А.М.Генкин (1939) высказал предположение, что гликоген крови сосредоточен исключительно в лейкоцитах. Позднее это предположение подтвердили *Wagner* (1946, 1947), *Gibb* и *Stowell* (1949), *Valentine* (1951).

Гликоген в костном мозгу при помощи цитохимического анализа изучал *Wachstein* (1949), который показал, что этот полисахарид присутствует в зрелых элементах миелоидного ряда, но отсутствует в миелобластах и элементах эритроидного ряда. Эти данные подтвердили Э.И.Терентьева с сотрудниками (1957), *Gobiasch* (1962).

Биохимические исследования показали, что в 10^9 ядерных клетках костного мозга человека содержится 3,8 мг гликогена, что составляет 1,7% к сухому весу (И.С.Дуганова и др., 1962, 1964; И.Ф.Сейц, 1965).

М.Н.Блинов (1964) нашел, что в трупном костном мозгу количество гликогена почти такое же, как у здорового человека.

Ферменты и биологически активные вещества в костном мозгу изучались как цитохимическими, так и биохимическими методами. *Deutsch* и *Lasex* (1930) описали в костном мозгу обратимодействующие пиридиннуклеозидфосфорилазы. *Klein* (1937) в костном мозгу и других тканях телят обнаружил ферменты, которые он назвал нуклеозидазами. *Gschultze* (1941) - цитохромоксидазную активность. *Wachstein* (1946), *Rabinovitch* *Andreussi* (1949) исследовали фосфатазу, *Wachstein* (1950) - диафоразы.

Friedkin и *Roberts* (1954) - пиридиннуклеозидфосфорилазу. *Ackerman* (1960) исследовал в костном мозгу эстеразы и протеолитические ферменты. *Cox* и др. (1960) изучал аскорбиновую кислоту; *Tamada* (1961) изолировала из костного мозга кролика гуанозинфосфорилазу. *Gschubert*, *Rinneberg* (1962) изучали фосфатазу.

Като Каньити (1962) нашел в костном мозгу человека активную β -глюкоронидазу. *Lockhead* с соавторами (1963) разработали методику определения ферментной системы, включающей в клетки костного мозга Fe^{59} .

Ю.В.Зиновьев с соавторами (1958, 1969) изучали в костном мозгу собак гексокиназу, которая имеет особое значение, так как клетки костного мозга для своей жизнедеятельности используют, главным образом, глюкозу (С.А.Нейфак, 1960; Д.И.Бельченко, 1969 и др.).

Содержание в костном мозгу кролика воды по *Jastrowitz* (1927) составило 20,8%, по *Dietz* (1949) - 48,3%, по Л.С. Ротфельд с сотруд. (1953) - 50,1%, по Е.Н.Морозовой (1960) - 45,97%, по Р.Е.Либензон (1961) - 46,4%, по Э.Я.Шешиной (1968) - 38,7%.

Dietz и *Steinberg* (1951) нашли, что воды в костном мозгу ребер и грудины человека содержится 41,2-61,3%.

Jastrowitz (1927), *Dietz* (1946), Е.Н.Морозова (1965) и др. установили, что в костном мозгу нормальных кроликов между содержанием воды и липидов существуют обратные отношения: с увеличением содержания воды уменьшается содержание общих липидов, а с уменьшением содержания воды увеличивается содержание общих липидов.

И.Ф.Сейц и И.С.Луганова (1967) указывают, что с возрастом количество жира в костном мозгу возрастает, а вместе с тем убывает активность этой ткани. Вообще, пишут авторы, признается, что чем меньше в костном мозгу липидов, но больше воды и сухого остатка, тем он функционально активнее и наоборот. Это не

значит, что липидный компонент костного мозга излишен и вреден. Жиры играют важную роль в структуре и функции этой ткани.

Известно, что они играют существенную роль в процессах гемопоэза: нейтральные жиры в процессах энергетических, фосфолипиды и холестерин в пластических.

Остаток вещества костного мозга после удаления воды в литературе принято обозначать "сухой остаток" или "общий остаток". Остаток после экстрагирования жиров обозначают "обезжиренный сухой остаток" или "сухой остаток, свободный от липидов". Количество его в костном мозгу нормальных кроликов составляет в среднем около 12% (*Jastrowitz*, 1927; *Dietz*, 1949; Р.Е. Либензон, 1956; Е.Н. Морозова, 1965).

Обезжиренный остаток состоит в основном из белков и небелковых азотсодержащих соединений. На долю остальных компонентов приходится очень малое количество: так, гликогена содержится 50-100 мг%, глюкозы - 2,0-4,0 мг%, глутатиона - 50 мг%, аскорбиновой кислоты 8 мг%, лимонной кислоты 3-5 мг% (Е.Н. Морозова, 1965). По данным этого автора количественное содержание сухого остатка, свободного от липидов, в костном мозгу зависит от состояния гемопоэза.

Данные о содержании в костном мозгу минеральных веществ имеются у ряда авторов. По Н.Г. Бородину (1947) содержание минеральных веществ в костном мозгу кролика равно 0,64%. *Dietz* и *Steinberg* (1949) нашли, что в костном мозгу кролика количество общей серы равно в среднем 166 мг%. Во фракции небелковой серы на неорганическую серу приходилось 22,3 мг%. Коли-

чество общего фосфора составило 218 мг%, а неорганического - 49,3 мг%.

Аналогичные данные о содержании общего и неорганического фосфора получены *Gutwak - Mann* (1951). По данным Л.С.Ротфельд и др. (1953) костный мозг бедра кролика содержит 2,1% минеральных веществ, хлоридов - 216 мг%, железо составляет 17,7 мг% сырого веса ткани.

Концентрация калия и натрия в костном мозгу кролика примерно одинакова - соответственно 61,2 и 63,7 мэкв/л (*Arch-deacon, Rohrs*, 1962). *Gale* и др. (1963) определили общее количество железа во всем костном мозгу человека. Средняя величина для женщин - 99 мг, для мужчин - 288 мг.

По *Dietz* (1949) более активный в гемопоэтическом отношении костный мозг кроликов содержит больше общей серы, фосфора, небелкового азота, неорганических фосфатов и сульфатов.

Общую картину химического состава костного мозга в норме дать трудно в силу указанной выше его вариабильности, обусловленной рядом факторов (вид животного, возраст и т.п.). Эта трудность усугубляется тем, что разные исследователи обращали внимание на различные химические компоненты костного мозга, делая предметом изучения разное, подчас очень малое, их число.

Все же имеются некоторые особенности химического состава костного мозга, являющиеся характерными для него. Сюда можно отнести тот факт, что липиды в общем составляют почти половину общего сухого остатка костного мозга. Подавляющую часть липидов образуют нейтральные жиры, играющие существенную роль в гемопоэзе, по-видимому, в его энергетических процессах. Такие

фракции липидов, как фосфолипиды и холестерин, составляют очень малую часть общих липидов. Однако, им также принадлежит важная роль в гемопоэзе, в его пластических процессах.

Относительно небольшое место в количественном отношении занимает обезжиренный сухой остаток, состоящий, главным образом, из белков, которые играют существенную роль в пластических процессах гемопоэза.

Для функциональной активности костномозговой ткани имеет большое значение содержание в ней воды. Составляя, примерно, половину сырого веса костного мозга, вода находится в обратных отношениях с количеством липидов: с увеличением количества воды, количество липидов уменьшается и наоборот (*Krause*, 1943; *Jastrowitz*, 1927; *Dietz*, 1949; Е.Н.Морозова, 1965).

Dietz (1949) кроме того, находил, что существует прямая линейная зависимость между сухим обезжиренным остатком, водой и общим азотом. Однако, Е.Н.Морозова (1965) этой зависимости не подтвердила.

Таким образом, химический состав костного мозга и взаимосвязи его химических компонентов имеют ряд особенностей, которые должны играть роль в процессах гемопоэза. Дальнейшее изучение этих особенностей, их значение для гемопоэза, решение спорных вопросов в этой области имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Сказанное особенно относится к исследованию химического состава костного мозга в связи с изменениями гемопоэза, наступающими под влиянием тех или иных воздействий.

Ниже мы изложим литературные данные, которые относятся к подобным исследованиям в условиях воздействия на организм тех факторов, которые были использованы в нашей работе (облучение, стимуляция пентоксилем и экспериментальный рак).

Г л а в а 2

КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ

Под ионизирующим излучением, как известно, понимается излучение, производящее при взаимодействии с каким-либо веществом его ионизацию. К таким излучениям относятся: излучение радиоактивных веществ, излучения, возникающие при ядерных реакциях, космическое, рентгеновское и ультрафиолетовое излучения. Последнее обладает наименьшей способностью к ионизации.

Наука о действии ионизирующих излучений на живые организмы — радиобиология возникла в конце прошлого века, после открытия рентгеновых лучей и обнаружения радиоактивности, а сложилась в самостоятельную отрасль в первой половине текущего столетия.

В основе действия радиации на биологический субстрат лежат химические реакции, протекающие в основном в водной среде. Происходит ионизация и возбуждение молекул, действие которых усиливается в цепи дальнейших реакций; ближайшее рассмотрение их увело бы нас далеко за рамки нашей работы.

Надо все же отметить, что в шкале радиочувствительности тканей на первые места до недавнего времени ставились лимфоид-

ные, половые клетки, кроветворная ткань и др. Нервная ткань рассматривалась как радиорезистентная, но, как показали отечественные исследователи, она также оказалась весьма радиочувствительной.

На радиочувствительность влияют видовые особенности, индивидуальные свойства, исходное физиологическое состояние, а также возраст.

Рассматривая некоторые закономерности биохимического действия ионизирующего излучения, Г.С.Стрелин (1956) указывает, что в радиобиологических исследованиях много внимания уделяется явлениям регенерации и тканевому росту. При умеренных дозах радиации вызываемые ею морфологические нарушения оказываются обратимыми.

Н.Н.Кузнецова (1957) указывает на значение низкомолекулярных веществ, появляющихся в крови и тканях организма после облучения и действующих токсически.

П.А.Бунин (1957) говорит об угнетении процессов выработки антител. А.Н.Киселев и П.А.Бунин (1959) пришли к заключению, что при хроническом воздействии ионизирующей радиации неизбежно нарушение иммунитета.

П.Д.Горизонтов (1956, 1960, 1968), которому принадлежит ряд работ по патогенезу лучевой болезни, выдвинул вопрос об изменении реактивности животных при действии ионизирующей радиации. Автор отмечает, что при применении у млекопитающих доз облучения, даже приближающихся к абсолютно смертельным, решающее значение в развитии патологических процессов, по-видимому, принадлежит не результатам непосредственного влияния радиации на

ткани и клетки, а тем опосредованным изменениям, которые возникают вследствие нарушений нервной системы и гуморальной среды организма. Это наиболее четко выявлено в радиационных изменениях системы крови.

В коллективном труде по общей радиобиологии, вышедшем под редакцией профессора М.П.Домшлага (1966), мы нашли указание, что многие стороны нарушений обмена веществ и физико-химической структуры тканей и клеток при действии ионизирующих излучений в малых дозах остаются неясными.

В литературе имеется очень большое число работ, посвященных влиянию ионизирующей радиации на периферическую кровь и клеточный состав костного мозга. Эти работы в значительной части обобщены в книге А.П.Егорова и В.В.Бочкарева "Кроветворение и ионизирующая радиация" (1954).

В статье о значении анализов крови при лучевой болезни А.П.Егоров (1954) указывает: "Основным способом оценки характера кроветворения является анализ периферической крови" (стр.155). По автору в первый период после облучения, как правило, число эритроцитов периферической крови и количество гемоглобина изменяется мало. Наблюдаются резкие колебания ретикулоцитов. Общее число лейкоцитов после облучения увеличивается, затем падает. У кроликов период увеличения держится не больше суток. Абсолютное число лимфоцитов падает, особенно в 1-2 сутки.

В.Л.Троицкий и М.А.Туманян (1955) наблюдали на кроликах, что после рентгеновского облучения дозами 100-200 р количество эритроцитов незначительно увеличивается, через 1-2 дня приходит к норме, а затем снижается.

Изучена ранняя реакция крови кроликов на однократное тотальное рентгеновское облучение в дозах 200, 900 и 1800 р (М.Ф. Александрова, 1956). В костном мозгу и селезенке после облучения наблюдается кратковременная активация гемопоэза, которая быстро сменяется истощением кроветворных органов. В периферической крови наиболее выражены изменения со стороны лейкоцитов.

Е.Д. Гольдберг (1960) исследовал гематологические сдвиги у морских свинок при острой лучевой болезни, вызванной бетатроном 25 МЭВ.

Были изучены морфологический состав крови кроликов при воздействии бета-излучения в условиях кровопотери (О.И. Комарова, 1956). Значительных изменений не отмечено.

На кроликах, подвергавшихся однократному тотальному облучению рентгеновскими лучами в дозах 800 и 1200 р, А.С. Петрова (1956) обнаружила уменьшение количества тромбоцитов.

В.А. Губин (1960) установил, что облучение кроликов рентгеновскими лучами в дозах 350, 700 и 1400 р приводит к значительному снижению жизнеспособности клеток крови, раньше всех гибнут лимфоциты, значительно дольше сохраняются зрелые нейтрофилы.

В своей монографии Т.С. Истманова и В.А. Алмазова (1961) касаются лейкопении при воздействии ионизирующей радиации. Они указывают, что при облучении поражается вся кроветворная система, а изменения состава периферической крови являются результатом нарушения кроветворения.

В.В. Соколов (1961) изучал у кроликов восстановление гемопоэза при лучевой болезни. При легкой степени поражения (рент-

геновское облучение в дозе 200 р) регенераторные процессы не прекращались. Элементы регенерации наблюдались и при абсолютно смертельных дозах (1800 р). Чем больше тяжесть поражения, тем короче и менее отчетлива регенерация гранулопоеза, наблюдаемая в 3-7 суток, и тем раньше появляются признаки восстановления красной крови. При абсолютно смертельном поражении первые симптомы регенерации наблюдаются со стороны красного ростка костного мозга.

У кроликов после однократного тотального облучения рентгеновскими лучами в дозе 600 р О.М.Нарепеха (1965) наблюдала через 6 дней резкую лимфопению. Количество лимфоцитов в периферической крови не восстанавливалось до исходных цифр и к 30-му дню.

Рядом авторов были изучены изменения, наступающие после облучения в красной крови (И.И.Гиттельзон и И.А.Терсков, 1960; Е.А.Бауман, 1961; А.Д.Стржижовский, 1964; В.В.Соколов, 1964; Р.А.Арутюнян, 1966; И.Г.Акоев, 1966, 1968; И.П.Любицев, 1967; В.Н.Черниговский, С.Д.Шехнер и А.Я.Ярошевский, 1967; Т.Н.Джапаридзе, 1969; В.С.Воронин, 1969).

Если в отношении влияния облучения на белую кровь можно отметить сходство мнений и подхода к изучению лучевой лейкопении, то этого нельзя сказать в отношении красной крови.

Различно освещается вопрос о стойкости эритроцитов, о регенерации, соотношении эритро- и миелопоэза и другие.

Разные точки зрения высказываются в литературе по вопросу о значении изменений крови при лучевой терапии и у рентгенологов.

Е.Д.Гольдберг (1964) исследовал систему крови у 250 рентгенологов.

При обследовании людей (200 человек) в ряде случаев отмечены изменения крови при отсутствии клинических симптомов (А.П.Буркалов и И.И.Никберг, 1964).

М.П.Богоявленская и В.Н.Малинин (1966) вели наблюдение за 22 больными лейкозом, развившимся после лучевого воздействия.

Высказано мнение, что лейкопения при лучевой терапии не представляет серьезной опасности для больных (Л.И.Дворецкий, 1969).

Исследования костного мозга при действии ионизирующей радиации проводились в различных направлениях. Изучалась биологическая роль ретикулярных клеток костного мозга при острой лучевой болезни (Е.Д.Гольдберг, 1967).

По данным Б.З.Сухорукова и А.В.Ковалевского (1967) осмотическая стойкость клеток костного мозга, облученного дозами 100-200 р, не претерпевает больших изменений, при дозе 400 р и выше, спустя трое суток, она резко падает.

Перед облучением собак дозой 600 р трижды проводилось кровопускание и установлено, что часть костномозговых клеток сохраняет нормальную функцию и способность к регенерации (А.А.Багдасаров и др., 1956).

При эксперименте на кроликах выявлено, что у животных, анемизированных действием радиоактивного облучения, гипероксия усиливает эритропоэз и ускоряет регенерацию крови (Б.В.Аретинский, 1958).

Аутооттрансплантация костного мозга может найти широкое клиническое использование для лечения лейкопенических состояний, возникающих при терапевтическом облучении. К такому выводу пришел А.А.Габелов и др.(1967) на основании наблюдений над больными.

Рядом авторов изучались морфологические изменения костного мозга у облученных животных и людей (В.В.Сиповский, 1934; *Lawrence*, 1955; Е.С.Кирпичникова, 1956; И.В.Торопцев и Н.В.Соколова, 1956; В.В.Соколов и И.А.Грибова, 1960; М.Н.Фатеева, 1960; *Yuks* с сотр., 1960, 1964; С.Я.Рапопорт и С.М.Гасанов, 1960; Т.А.Свидерская и И.Н.Филипсон, 1963; Г.П.Груздев, 1966; В.В.Холин, 1966; *Морсхек* и др., 1967; С.Л.Потапов, 1967). Изменения костного мозга полностью зависят от дозы облучения — чем выше доза, тем сильнее изменение костного мозга. При больших суммарных дозах терапевтического облучения полная регенерация костного мозга и через длительное время наблюдалась относительно редко.

Имеются работы, касающиеся влияния ионизирующей радиации на биохимический состав крови и обмен веществ (И.С.Касьянов и Г.Н.Елпатьевская, 1955; Г.Тепчов и др., 1955; Б.М.Граевская и др., 1955; Н.Н.Блохин, И.С.Луганова, Л.С.Ротфельд, 1956; И.В.Савицкий и А.Ф.Лещинский, 1956; Л.Телчаров и др., 1961; Г.В.Воскобойников, 1962; С.П.Гроздов, 1968).

Монография И.И.Иванова, В.С.Балабуха, Е.Ф.Романцева и Т.А.Федоровой (1956) посвящена обмену веществ при лучевой болезни. В ней указывается, что в разгар заболевания или на терминальной стадии его отмечаются: липемия, снижение альбуминово-гло-

булинового коэффициента, возрастание ацетоновых тел, повышение остаточного азота, изменение характера сахарных кривых после нагрузок углеводами, сдвиги в кислотно-щелочном равновесии, изменение содержания минеральных солей. На других стадиях лучевой болезни состав крови может мало отличаться от нормального.

Результаты новейших исследований в области радиационной биохимии обобщены в монографии "Ионизирующее излучение и обмен веществ" под редакцией проф. Л.С. Черкасовой (1962). В ней указывается, что до настоящего времени не существует общепризнанной теории, объясняющей механизм биологического действия ионизирующих излучений.

Значительно меньшее число работ о влиянии ионизирующего излучения на химический состав костного мозга, чем по вопросам о влиянии облучения на организм, морфологический состав периферической крови, биохимические изменения крови и обмен веществ и морфологию костного мозга.

Dietz a Steinberg (1949) исследовали химический состав костного мозга кроликов, передняя нога их облучалась 3000 р нефилтрованных X-лучей. Другая передняя нога использовалась как контроль. Облученный костный мозг показал увеличение содержания липидов и уменьшение воды, свободного от липидов остатка, фракции небелковой серы и общего, липидного и небелкового азота.

Altman с сотр. (1951) на кроликах, получивших по 800 р тотального X-облучения, установили, что непосредственно после облучения в костном мозгу наблюдается увеличение синтеза

насыщенных жирных кислот. В последующем были отмечены различия в динамике: синтез насыщенных жирных кислот еще увеличился, а синтез ненасыщенных жирных кислот значительно упал. В более поздние сроки отношение между синтезом насыщенных и ненасыщенных жирных кислот стало обратным.

В опытах на облученных кроликах и крысах установлено уменьшение содержания в костном мозгу фосфора фосфолипидов и нуклеиновых кислот (*Gutwak-Mann*, 1951, 1952).

Облучение белых крыс различными дозами рентгеновских лучей вызывает значительные изменения в содержании свободных аминокислот костного мозга (Б.С.Касавина и Е.Б.Спектор, 1956). При высоких дозах наблюдается снижение содержания свободных аминокислот.

Установлено также, что при экспериментальной лучевой болезни происходят сдвиги в составе белков костного мозга животных и некоторое увеличение жирных кислот (В.З.Горкин, 1956).

В опытах на кроликах, подвергшихся однократному общему воздействию гамма-лучей радиоактивного кобальта в дозах 25, 50, 100 и 1000 р, в костном мозгу определялось количество воды, содержание общего азота и фосфора (Р.Е.Либензон, 1957). Количество воды в ткани костного мозга через 2, 3, 6, 12 и 14 суток нарастало. Содержание общего азота падает при всех дозах воздействия. Самое низкое содержание азота было через 3-4 суток. Через 40 суток после облучения количество общего азота было нормальным.

Содержание общего фосфора также заметно снижалось. Позднее оно несколько повышалось, однако, через 12-14 суток было ниже

средней нормы. Понижение синтеза фосфолипидов наблюдается в первые сутки после облучения. Резкое возрастание удельной активности фосфора фосфолипидов имеет место через 12-14 суток после облучения.

В другой работе Р.Е.Либензон (1959), при облучении смертельными дозами собак, обнаружила, что количество ДНК и РНК в костном мозгу падало раньше и глубже, чем в остальных тканях животного. Уменьшение количества ДНК было всегда более выражено, чем РНК. Среднее содержание РНК в клетках снижалось не резко. Автор говорит, что имеет место прямое разрушение ДНК в костном мозгу.

Расщепляемость белков костного мозга при действии пепсина и трипсина изучалась на кроликах, облученных гамма-лучами кобальта в дозе 1000 р (Р.Е.Либензон и И.А.Цевелева, 1959). Ферментативная расщепляемость белков костного мозга после облучения повышается.

Позднее Р.Е.Либензон и И.А.Цевелева (1964) сообщили, что облучение кроликов в дозе 1000 р вызывает изменения в концентрации и скорости фосфорилирования рибонуклеозидмоно- и полифосфатов в костном мозгу в течение 48 часов после воздействия. Они высказали также предположение, что торможение синтеза рибонуклеиновой кислоты в костном мозгу после облучения не связано с недостатком фосфорилированных предшественников.

Рентгеновские лучи в дозе 500 р у крыс вызывают значительное уменьшение РНК и ДНК в костном мозгу после 4-го дня; отношение же РНК/ДНК увеличивается. (И.Лесли, 1957).

У кролика воздействие на костный мозг гамма-лучей влечет за собой уменьшение РНК и ДНК, но не изменяет среднего содержания ДНК в ядрах клеток костного мозга. Воздействие рентгеновскими лучами вызывает уменьшение содержания РНК на единицу белка во фракциях цитоплазмы. Облучение приводит к избирательному разрушению клеток с высоким содержанием РНК.

Цайтха и др. (1958) отмечают, что облучение костно-мозговых клеток *in vitro* дозой 5000 р немедленно останавливает процесс синтеза ДНК.

В опытах с облучением рентгеновскими лучами в дозе 4500 р головы крыс установлены изменения в нуклеиновом обмене внутренних органов и в костном мозгу (Е.А. Диковенко, 1958).

В.С. Туровский (1959) облучал заднюю конечность кроликов дозой 500 р и нашел изменения в содержании и интенсивности обмена кислотонерастворимых фосфорных фракций в костном мозгу облученной и необлученной конечностей. Непосредственное облучение сначала приводит к резкому и продолжительному снижению содержания и интенсивности обмена фосфолипидов, фосфопротеинов и нуклеиновых кислот; после (между 4 и 10-м днем) начинается восстановительный период, к концу которого (32-й день) их содержание и интенсивность обмена превышают таковые в костном мозгу необлученных кроликов.

Отраженное действие облучения характеризуется значительным нарастанием содержания фосфолипидов и нуклеиновых кислот. Интенсивность обмена фосфопротеинов (после кратковременного и нерезкого снижения) и фосфолипидов нарастают значительно сильнее, чем при прямом облучении.

Г.А.Критский и сотр.(1959-1967) опубликовали ряд работ о нарушениях нуклеотидного обмена в костном мозгу после рентгеновского облучения конечности кролика дозами 2000 и 200 р.

Davis u Coled (1961) в опытах на мышах, подвергнутых воздействию рентгеновских лучей и быстрых нейтронов, установили значительное уменьшение содержания ДНК в костном мозгу. Время восстановления нормального уровня ДНК зависит от дозы облучения.

Общую закономерность в реакции костного мозга человека и асцитных раковых клеток мыши при облучении отметили *Jasinska Michalowski* (1962). Кривые падения включения тимидина $-2-C^{14}$ в зависимости от дозы рентгеновских лучей в обоих случаях почти совпадали.

Benes u Drasil (1962), на основании включения C^{14} формата и P^{32} в костномозговые клетки морской свинки после облучения 600 р, показали, что наиболее чувствительны к облучению проэритробласты, лимфобласты, промиелоциты и ретикулярные клетки.

Из представленного здесь обзора литературы, посвященной изменению кроветворения и химического состава костного мозга при облучении, можно видеть, что химические изменения в костном мозгу облученного организма привлекали внимание гораздо меньшего числа исследователей по сравнению с изменениями кроветворения.

Среди последних можно считать общепризнанным факт лучевой лейкопении, возникающей, главным образом, за счет лимфопении.

Пострадиационная анемия стала признаваться в более поздних исследованиях, хотя и не во всех.

Исследования химических изменений костного мозга облученного организма, будучи, как сказано, малочисленными, очень разнятся между собой по количеству и качеству изученных химических компонентов костного мозга. В ряде случаев исследовался только один компонент, например, нуклеиновые кислоты. Редко исследовались липиды, составляющие около половины массы костного мозга. При этом, как правило, исследовались либо общие липиды, либо фосфолипиды. Однако, ни в одном исследовании мы не встретили результатов определения содержания всех липидных фракций облученного костного мозга. Не исследовалось содержание гликогена в костном мозгу облученных.

Исследования проводились на разных видах животных. Применялись различные виды ионизирующей радиации в самых различных дозах.

В литературе не представлены материалы, в которых бы сопоставлялись изменения гемопоэза и химического состава костного мозга у облученных.

Все это лишает возможности представить общую картину изменения химического состава костного мозга при облучении и указывает на актуальность исследования при этом виде воздействия на организм липидов, их фракций, гликогена и некоторых других компонентов костного мозга и сопоставления их результатов с состоянием гемопоэза.

Глава 3

ПЕНТОКСИЛ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА

Практика лучевой терапии, как правило, осложняющаяся лейкопенией, выдвигает вопрос о стимуляторах кроветворения.

Для стимуляции гемопоэза, в том числе и лейкопоэза, применялись различные средства.

При алейкиях широко используются витамины. Ряд авторов витамину В приписывают прямое участие в кроветворении (А.В.Рейслер, 1943; Б.Д.Лещинский, 1947; Н.И.Тулупов, 1949; С.И.Яковлев, 1949 и др.). Сильное увеличение числа лейкоцитов за счет нейтрофилов вызывает лецитин (В.Я.Данилевский, 1938 и др.).

Нередко для лечения лейкопенических состояний прибегали к переливанию крови и рентгенотерапии, эффективность которых, однако, не нашла единодушного признания, не говоря уже о том, что применение лучей Рентгена не может иметь места при таких практически важных алейкиях, как лучевые.

Ю.Г.Григорьев (1956) указывал на эффективность при лучевой лейкопении тезана. В.Д.Полухина (1956) использовала этот препарат в эксперименте с бензолом и оценила его положительно. Однако, Д.Н.Яновский (1957), Т.С.Исманова и В.А.Алмазова (1961) пришли к выводу о крайне низкой терапевтической ценности тезана.

Среди средств, применявшихся для стимуляции лейкопоза, уже давно привлекала внимание нуклеиновая кислота (М.В.Черноруцкий, 1911, и др.). Первоначально эффективность применения ее препаратов расценивалась очень высоко. Однако, дальнейший опыт побуждал к поискам новых средств.

Н.В.Лазарев (1954-1961) исходил из идеи, что их следует искать среди компонентов нуклеиновых кислот-пуриновых и пиримидиновых производных. После ряда поисков среди последних были найдены метацил и пентоксил. Последний, по данным Н.В.Лазарева и его сотрудников, оказался более эффективным и надежным стимулятором лейкопоза.

Этот препарат найден Н.В.Лазаревым с сотрудниками в ходе поисков средств против алейкий различного происхождения. Однако, при лучевой лейкопении ими пентоксил не применялся. Пентоксил (5 окси- 4 метил - урацил) одно из пиримидиновых производных, которое в опытах на алейкических животных обнаруживало наиболее безотказный терапевтический эффект, выражавшийся в стойком нарастании числа лейкоцитов и способности спасать жизнь опытным животным (Н.В.Лазарев и Г.И.Фелистович, 1954).

В опытах, проведенных Г.И.Фелистович (1954), препарат проявил хорошо выраженное стимулирующее влияние на лейкопоз при экспериментальной бензолной алейкии и не оказал заметного токсического действия. Влияния на уровень эритроцитов в крови, на эритропоз в этих опытах обнаружено не было. Интересно, что одновременное введение бензола и пентоксила ослабляло снижение лейкоцитов крови.

Эксперименты на животных и клинические наблюдения привели Н.В.Лазарева и Г.И.Фелистович к заключению, что пентоксил является ценным средством при лечении заболеваний, при которых нарушается миелопоэз и особенно гранулопоэз.

После опубликования данных Н.В.Лазарева и его сотрудников пентоксил привлек внимание ряда авторов. Влияние пентоксила и тезана на картину периферической крови при лучевой болезни изучали Р.Н.Абдулина и З.А.Ланго (1958). Они подвергали кроликов трехразовому тотальному облучению массивными дозами гамма-лучей (1500, 1000 и 700 р). Пентоксил и тезан, по их данным, не оказали положительного влияния на белую кровь.

Т.В.Калыева (1957) применяла пентоксил по 15 мг на 1 кг веса у здоровых кроликов и наблюдала увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, снижение показателей молодых клеток белого ростка в костном мозгу и увеличение распада клеток.

В 1961 году в Ростове-на-Дону состоялась конференция по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных с докладами, осветившими различные вопросы, относящиеся к этой проблеме.

В своем докладе Н.В.Лазарев показал, что пириимидины и в их числе пентоксил оказывает стимулирующее влияние на лейкопоэз при его угнетении, на эритропоэз при некоторых формах анемий, на заживление кожно-мышечных ран, на регенерацию печени, заживление экспериментальных язв желудка, заживление переломов, регенерацию сердечной мышцы и нервов.

В клинике пириимидиновые препараты нашли применение при лечении различных заболеваний. В основе их действия лежит, по Н.В.Лазареву, усиление процессов белкового синтеза, что позволяет отнести пириимидины к анаболизаторам.

А.Ф.Лещинский (1961) провел сравнительное изучение влияния на гемопоэз у кроликов пентоксила, тезана и лейкоцитарной взвеси при лучевой лейкопении. Животные подвергались рентгеновскому облучению в дозе 300 р. Пентоксилу и лейкоцитарной взвеси свойственно влияние больше на процессы размножения более зрелых элементов белого ряда. Тезан обладает способностью воздействовать на процесс созревания. Все препараты усиливали выход клеток из костного мозга в кровь.

При изучении комбинированного действия пентоксила и коллоидной серы на гемопоэз кроликов с экспериментальной рентгеновской лейкопенией обнаружены гематологические сдвиги регенераторного характера (Н.А.Арнольдова, 1961).

В опытах на крысах, облученных дозами 500 и 800 р, применен после облучения пентоксил, причем наблюдалось ускоренное возвращение к исходному уровню количества нейтрофилов периферической крови (Н.В.Бутомо, 1961). Хороший эффект был получен от назначения пентоксила при лейкопении, развившейся в результате применения ионизирующих излучений с терапевтической целью. Пентоксил может быть рекомендован для использования в клинике при лейкопениях радиационного происхождения.

Кроме докладов, касающихся применения пентоксила при лейкопениях, в материалах конференции имеются указания на благоприятное влияние пентоксила на эритропоэз.

А.Т.Алданазарова, М.И.Стычинская и Ш.С.Сабденова (1961) проводили лечение пентоксилом свинцовой анемии в клинике и эксперименте. Авторы пришли к выводу, что пентоксил у людей и животных со свинцовой анемией вызывает улучшение состава красной крови, нормализацию лейкоцитов, улучшение общего состояния.

О более быстром восстановлении количества эритроцитов под влиянием пентоксила у кроликов после кровопотери упоминается в докладе Р.И.Лифшиц (1961) в связи с вопросом об одновременном ускорении восстановления количества белка в сыворотке крови.

Мы не останавливаемся на других материалах конференции, которые выходят за круг рассматриваемых нами вопросов. Упомянем лишь, что в докладе Г.И.Фелистович и Р.С.Карлинской (1961) затронут вопрос о применении пиримидинов в онкологии и подчеркнута необходимость продолжения исследований в этом направлении.

М.Н.Быченкова, Л.П.Зелеская и Р.И.Полькина (1961) испытывали влияние производных пириимидина на модели перевиваемой карциномы Эрлиха, И.А.Аксамитная (1961), а также Л.А.Тиунов, О.И.Смирнова и Р.С.Карлинская (1961) на саркому Крокера. Л.Я.Эберт и С.Н.Теплова (1961), Б.Ю.Калинин (1961), С.А.Филиппов (1961) изучали влияние пентоксила на иммунологические реакции. Р.А.Бесядовский (1961) нашел, что пентоксил оказывает нормализующее действие на функциональное состояние ЦНС в скрытый период острой лучевой болезни.

Позднее Р.И.Лифшиц (1961-1969) вновь вернулся к вопросу о

биологической активности пиримидиновых аналогов, которые оказались весьма эффективными стимуляторами лейкопоза. Кроме стимуляции лейкопоза, эти соединения, по автору, давали еще и выраженный антианемический эффект, способствуя активизации эритропоза. Пиримидиновые аналоги, стимулирующие гемопоэз, оказывают воздействие и на другие репаративные процессы, обладают противовоспалительным действием, стимулируют иммунобиологические реакции, ускоряют течение регенеративных процессов как в эксперименте, так и в клинике.

Среди всех приведенных выше работ, разносторонне освещающих действие пентоксила на организм, в том числе и облученный, такие, которые касаются влияния этого препарата на химический состав костного мозга, единичны.

Е.А.Диковенко (1961) представила данные о влиянии пентоксила на нуклеопротеидный обмен кроветворных органов при ионизирующей радиации. Животные (кролики, морские свинки, крысы) подвергались однократному облучению гамма-лучами кобальта-60 из внешнего источника в дозах 400-600 р. Пентоксил давался внутрь в дозах от 20 до 40 мг/кг. При лечении пентоксилом уровень нуклеопротеидного обмена костного мозга был выше, чем у животных облученных, но не леченных пентоксилом. Наблюдался и более быстрый возврат к нормальному уровню количества лейкоцитов.

Изучая на кроликах обмен липидов костного мозга, Е.Н.Морозова (1961) применяла пентоксил при эмбижиновой лейкопении, сопровождавшейся падением содержания в костном мозгу общих ли-

пидов и фосфолипидов. Под влиянием пентоксила исчезала лейкопения и повышалось содержание в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов, которое возвращалось к норме или даже превышало ее.

Представленная литература по пентоксилу затрагивает различные стороны вопроса о влиянии пентоксила на организм, в том числе она касается и влияния пентоксила на гемопоэз, в частности на лейкопоэз у облученных.

Однако, как мы видели, вопрос о влиянии пентоксила на химический состав костного мозга остается очень мало освещенным.

Г л а в а 4

О ВЛИЯНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА

В медицинской практике, как известно, ионизирующее облучение широко применяется в целях терапии злокачественных новообразований. В этой связи приобретает интерес изучение влияния на периферическую кровь и биохимию костного мозга не только ионизирующей радиации, но и злокачественных опухолей.

Морфологический состав периферической крови при злокачественных новообразованиях давно привлекал к себе внимание клиницистов.

А.Г.Гукасян (1949) дал анализ более ранних работ в этой области. При раке наблюдается значительное уменьшение количества гемоглобина и эритроцитов, может наблюдаться лейкоцитоз, лейкопения и нормальное количество лейкоцитов, в лейкоцитарной формуле отмечается сдвиг в сторону полинуклеарного нейтрофилизма со значительным увеличением палочкоядерных, лимфопения и моноцитоз.

О возможности лейкемоидных реакций при злокачественных новообразованиях, особенно метастазах в костный мозг, писал И.А.Кассирский (1951).

Есть указания на изменение картины крови при раке (Д.Н. Яновский, 1957). При раке желудка часто развивается гипохромная анемия. Далеко не во всех случаях множественных метастазов в костный мозг морфологические изменения крови выражены и характерны.

В обзоре иностранной литературы по вопросу о взаимоотношении опухоли и организма Р.Бегг (1960) останавливается на работах онкологов, посвященных изучению крови. Рак сопровождается падением числа эритроцитов и уменьшением содержания гемоглобина. У животных с опухолью анемия может сочетаться с лейкоцитозом.

Специально анемии при раке посвятили обзор зарубежной литературы В.Прайс и Р.Гринфелд (1960). У большинства больных раком рано или поздно развивается анемия.

Работы по изучению морфологии крови, а также костного мозга при злокачественных новообразованиях разной локализации, в том числе и леченых рентгеном, продолжают и в последующие годы (Х.И. Вайнштейн, 1960; Л.Телчаров и др., 1961; С.Э. Красовицкая и др., 1961; Ю.П. Попов, 1962; Н.Ешниязов, 1964; Ш.Ж. Болгожина с сотр., 1965, 1967; Б.С. Аникин, 1966; В.И. Игнатик и Т.Н. Шестакова, 1967; С.К. Нурятдыев и др., 1967; Ф.И. Хаурани и Л.М. Токантис, 1968).

В 1967 году в Ленинграде состоялся симпозиум, посвященный патологии гемопоэза при злокачественных опухолях, ее профилактике и лечению.

В материалах симпозиума представлены сообщения как общего, так и частного характера (И.Ф. Грех, Г.С. Миленкова, Т.Н. Шеста-

кова, Л.Г.Меринг и А.С.Барчук; Л.З.Клечников, Ш.М.Бейбутов и И.Т.Абасов, Г.В.Биланишвили и др.). Ряд сообщений был посвящен профилактике и лечению лучевой лейкопении у больных раком (Л.И.Сергеева, Ж.Н.Абдрахманов и С.У.Урунбаев, А.А.Габелов и др.). Авторы применяли таблетки КН, спленин, преднизалон, витамин В₁₂, соединения кобальта, железа и меди с витаминами и аминокислотами, а также аутоотрасплантацию костного мозга.

Картина крови при злокачественных новообразованиях изучалась не только клинически, но, хотя и в меньшей мере, экспериментально.

Л.М.Шабад (1947) указывает, что у ряда животных описаны опухоли, разнообразные по форме и структуре.

В своей монографии, посвященной вопросу о ранних изменениях в системе крови в процессе экспериментального онкогенеза, М.С.Мачабели (1960) пишет: "... несмотря на сложность и запутанность гематологической картины у человека, страдающего опухолевыми заболеваниями, оказывается, что трудов, посвященных изучению клинических данных, существует столь великое множество, что исчерпывающий обзор их весьма затруднителен, в то время как система крови у опухолевых животных исследована сравнительно немногочисленными авторами".

Автор дает обзор работ, начиная с первых попыток изучения изменений в системе крови у опухолевых животных со спонтанными и перевиваемыми новообразованиями (Г.Гиршфельд, 1911, 1912). Большая часть работ проводилась на мышах и крысах (Ф.В.Безлак, 1914; Ф.Кабирске, 1915; С.С.Земюги, 1913; Ю.Путноки, 1933; А.М. Шапиро, 1934; М.Ф.Рунова, 1935 и др.). В этом обзоре упоминается

только о двух работах, проведенных на кроликах. Л.Пирс и А.Кейзи (1931) изучали картину периферической крови у кроликов в процессе развития перевиваемого новообразования эндотелиального характера. Ф.Лаш и В.Лястиг (1936) находили у кроликов с перевиваемой карциномой Брауна-Пирс и у мышей с карциномой Эрлиха нарастающую гипохромную анемию и нейтрофильный лейкоцитоз.

М.С.Мачабели изучала морфологический состав периферической крови и клеточный состав костного мозга у мышей с индуцированной опухолью и у крыс с трансплантированной опухолью. Она наблюдала в терминальном периоде опухолевого заболевания следующие изменения в системе крови: а) по линии эритропоэза у крыс появление гипохромной анемии; в костном мозгу общее подавление кроветворных потенций при раздражительной слабости эритропоэза, б) по линии лейкопоэза - искажение нормального лимфоцитарного профиля у крыс и мышей за счет появления нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево и моноцитоза; в костном мозгу - повышение нейтрофильного и снижение лейкобластического индекса, в) по линии тромбоцитопоэза - гиперсегментации ядер и увеличение процента содержания мегакариоцитов в миелограмме; в периферической крови увеличение абсолютного и относительного числа тромбоцитов со сдвигом вправо.

В эксперименте на белых крысах при саркоме М-1, начиная с 14-го дня, и при саркоме С-465 начиная с 17-го дня после прививки, В.Рудзит (1960) наблюдал лейкоцитоз со сдвигом влево. У крыс с саркомой М-1 лейкоцитарные сдвиги происходили на более

высоком уровне. При карциноме Герена лейкоцитоз не наблюдался. Количество тромбоцитов было больше у крыс с карциномой Герена.

Дж. Фридэлл (1968) инокулировал золотистым хомячкам перевиваемую злокачественную опухоль хомячка. При этом развивалась анемия. Применяв модифицированный метод испытания антиглобулином, автор наблюдал наличие глобулина на эритроцитах опухолевых хомячков. Положительные результаты этой пробы были получены у большинства раковых больных и в нескольких случаях незлокачественных заболеваний.

В аспекте нашей работы, проводимой на кроликах, привлекает внимание перевиваемая опухоль кроликов Брауна-Пирс. Эти авторы, описавшие опухоль, считали ее карциномой эпидермального происхождения. И хотя происхождение опухоли не совсем ясно, она в литературе упоминается в качестве карциномы.

Опухоль прививается обычно в яичко и растет у кроликов всех пород. Прививаемость ее высока. Латентный период при перевивке в яичко от 3 до 18 дней, в отдельных случаях до 4-х недель. Частота метастазирования до 90-100%. Метастазы появляются, начиная со 2-ой недели. При перевивке в яичко метастазы часто наблюдаются по ходу семенного канатика, в регионарных лимфатических узлах, в различных участках брюшины, в печени, почках, легких. Частота и характер метастазирования опухоли меняются в зависимости от места прививки и при различных воздействиях на нервную систему (А.А.Соловьев, 1937; В.Н.Полов, 1937; С.И.Лебединская, 1938 и др.).

Опухоль Брауна-Пирс весьма злокачественна. Она удобный

объект изучения общих изменений, происходящих в организме при развитии опухолевого процесса, в том числе и вопросов биохимии (В.П. Коноплев, 1960).

Опухоли Брауна-Пирс, как экспериментальной модели, посвящен обзор литературы Р.А.Троицкого (1967). Этот обзор охватывает работы, начиная со статей Брауна и Пирс (1923-1924). Но обзор имеет, если так можно выразиться, онкологический аспект. В нем нет указаний на работы, которые были бы посвящены влиянию опухолей на организм, в частности на картину крови, кроветворение.

В доступной нам литературе мы, кроме работ, упоминаемых М.С.Мочабели, указания на исследования крови у кроликов при карциноме Брауна-Пирс нашли еще в одной работе.

М.Д.Подильчак (1959) изучал биологические особенности штамма кроличьей карциномы Брауна-Пирс. 128 кроликам автор привил опухоль внутривенно, 35 - внутримышечно, 20 - интестинально и 10 - подкожно; из этих 10 кроликов у 5 результат прививки был отрицательный. Привившиеся опухоли росли очень медленно. В 2-х случаях они рассосались, в 3-х - кролики погибли от распространения рака через 3-4 месяца после прививки.

Кролики после прививки карциномы Брауна-Пирс резко худели и погибали при картине выраженной кахексии. Для выяснения патогенеза кахексии - возникает ли она вследствие нарушения функции жизненно важных органов при поражении их метастазами рака или же картина кахексии вызвана токсическими продуктами, имеющимися в самой ткани опухоли - М.Д.Подильчак провел опыты с

фильтратами карциномы Брауна-Пирс. Такой фильтрат вводился 21 здоровому кролику. Каждый кролик получал по 13 инъекций. Наблюдалось значительное исхудание животных, шерсть их теряла блеск, выпадала; 6 погибли в разные сроки от начала опыта. При вскрытии погибших кроликов опухолей не обнаружено, при гистологическом исследовании отмечен ряд изменений в паренхиматозных органах. У 18 кроликов производилось исследование количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов в периферической крови до и на 10, 20, 30 и 40-й дни от начала опытов с введением бесклеточных фильтратов опухоли Брауна-Пирс.

Количество гемоглобина прогрессивно падало с 80 до 40%, а у отдельных животных — до 32% и даже 27%. Уменьшилось количество эритроцитов (в большинстве от 4000000 и 5000000 до 3000000), у некоторых животных до 2200000 и ниже. Нарастал лейкоцитоз до 12000–14000. В единичных случаях он достигал 20000.

Таким образом, введение здоровым кроликам бесклеточного фильтрата карциномы Брауна-Пирс вызывали в периферической крови явное падение гемоглобина и количества эритроцитов и увеличение количества лейкоцитов.

Уже в ранние сроки опухолевого процесса при карциноме Брауна-Пирс А.А.Кубатиев (1967) установил, что количество гемоглобина резко падало, содержание порфибилиногена, протопорфирина и негемоглобинового железа увеличивалось, а уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови уменьшался.

Г.Р.Мергина (1968) установила, что имифос вызвал уменьшение общего количества лейкоцитов примерно наполовину от исход-

ного как у здоровых кроликов, так и у кроликов с привитой карциномой Брауна-Пирс.

Кроме кроветворения при карциноме Брауна-Пирс, изучались и другие вопросы: распределение витамина С между органами (Ф.И. Ривов, 1938), изменения азотистого обмена (Ф.А.Свердлова, 1939), каталитические особенности сыворотки крови (Л.Г.Степанов, 1941) и многие другие вопросы (Т.П.Сарапкина, 1965; Л.А.Фаустов, 1967;

Нерзого и др., 1965). Изучалось и влияние ряда факторов на карциному Брауна-Пирс: гепарина (К.П.Балицкий и Е.Б.Сопочинская, 1964), многократных пересадок костного мозга (И.Г.Векслер, 1964) и др. Но среди всех этих работ мы не нашли такой, которая бы была посвящена изменениям химического состава костного мозга. Не нашли мы таких указаний и в известной монографии по биохимии рака (Д.Гринштейн, 1951). Не затрагиваются вопросы биохимии организма, пораженного раком, и в статье И.Б.Збарского (1957), посвященной биохимии раковой ткани.

В доступной нам литературе мы нашли указания на исследования химического состава костного мозга при карциноме Брауна-Пирс лишь в работе Orr и Glickland (1938).

Эти авторы, изучая метаболизм костного мозга кроликов, воздействовали на животных разными способами: внутривенной инъекцией нуклеиновой кислоты, инъекцией сапонина, бензола, помещением в атмосферу CO, а также прививкой карциномы Брауна-Пирс, после которой, когда наступала диссеминация новообразования, костный мозг гиперплазировался. При этом гиперплазия была чаще лейкопоэтической, чем эритропоэтической.

У 29 кроликов, из которых у 8 костный мозг удовлетворял принятому авторами критерию нормы (отношение эритропоэтической ткани костного мозга к гранулопоэтической в среднем равно $1/2$ к $1/3$), изучалось дыхание, аэробный и анаэробный гликолиз. Отношения этих показателей метаболизма клеток костного мозга "нормальных" кроликов было порядка $1:1:2$. У кроликов, несущих карциному Брауна-Пирс, метаболизм костного мозга в целом возрастает в силу увеличения количества клеток.

Других указаний на исследования в костном мозгу при кроличьей карциноме Брауна-Пирс биохимических показателей, в частности таких как содержание в костном мозгу воды, общих липидов, фосфолипидов, холестерина, общего азота, гликогена и т.п. мы не нашли.

Из представленной литературы по злокачественным новообразованиям можно видеть, что она очень обильна, когда касается состояния периферической крови и кроветворения у больных. В меньшей степени представлены экспериментальные работы, освещающие эти изменения при перевиваемых опухолях.

Большинство авторов говорит о наличии при злокачественных опухолях анемии. Белая кровь может давать картину как лейкоцитоза, так и лейкопении. Однако при экспериментальном раке, в особенности при карциноме Брауна-Пирс чаще указывают на сочетание анемии с лейкоцитозом.

Совершенно не изучены изменения липидного состава костного мозга и других химических компонентов костного мозга, кроме процессов дыхания и гликолиза в костном мозгу, затронутых лишь в одной работе.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из обзора литературы, химический состав костного мозга в норме изучался рядом исследователей. И хотя их внимание привлекали различные компоненты его и результаты исследований были довольно различны, все же можно сказать, что химический состав костного мозга в норме изучен разносторонне.

С другой стороны, можно отметить, что изменения кроветворных процессов при таких воздействиях как ионизирующее облучение, действие таких стимуляторов как пентоксил и при злокачественных новообразованиях были предметом многочисленных исследований, охватывающих разные стороны этих процессов.

В связи с этим обращает внимание очень малое число исследований, посвященных изменениям химического состава костного мозга при перечисленных выше воздействиях на организм.

Между тем, как уже давно указывалось (М.И.Аринкин, 1928), изучение химического состава костного мозга имеет большое значение для понимания процессов кроветворения.

В задачи настоящего исследования и входят изучение изменения химического состава костного мозга и морфологической картины крови при ионизирующей радиации, при действии пентоксила и при экспериментальном раке, которые, как правило, оказывают существенное влияние на гемопоэз.

Охватить исследование всех компонентов химического состава

костного мозга в одной работе не представлялось возможным. Мы исследовали содержание в костном мозгу липидов и их фракций, воды, общего сухого и обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена. Полученные данные сопоставлялись с результатами исследования морфологического состава периферической крови.

При изучении действия ионизирующей радиации мы ставили себе задачей выбор таких доз, которые бы вызвали изменения кроветворения, но были бы не смертельны и не вызывали сколько-нибудь массивных явлений лучевой болезни.

При изучении влияния пентоксила мы ставили себе задачей изучить не только влияние его на интактного кролика, но на фоне действия пентоксила исследовать влияния облучения.

Влияние злокачественных новообразований мы изучали в опытах с перевиваемой кроличьей карциномой Брауна-Пирс.

Изучение изменений химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови после облучения, при действии пентоксила и при облучении на фоне действия последнего и, наконец, при экспериментальном раке, представляется актуальным с точки зрения клинической практики применения лучевой терапии при злокачественных новообразованиях, в частности в связи с задачами предупреждения при этом лучевой лейкопении.

Г л а в а I

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

а) Объект исследования

Все опыты проводились на кроликах белый и серый великан мужского пола, весом от 2 до 3 кг.

Животные содержались в стандартных условиях лабораторного вивария, периодически контролировался их вес, обращалось внимание на внешний вид и поведение животных. В опыт вводились только здоровые животные после акклиматизации их в лабораторных условиях.

Изучался костный мозг бедренных и 2/3 большеберцовых костей.

б) Биохимические методики

I. Определение количества воды и сухого остатка

Для определения содержания воды и сухого остатка навески костного мозга по 200 мг высушиваются при температуре 100-105° до постоянного веса. Сначала применяется более низкая температура (60-80°), и только последние 1,5-2 часа температура достигает 100-105°. Так делается потому, что при более высокой температуре происходит изменение липидных соединений костного мозга, а это приводит к искажению результатов определения содержа-

ния воды и сухого веса этой ткани (*Warren* ,1934; Б.В.Аре-
тинский,1960).

2. Определение содержания общих липидов

Для количественного определения липидов в ткани костного
мозга мы применили метод разработанный *Folch* с сотр.
(*Folch* , *Ascoli* , *Meath* , *Le Baron* ,1951;
Folch , *Gees* , *Gloane - Gtanely* ,1957) и
Upreddy (1954) в модификации М.И.Прохоровой и З.Н.Тупико-
вой (1965).

Этот метод достаточно точен и позволяет определять содер-
жание липидов в сравнительно небольших количествах.

Принцип метода. Липиды экстрагируют из ткани хлороформ-
метаноловой смесью. Экстракт отмывают от водорастворимых при-
месей. Часть экстракта высушивают, после чего определяют вес
осадка.

Реактивы: 1) хлороформ, 2) метанол. Смесью готовится из
1-го и 2-го реактивов 2:1 по объему.

Ход определения. Навеску ткани костного мозга (300 мг) тща-
тельно растирают с битым стеклом в ступке и количественно пере-
носят с хлороформ-метаноловой смесью в мерный цилиндр на 25 мл
с притертой пробкой. Содержимое цилиндра энергично перемешивают
в течение 3-5 минут, доводят до метки хлороформ-метаноловой
смесью, снова перемешивают и для лучшей экстракции липидов про-
бы оставляют на несколько часов, после этого проводят фильтро-
вание через складчатый бумажный фильтр.

Для удаления нелипидных водорастворимых примесей, извлеченных хлороформ-метаноловой смесью липидный экстракт промывают дистиллированной водой. Для этого в небольшой стаканчик, высотой 6-7 см и диаметром 3 см, наливают 20 мл дистиллированной воды, в этот же стаканчик специальной пипеткой, объем 10 мл, соединенной с резиновой грушей, переносят липидный экстракт в количестве 10 мл, причем кончик пипетки опускают под воду и избегают перемешивания жидкостей. Затем стаканчик доверху доливают водой и опускают на дно большего сосуда, содержащего 500-600 мл воды так, чтобы стаканчик был полностью под водой. Большой сосуд закрывают стеклом и систему оставляют на ночь. На следующий день в системе ясно различаются три фазы: верхняя - водно-метаноловая (прозрачная), нижняя - хлороформенная (мутная) и на границе между ними - более или менее плотная, в зависимости от исследуемой ткани, белая пленка, содержащая липопротеиды.

Маленький стаканчик вынимают из сосуда, верхнюю водно-метаноловую фазу, содержащую аминокислоты и другие нелипидные компоненты, осторожно удаляют путем отсасывания так, чтобы не повредить белую пленку; после отсасывания над пленкой обычно остается слой жидкости в 2-3 см. Для растворения пленки в стаканчик приливают по каплям 3 мл метанола. Если при этом пленка полностью не растворяется и раствор не становится прозрачным, то снова добавляют метанол по каплям до тех пор, пока не исчезнет муть. После растворения пленки раствор липидов количественно переносят в предварительно взвешенный на аналитических весах сухой и чистый бюкс, в котором производят высушивание липидного экстрак-

та. Сушку ведут сначала при комнатной температуре в течение суток, а затем в термостате при 50-60° до постоянного веса. После повторного взвешивания бюкса с осадком липидов определяют вес этого осадка.

Содержание липидов в ткани рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{a \cdot 2,5 \cdot 100}{d}$$

где: X - содержание липидов в ткани (в %);

a - вес липидов в бюксе (в мг);

d - навеска ткани (в мг);

2,5 - пересчетный коэффициент.

3. Определение холестерина

Для количественного определения холестерина в ткани костного мозга мы использовали метод М.А.Левченко (1955), разработанный для крови и модифицированный Л.Г.Бабушкиной (1966) для исследования легочной ткани.

Принцип метода. Холестерин в соединении с уксусным ангидридом и серной кислотой принимает изумрудно-зеленую окраску.

Реактивы: 1) спирто-эфирная смесь (3:1);

2) хлороформ;

3) уксусный ангидрид;

4) концентрированная H_2SO_4 ;

5) стандартный раствор холестерина (0,1 г холестерина растворяется в 100 мл хлороформа).

Ход определения. Навеску ткани костного мозга (по 100 мг)

растирают в ступке с битым стеклом и с 0,5 мл спирто-эфирной смеси. Несколькими порциями спирто-эфирной смеси по 0,5 мл (общим объемом 3 мл) растертую ткань осторожно переносят в пробирку, подвергают нагреванию в кипящей водяной бане до вскипания. После охлаждения экстракт отфильтровывают в мерную пробирку с притертой пробкой объемом на 10 мл, фильтр промывают спирто-эфирной смесью и объем жидкости в пробирке доводят до метки. Затем из каждой пробирки 5 мл фильтрата переносят в фарфоровые выпарительные чашки и выпаривают досуха на кипящей водяной бане. Осадок холестерина в выпарительной чашке растворяют в 2,5 мл очищенного хлороформа и раствор переносят в химическую пробирку. К 2,5 мл хлороформа, содержащего холестерин, добавляют 1 мл уксусного ангидрида и 3 капли концентрированной серной кислоты. Тщательно смешивают содержимое пробирки и ставят на 20 минут в темное место при комнатной температуре для развития зеленой окраски. Параллельно ставится контрольный опыт с 2,5 мл хлороформа.

Фотометрируют с помощью ФЭК-М на правом барабане при красном светофильтре с кюветой 10 мм. Количество холестерина определяют по калибровочной кривой, построенной по холестерину. Для приготовления стандартного раствора холестерина 0,1 г холестерина растворяют в 100 мл хлороформа. Для построения калибровочной кривой берут 2,5 мл хлороформенного раствора холестерина, содержащего от 10 γ до 250 γ холестерина. Полученные результаты опытов умножают на 2, т.к. на определение берут не 10 мл фильтрата, а только половину.

4. Определение количества фосфолипидов

Для количественного определения фосфолипидов был применен метод определения лецитина (фосфолипидов) в крови (Ю.М.Островский, 1961; Н.Н.Пушкина, 1963) и ткани (Л.Г.Бабушкина, 1966). Экстракция фосфолипидов из ткани проводилась по Блору. Определение фосфора после сжигания велось по методу Фiske-Суббароу (1925).

Принцип метода. Фосфолипиды извлекаются из ткани спирто-эфирной смесью (3:1). Полученный после сжигания экстракта неорганический фосфор определяется колориметрически с эйконогеном. Метод основан на образовании фосфорно-молибденовой кислоты, которая с эйконогеном дает синюю окраску.

Реактивы:

- 1) спирто-эфирная смесь (3:1) - смесь Блора;
- 2) азотная кислота, концентрированная;
- 3) хлорная кислота, 70%;
- 4) 10% раствор хлористого натрия;
- 5) 2,5% раствор молибденовокислого аммония;
- 6) 5 $\sqrt{\text{ }}$ раствор серной кислоты;
- 7) свежеприготовленная перед употреблением смесь равных объемов 5-го и 6-го реактивов (молибденовый реактив);
- 8) а) основной раствор эйконогена (1,2,4 - аминонафтоль-сульфоновая кислота). Берут 15 г NaHSO_3 и 0,5 г Na_2SO_3 и растворяют в 50 мл дистиллированной воды. В этом растворе растворяют 0,25 г эйконогена и разводят до 100 мл водой;

б) рабочий раствор эйконогена. Основной раствор его перед употреблением разводят дистиллированной водой в отношении 1:4;

9) стандартный раствор фосфора (439,1 мг KH_2PO_4 на 1000 мл воды, т.е. в 1 мл раствора содержится 100 $\times$ фосфора).

Ход определения. Содержание фосфолипидов определяется в 200 мг ткани костного мозга. Ткань тщательно растирают в ступке с битым стеклом и с 0,5 мл спирто-эфирной смеси. Несколько порциями спирто-эфирной смеси (общим объемом 5 мл) растертую ткань осторожно переносят из ступки в пробирку с притертой пробкой.

Экстракционную смесь с тканью подвергают нагреванию в кипящей водяной бане до вскипания, затем охлаждают и для более полного извлечения фосфолипидов оставляют на ночь. Вытяжку отфильтровывают в колбочки Кьельдаля объемом 50 мл. Остаток на фильтре и пробирке многократно промывается спирто-эфирной смесью. Затем фильтрат выпаривают досуха на водяной бане и проводят минерализацию осадка фосфолипидов с 5 мл смеси равных объемов азотной и хлорной кислот с прибавлением 2 капель 10% раствора хлористого натрия до полного обесцвечивания содержимого. После сжигания и охлаждения образовавшиеся соли растворяют в 10 мл бидистиллированной воды и 2,5 мл этого раствора используют для определения неорганического фосфора.

К исследуемой пробе приливают 2 мл свежеприготовленного молибденового реактива (смесь 5-го и 6-го реактивов), затем 0,2 мл рабочего раствора эйконогена и доводят водой объем до

5 мл. Контролем служат 2,5 мл бидистиллированной воды со всеми реактивами. Параллельно ставят пробы со стандартом. Берут 0,1 мл стандартного раствора фосфора (т.е. в 0,1 мл содержится 10 фосфора), добавляют те же реактивы.

Все пробирки ставят в водяную баню при 37° на 5 минут, охлаждают в воде при комнатной температуре. После развития синей окраски колориметрируют на ФЭК-М, на левом барабане с красным светофильтром в кювете 10 мм.

Расчет производят по формуле:

$$C = \frac{C_I \cdot S}{S_I}$$

где: C - искомая концентрация;

S_I - показания ФЭКа стандарта;

S - показания ФЭКа опыта;

C_I - 10 γ фосфора.

Далее с учетом разведения вычисляется количество фосфора в ткани (в мг%). Окончательный результат выражают условно в мг% лецитина. Поскольку среднее содержание фосфора в лецитине составляет 1/25 часть всей его молекулы, умножают найденное количество фосфора на 25.

5. Определение общего азота

Принцип метода. После минерализации ткани определение общего азота ведется с реактивом Несслера.

Реактивы: 1) серная кислота, концентрированная H_2SO_4 ;

2) окись селена - SeO_2 ;

3) сернокислый калий K_2SO_4 ;

4) сернокислый аммоний - $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$;

5) реактив Несслера.

Ход определения. Навеску ткани костного мозга (200 мг) переносят в колбы Кьельдаля. Добавляют 2,5 мл концентрированной H_2SO_4 , 0,5 г K_2SO_4 , щепотку SeO_2 и проводят сжигание до обесцвечивания содержимого. После минерализации ткани колбы охлаждают, содержимое растворяют в бидистиллированной воде, переносят в мерные колбы (для костного мозга в 200 мл) и доводят водой до метки.

Для определения общего азота берут 1 мл полученного раствора, 8 мл дистиллированной воды и 1 мл реактива Несслера. После развития желтой окраски через 10 минут колориметрируют на ФЭК-М на правом барабане с синим светофильтром в кювете 10 мм. Параллельно ставят контрольный опыт с водой. Количество общего азота определяют по калибровочной кривой, построенной по сернокислому аммонiu. Для приготовления основного стандартного раствора берут прокаленный и перекристаллизированный $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; готовят раствор, содержащий 1 мг азота в 1 мл. Для построения калибровочной кривой используют рабочий раствор, содержащий 20 мг азота в 1 мл берут пробы, в которых имеется от 10 μ до 50 μ азота. Расчет результатов опыта ведут с учетом разведения.

6. Определение гликогена

Определение гликогена ведется с помощью антронового метода. Он объединяет выгоду классического метода Пфлюгера и быстроту колориметрического определения; мешающие определению гликопротеиды удаляются при осаждении хлорной кислотой.

Реактивы:

- 1) I-N раствор; NaOH
- 2) I-N раствор хлорной кислоты;
- 3) 95% раствор этанола, содержащий 0,1% LiCl ;
- 4) 80% раствор метанола, содержащий 0,1% LiCl ;
- 5) антроновый реактив: раствор, содержащий 0,05% антрона, 3% тиомочевины и 72% по объему H_2SO_4 ;
- 6) стандартные растворы глюкозы.

Ход определения. Для проведения анализа берут 200 мг костного мозга, помещают в градуированную центрифужную пробирку, содержащую 3 мл I-N раствора NaOH , и нагревают в кипящей водяной бане 30-60 минут до полного разрушения ткани, время от времени встряхивая. Когда ткань полностью разрушится, пробирку переносят в холодную водяную баню и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 6 мл I-N раствора хлорной кислоты в каждую пробирку и доводят окончательный объем до 10 мл дистиллированной водой. Смесь энергично встряхивают и оставляют стоять на 15 минут, после чего фильтруют через бумажный фильтр, смоченный кислотой. Помещают 1 мл каждого фильтрата в 15 мл центрифужную пробирку, добавляют 2 мл 95% этанола, содержащего 0,1% LiCl .

Тщательно перемешивают смесь, находящуюся в пробирках, затем закрывают пробками и оставляют на ночь при комнатной температуре. Осаждение гликогена наиболее быстро происходит при 25-40°C. Центрифугируют при 3000-4000 об/мин. в течение 10 минут.

Осторожно сливают надосадочную жидкость и оставляют пробир-

ки сохнуть под углом 45° в течение 10 минут. После этого прибавляют 5 мл 80% метанола с 0,1% *Gill* в каждую пробирку и встряхивают.

К каждой пробирке, содержащей отмытый осажденный гликоген, добавляют по 2 мл воды, взбалтывают осадок и добавляют 10 мл антронового реактива.

Закрывают пробирки тщательно отмытыми резиновыми пробками и хорошо перемешивают содержимое. Затем снабжают каждую пробирку воздушным холодильником, состоящим из резиновой пробки, в которую вставлена стеклянная трубочка длиной в 6 см, помещают пробирки в штатив и ставят в холодную баню, чтобы привести все пробирки к одной температуре.

В то же время наливают 2 мл стандартного раствора, содержащего 0,1 мл глюкозы, в 15-миллилитровую центрифужную пробирку, добавляют 10 мл антронового реактива, тщательно перемешивают и снабжают воздушным холодильником.

Помещают эту пробирку в холодную баню и охлаждают до той температуры, что и опытные пробирки. В качестве контроля берут 2 мл дистиллированной воды, добавляют 10 мл антронового реактива в центрифужной пробирке, перемешивают, снабжают пробирку воздушным холодильником и помещают эту пробирку с опытными.

В заключение, помещают все пробирки в кипящую водяную баню на 15 минут и затем переносят в холодную баню. Когда пробирки остывают до комнатной температуры, колориметрируют (красный светофильтр).

Расчет. Содержание гликогена рассчитывают следующим образом:

$$\frac{\text{Оп опыта}}{\text{Оп стандарта}} \times 0,1 \times 10 \times \frac{100}{\text{гр. ткани}} \times 0,9 = \frac{\text{мг гликогена}}{100 \text{ г ткани}}$$

где: 0,1 - мг глюкозы в 2 мл стандартного раствора;

10 - фактор разведения;

0,9 - фактор для пересчета содержания глюкозы в содержание гликогена.

в) Исследование периферической крови

Кровь для исследования брали у кроликов из краевой вены уха. Эритроциты и лейкоциты подсчитывали в камере Горяева. Концентрация гемоглобина определялась гемометром Сали. Лейкоцитарную формулу считали в мазках, окрашенных по Романовскому. Для подсчета ретикулоцитов делался мазок крови по заранее приготовленному мазку с краской бриллианткрезилблау (1% раствор на абсолютном этиловом спирте). Затем препарат помещали на 20 минут во влажную камеру. Подсчет ретикулоцитов производили в различных участках мазка. Подсчитывали 2000 эритроцитов и, соответственно, процент ретикулоцитов.

г) Статистическая обработка экспериментального материала

Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики (Е.В. Монцевичуте-Эрингене, 1964). Вычислялись следующие характеристики вариационного ряда:

среднее арифметическое - M ,

среднее квадратичное (стандартное) отклонение - σ ,

средняя ошибка среднего арифметического - m .

Для вычисления m использовали упрощенный метод Петерса с применением фактора Молденгауэра:

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$S = m \sqrt{n}$$

$$m = k \sum_{i=1}^n a_i$$

где: x_i - отдельные варианты ряда,

n - число членов ряда,

a_i - отклонение отдельной варианты x_i от M (без учета знаков),

k - фактор Молденгауэра (находится по таблице).

Достоверность различия определялась либо методом не прямой разности, либо методом прямой разности. В первом случае, применявшемся когда опыт и контроль проводились на разных объектах, вычисляли:

D - разницу между средними значениями сравниваемых рядов,

m_D - стандартную ошибку разницы,

t - критерий Стьюдента,

f - степень свободы,

$$D = m_1 - m_2; \quad m_D = \sqrt{m_1^2 + m_2^2}; \quad t = \frac{D}{m_D}; \quad f = (n_1 - 1) + (n_2 - 1)$$

Затем по найденным значениям t и f по таблицам нормального интеграла вероятности или по таблицам t -распределения Стьюдента (при малом n) находили уровень значимости разницы P .

При применении метода прямых разностей (контроль и опыт на одном и том же объекте) на основании двух сравниваемых рядов

строится третий, варианты которого суть разности Δx_i (с учетом знаков) между попарно связанными вариантами сравниваемых рядов.

Затем вычисляли среднюю разность $\mathcal{D}$ и среднюю (стандартную) ошибку средней разности $m_{\mathcal{D}}$

$$\mathcal{D} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \Delta x_i \qquad m_{\mathcal{D}} = k \sum_{i=1}^n a_i$$

Критерий Стьюдента в этом случае $t = \frac{\mathcal{D}}{m_{\mathcal{D}}}$, а степень свободы $\ell = n-1$. По найденным t и ℓ находили P .

Г л а в а 2

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДОВ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ КОМПОНЕНТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ МАЛОЙ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮ- ЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

В настоящей главе излагаются результаты наших исследований химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови у кроликов в ранние сроки (на 3-й и 8-й день) после облучения малой дозой рентгеновских лучей (200 р). Но прежде чем обратиться к этим данным, остановимся на результатах исследования интересующих нас компонентов химического состава костного мозга у здоровых кроликов.

В литературе мы нашли следующие указания на содержание интересующих нас компонентов химического состава костного мозга здоровых кроликов (табл. 3).

Из приведенной таблицы видно, что разные авторы исследовали различное число показателей химического состава костного мозга. Так, например, исследование воды проводилось почти всеми упомянутыми авторами. Холестерин исследовался двумя авторами, а общий сухой остаток одним. Гликоген не исследовался ни одним из них. Между тем цитохимически было показано наличие гликогена в зрелых элементах миелоидного ряда, где этот полисахарид является основным энергетическим источником (*Wachstein, 1949*).

Таблица 3

Химический состав костного мозга здоровых кроликов
по данным разных авторов

Авторы		Вода %	Общий сухой остаток %	Обезжи- ренный сухой остаток %	Общие липиды %	Фосфор фосфо- липидов мг%	Холес- терин мг%	Общий азот %	Глико- ген мг%
<i>Jastrowitz</i>	(1927)	20,8	-	-	-	-	-	-	-
<i>Dieta</i>	(1949)	48,8	-	11,9	-	-	-	1,73	-
<i>Wutwak-Mann</i>	(1951)	-	-	-	-	25,0	-	-	-
Р.С.Ротфельд	(1953)	50,1	-	-	39,9	-	-	1,91	-
Е.Н.Морозова	(1960)	45,97	-	12,06	42,0	27,3	101,6	-	-
Р.Е.Либензон	(1961)	46,4	-	12,03	-	49,9	-	1,6	-
Э.Я.Шешина	(1968)	38,7	61,3	-	51,9	13,6	111,8	1,43	-

Е.Н.Морозова обращает внимание на то, что содержание главных химических составных частей в костном мозгу одного и того же вида животных по данным отдельных авторов различно. Это, как указывает автор, в значительной степени обуславливается различными способами обработки ткани, применявшимися авторами. Кроме того, здесь имеет значение возраст животного. В частности, содержание липидов с возрастом увеличивается.

Наконец, как указывает *Dietz* (1946), в различных костях одного и того же животного обнаруживаются значительные колебания количественного содержания химических составных частей костного мозга. Ниже приводятся некоторые из данных этого автора (табл.4).

Таблица 4

Химический состав костного мозга кролика в различных костях одного животного (по *Dietz* 1946)

Костный мозг	Вода %	Липиды %	Обезжирен- ный сухой остаток %	Общий азот %
Лучевой кости	26,4	69,1	4,5	0,63
Локтевой кости	28,9	66,6	4,5	0,64
Большеберцовой кости	46,1	44,2	9,7	1,43
Плечевой кости	52,1	34,5	13,4	1,92
Б е д р а	52,6	35,9	11,5	1,77

Этот же автор указывает на количественные различия в химическом составе костного мозга, расположенного в одной кости, но в различных участках ее (проксимальных, центральных и дис-

тальных частях большеберцовых, бедренных и плечевых костей).

Все эти данные, касающиеся вариабильности химического состава костного мозга здоровых кроликов, следует иметь в виду при сопоставлении результатов исследований разных авторов.

Мы провели у здоровых кроликов исследование содержания интересующих нас компонентов химического состава костного мозга. Полученные при этом результаты представлены в таблице 5.

Если сравнить наши данные с данными авторов, представленными в таблице 3, то можно видеть, что по большинству показателей они близки между собой. Значительно разнятся показатели содержания в костном мозгу здоровых кроликов фосфора фосфолипидов и общего азота.

По нашим данным содержание фосфора фосфолипидов равнялось в среднем 10,85 мг%. У авторов этот показатель колебался очень значительно: от 49,9 мг% у Р.Е.Либензон, до 13,6 мг% у Э.Я.Шешиной. Общий азот в костном мозгу здоровых кроликов по нашим данным составлял в среднем 1,57%. По данным авторов этот показатель колебался от 1,91% (по Р.С.Ротфельд) до 1,43% (по Э.Я.Шешиной). По-видимому, сходство и различия показателей, получаемых разными авторами, во многом зависят от применявшихся методов.

Учитывая сказанное выше, мы будем использовать наши данные, полученные при исследовании химического состава костного мозга здоровых кроликов, в качестве контрольных при анализе результатов своих исследований химического состава костного мозга при облучении и других воздействиях на организм кроликов.

Таблица 5

Показатели химического состава костного мозга здоровых кроликов на "сырой" вес

№ кролика	Влага %	Общий сухой вес %	Обезжиренный сухой остаток %	Общие липиды %	Фосфор фосфолипидов мг%	Фосфолипиды мг%	Холестерин мг%	Общий азот %	Гликоген мг%
I	34,8	65,2	10,5	54,7	9,3	232,5	109,0	1,25	66,0
2	39,6	60,4	11,4	49,0	8,1	202,5	121,0	1,79	68,0
3	49,9	50,1	9,5	40,6	13,4	335,0	104,0	1,50	71,4
4	40,0	60,0	10,9	49,1	6,6	165,0	119,0	1,45	60,3
5	41,0	59,0	8,3	50,7	7,3	182,5	112,0	1,32	64,8
6	45,0	55,0	12,8	42,2	18,4	460,0	117,0	1,90 ^{1/2}	62,3
7	42,0	58,0	10,0	48,0	9,4	235,0	109,0	1,40	66,1
8	39,0	61,0	11,8	49,2	12,5	312,5	112,0	1,78	68,8
9	44,0	56,0	12,2	43,8	18,9	472,5	110,0	1,69	71,5
10	43,0	57,0	10,6	46,4	11,2	280,0	118,0	1,60	70,7
11	39,0	61,0	12,0	49,0	7,6	190,0	112,0	1,72	65,6
12	49,0	51,0	9,0	42,0	9,8	245,0	106,0	1,23	67,0
13	48,0	52,0	8,9	43,1	8,9	227,5	108,4	1,25	70,6
14	45,0	55,0	13,8	41,2	12,2	305,0	123,0	1,90	65,3
15	43,0	57,0	12,4	44,6	9,4	235,0	126,0	1,83	70,8
M	42,8	57,2	10,9	46,2	10,85	271,25	113,5	1,57	67,2
±m	1,02	0,95	0,44	1,01	0,93	23,3	1,61	0,06	0,85

Перейдем к изложению результатов исследований при воздействии на организм кроликов рентгеновскими лучами. В литературе имеются указания на ряд работ с исследованием химического состава костного мозга у облученных животных (*Diets a Steinberg* 1949; *Altman*, 1951; *Lutwak-Mann*, 1952; В.З.Горкин, 1955, 1956; Б.С.Касавина и Е.Б.Спектор, 1956; И.Лесли, 1957; Е.А.Диковенко, 1958; Р.Е.Либензон, 1959; В.С.Туровский, 1959; Г.А.Критский с сотрудниками, 1959, 1961, 1962, 1967).

Но эти исследования проводились на разных животных (кролики, крысы, собаки). Исследовались различные, но чаще какой-либо один химический компонент (нуклеиновые кислоты, фосфор фосфолипидов и т.п.). Применялись обычно высокие дозы облучения (2000-3000 р). Исследования проводились в разные сроки после облучения. В большинстве работ не сопоставлялись химический состав костного мозга с картиной периферической крови.

Мы применяли однократное тотальное облучение рентгеновскими лучами в малой дозе 200 р. Облучение проводилось при помощи аппарата РУМ-3, при следующих условиях: напряжение 180 КV, сила тока 10 мА, фильтр *Cu* 0,5, кожно-фокусное расстояние - 40 см/без тубуса, мощность дозы 21 р/мин., время - 9,5 мин.

Исследования А.П.Егорова, М.Ф.Александровой показали, что при этой дозе у кроликов наступает ранняя реакция на облучение. По данным В.В.Соколова при облучении дозой 200 р регенеративные гемопоэтические процессы не прекращались и активное восстановление кроветворения начиналось вскоре после конца облучения. При этой дозе наступала такая реакция на облучение, которая не

сопровождалась падением веса животных, потерей аппетита и т.п., "клиническими" явлениями лучевой болезни. Эта малая доза в 200 р, таким образом, отвечала задачам нашего исследования и практически его целям. Известно, что эта доза применяется в клинической практике при рентгенотерапии онкологических заболеваний.

Мы проводили наши исследования на 3-й и 8-й день после облучения. *Diets a Steinberg*, применяя высокие дозы облучения, в первый день после него не обнаруживали отклонений от нормы, а на 8-й день наблюдали наибольшие отклонения. Это в известной мере ориентировало нас в выборе сроков исследований.

I. Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов на 3-й и 8-й день облучения дозой 200 р

Обратимся к результатам исследований влияния малой дозы рентгеновского облучения на химический состав костного мозга и, прежде всего, на его липидный состав.

Липиды занимают значительное место среди других веществ, входящих в химический состав костного мозга. Но многие авторы высказываются в том смысле, что липиды не имеют отношения к гемопозу, что они представляют собой лишь запасное жировое депо, что, например, уменьшение содержания липидов в костном мозгу при нарушениях эритропоза возникает в силу перемещения их из костного мозга в кровь (*Hilditsch, Huggins, Kogenchevsky Krause, Fastrowitz* и др.). Между тем Е.Н. Морозова в ее исследовании обмена липидов костного мозга, проведенном на

кроликах, пришла к выводу, что нейтральному жиру, фосфолипидам и холестерину принадлежит активная роль в гемопоэзе. К сходным результатам привели и эксперименты Э.Я.Шешиной.

Приведем результаты наших исследований липидов, проведенных на 3-и сутки после облучения (табл.6).

Таблица 6

Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов на 3-и сутки после облучения (на "сырой" вес)

№ кролика	:Общие липиды : %	:Фосфор фос- фолипидов : мг%	:Фосфоли- пиды : мг%	:Холесте- рин : мг%
I	33,5	8,1	202,5	100
2	27,0	7,1	192,5	100
3	22,0	8,1	202,5	95
4	2,0	2,5	62,5	110
5	5,95	3,2	20,0	150
6	14,67	4,7	117,5	160
7	28,14	3,5	87,5	150
8	45,82	2,7	67,5	145
9	4,94	3,5	87,5	168
10	17,6	2,9	72,5	240
11	41,0	3,1	77,5	280
12	42,36	3,7	92,5	186
13	41,15	2,5	62,5	204
14	34,1	3,8	95,0	220
15	8,8	4,1	102,5	200
M	24,6	4,3	107,5	167,2
±m	3,8	0,5	12,75	14,25
P%	меньше 0,1	меньше 0,1	меньше 0,1	высокая

Сравнивая приведенные показатели с показателями, полученными нами у здоровых кроликов, мы видим, что на 3-и сутки после облучения имеет место уменьшение общих липидов и фосфолипидов и увеличение холестерина. Так, содержание общих липидов в костном мозгу здоровых кроликов равно 46,2%, а на 3-и сутки после облучения - 24,6%.

Содержание фосфолипидов в костном мозгу здоровых кроликов - 271,25 мг%, а на 3-и сутки после облучения - 107,5 мг%. Содержание холестерина в костном мозгу здоровых кроликов - 113,5 мг%, а на 3-и сутки после облучения - 167,2 мг%.

Следует иметь в виду, что сказанное основывается на средних данных, отражающих общие закономерности. При рассмотрении показателей содержания липидов и их фракций у отдельно взятых кроликов, подвергавшихся облучению, выступают значительные различия, видимо, обусловленные индивидуальной реакцией животных на облучение. Это особенно касается общих липидов и фосфолипидов. У некоторых животных не было изменений общих липидов, а фосфолипиды резко уменьшились. Необходимо отметить закономерное и резкое уменьшение фосфолипидов.

Е.Н.Морозова, которой принадлежит фундаментальное исследование обмена липидов костного мозга в связи с его функцией, указывает, что изменения в содержании общих липидов в костном мозгу происходит, главным образом, за счет нейтрального жира, количественное содержание которого находится в связи с гемопоэзом.

Сопоставим наши данные в отношении содержания общих липидов и нейтрального жира. У здоровых кроликов содержание в кост-

ном мозгу общих липидов было равно 46,2%, а нейтрального жира 45,9%. Таким образом, и у здоровых кроликов нейтральный жир составляет подавляющую часть общих липидов. На 3-й день после облучения содержание общих липидов было равно 24,6%, а нейтрального жира - 24,3%. Значит уменьшение содержания общих липидов на 3-й день после облучения произошло, главным образом, за счет уменьшения нейтрального жира.

Фосфолипиды играют важную роль при кроветворении, так как они являются необходимым пластическим субстратом для построения клеток.

Lutwak - Mann (1951-1952) у облученных высокими дозами кроликов и крыс находила снижение содержания фосфора фосфолипидов в костном мозгу.

В.С.Туровский (1959) при облучении в дозе 500 р задней конечности кролика наблюдал снижение содержания фосфолипидов.

В наших исследованиях химического состава костного мозга у кроликов на 3-й день после тотального облучения малой дозой (200 р) мы имели снижение фосфолипидов с 271,25 мг% у здоровых до 107,5 мг% у облученных. Такое уменьшение количественного содержания фосфолипидов по Е.Н.Морозовой может указывать на угнетение миелинопоэза.

Холестерин участвует в образовании гемолипостроминовых комплексов и является пластическим субстратом, образующим вместе с другими веществами основу эритроцитов. При экспериментальных анемиях содержание холестерина в костном мозгу изменилось. Причем в опытах *Krause*, Е.Н.Морозовой и Э.Я.Шешиной его содер-

жание увеличивалось, а по данным *Jastrowitz* уменьшилось. По нашим данным содержание холестерина в костном мозгу увеличилось с 113,5 мг% у здоровых кроликов до 167,2 мг% на 3-й день после облучения.

Значит, на 3-й день после тотального облучения кроликов при малой дозе рентгеновских лучей (200 р) происходят изменения в липидном составе костного мозга, связанные с изменением гемопоза, находящими выражение (как это будет показано ниже) в периферической крови, в явлениях лейкопении и анемии.

Важно отметить, что при этом у экспериментальных животных (кроликов) не было отмечено ни падение веса, ни потери аппетита, ни каких-либо других симптомов лучевой болезни.

Переходим к изложению наших данных о содержании липидов на 8-й день после облучения (табл.7).

Сопоставляя липидный состав костного мозга на 8-й день облучения с липидным составом его на 3-й день, мы видим, что содержание общих липидов, фосфора фосфолипидов и фосфолипидов значительно увеличилось, а холестерина уменьшилось. Общие липиды на 3-й день после облучения были равны 24,6%, а на 8-й день - 45,0%. Фосфолипиды на 3-й день составляли 107,5 мг%, а на 8-й день - 292,5 мг%. Холестерин на 3-й день - 167,2 мг%, а на 8-й день - 112,6 мг%.

Если сопоставить липидный состав на 3-й и 8-й день с липидным составом у здоровых кроликов, то можно видеть, что на 3-й день мы имели выраженные отклонения от нормы, а на 8-й день после облучения липидный состав костного мозга уже был близок к норме, существенно от нее не отличаясь.

Таблица 7

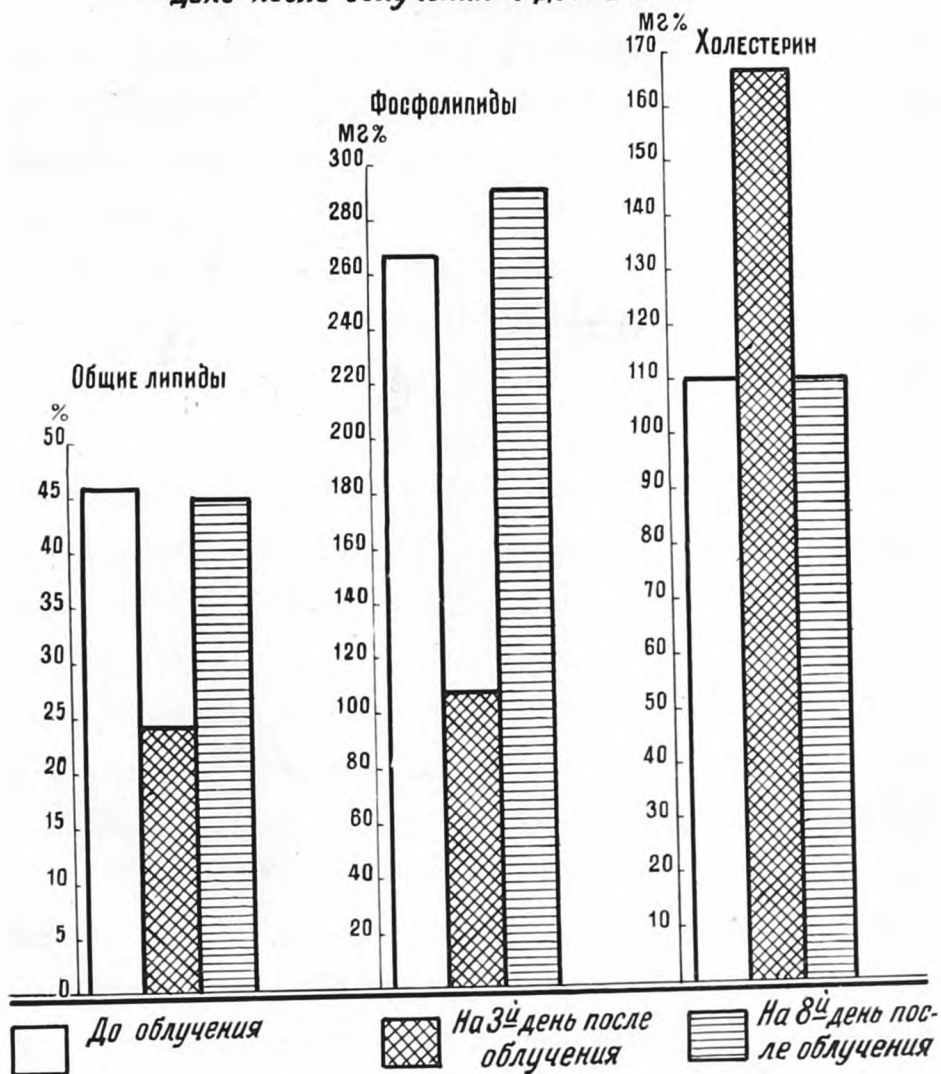
Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в мозжном мозгу кроликов на 8-е сутки после облучения (на "сырой" вес)

№ кро- лика	Общие ли- пиды %	Фосфор фос- фолипидов мг%	Фосфоли- пиды мг%	Холесте- рин мг%
1	49,7	12,2	305	112
2	45,4	13,4	335	117
3	47,5	9,4	235	109
4	48,0	13,6	340	119
5	45,0	12,4	310	120
6	41,1	18,1	452,5	114,2
7	45,0	7,6	190	110
8	43,2	11,2	280	109
9	41,7	9,7	242,5	112
10	43,1	9,8	245	104
M	45,0	11,7	292,5	112,6
$\pm m$	0,71	0,92	23,0	1,71
P%	недосто- верная	недосто- верная	недосто- верная	недосто- верная

Эти соотношения особенно наглядны, если их представить на рисунке (рис. I).

Кроме того, следует отметить, что при сопоставлении не средних данных, а показателей липидов и их фракций у отдельно взятых кроликов на 3-й день после облучения выступают значительные их различия (разброс), в то время как на 8-й день после облучения таких различий нет (табл. 6 и 7).

Рис.1 Липидный состав костного мозга на 3^й и 8^й день после облучения в дозе 200 ч.



2. Содержание воды, сухого общего и обезжиренного остатка, общего азота и гликогена в костном мозгу на 3-й и 8-й день после облучения дозой 200 р

Кроме липидного состава костного мозга, мы изучали содержание в нем воды, сухого общего и обезжиренного остатка, общего азота и гликогена в норме, на 3-й и 8-й день после облучения рентгеновскими лучами в дозе 200 р.

Содержание воды в костном мозгу находится в обратном отношении к содержанию липидов. Увеличение воды и уменьшение липидов по мнению ряда авторов указывает на повышение ее активности и наоборот (*Jastrowitz*, 1927; *Dietz*, 1946; Е.Н.Морозова, 1960 и др.). Н.Г.Бородин (1947), который в опытах на кроликах наблюдал после кровопотери увеличение в костном мозгу воды и уменьшение жира, пришел к выводу, что увеличение воды происходит за счет окисления нейтральных жиров костного мозга.

Сухой обезжиренный остаток состоит, главным образом, из азотосодержащих веществ белкового происхождения, входящих в состав эритроидных и миелоидных клеток костного мозга. Увеличение общего азота при экспериментальной анемии отмечают Н.Г. Бородин (1947), Э.Я.Шешина (1968) и др. В состав сухого обезжиренного остатка входит также гликоген, который связан с биохимическими процессами, составляющими энергетическую основу функциональной активности живой ткани (М.Н.Блинов, 1964). По данным *Dietz* (1946), Е.Н.Морозовой (1960), Р.Е.Либензон (1961), увеличение сухого обезжиренного остатка имеет место при стимуляции гемопоэза и наоборот.

Таким образом, изучение содержания в костном мозгу воды, сухого обезжиренного остатка, общего азота и гликогена должно иметь значение для исследования костномозговой кроветворной функции.

Выше (таблицы 3 и 5) мы привели результаты исследований этих показателей различными авторами и наши собственные исследования их у здоровых кроликов.

Перейдем к изложению результатов наших исследований содержания воды, общего и обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена в костном мозгу кроликов на 3-й и 8-й день после облучения дозой 200 р (табл. 8 и 9).

Приводим те результаты биохимического исследования, которые касаются упомянутых показателей в костном мозгу кроликов на 3-й день после облучения.

Если сравнить средние данные, приведенные в таблице 8, с данными, которые мы получили при исследовании костного мозга здоровых кроликов, то можно видеть, что на 3-и сутки после рентгеновского облучения в дозе 200 р содержание воды в костном мозгу увеличилось, общий сухой остаток уменьшился, обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген остались без изменения. Содержание воды в костном мозгу здоровых кроликов было равно 42,8%, а у кроликов на 3-и сутки после облучения - 64%. Общий сухой остаток у здоровых кроликов был равен 57,2%, а на 3-й день после облучения 36%. Обезжиренный сухой остаток у здоровых кроликов был равен 10,9%, а на 3-й день после облучения - 11,37%, общий азот - 1,57%, а на 3-й день после облучения 1,58%,

Таблица 8

Общий азот, гликоген и вода, общий сухой остаток, обезжиренный сухой остаток в костном мозгу кроликов на 3-и сутки после облучения(на "сырой" вес)

№ кро- лика	Общий азот %	Глико- ген мг%	Вода %	Общий су- хой оста- ток %	Обезжирен- ный сухой остаток %
I	I, I	63,0	57,5	42,5	9,0
2	I,0	68,5	65,0	35,0	8,0
3	I,35	62,5	68,0	32,0	10,0
4	2,0	62,4	85,0	15,0	13,0
5	I,93	66,3	79,0	21,0	15,05
6	I, I4	64,8	77,5	22,5	7,83
7	I,57	66,4	60,0	40,0	11,86
8	I,79	61,8	40,0	60,0	14,18
9	2,25	68,6	80,0	20,0	15,06
10	2,46	64,9	66,0	34,0	16,4
11	I,98	71,4	45,0	55,0	14,0
12	0,98	72,5	50,0	50,0	7,64
13	I,34	69,6	49,0	51,0	9,85
14	I,52	73,0	55,0	45,0	10,9
15	I,23	71,9	83,0	17,0	8,7
M	I,58	67,2	64,0	36,0	11,37
± m	I,2	I,0	3,76	3,76	0,88
P%	недоста- верная	недоста- верная	меньше 0,1	меньше 0,1	недоста- верная

гликоген у здоровых кроликов - 67,2 мг% и точно таким же он оставался на 3-й день после облучения.

Таблица 9

Общий азот, гликоген, вода, общий сухой остаток и обезжиренный сухой остаток в костном мозгу кроликов на 8-е сутки после облучения (на "сырой" вес)

№ кролика	Общий азот %	Гликоген мг%	Вода %	Общий сухой остаток %	Обезжиренный сухой остаток %
1	1,51	65,6	39	61	11,3
2	1,69	67,0	44	56	10,6
3	1,54	66,0	41	59	11,5
4	1,52	60,2	42	58	10,0
5	1,49	65,5	45	55	10,0
6	1,59	64,0	48	52	10,9
7	1,40	70,6	46	54	9,0
8	1,61	65,2	45	55	11,8
9	1,38	66,0	49	51	9,3
10	1,25	70,6	48	52	8,9
M	1,50	66,1	44,7	55,3	10,3
$\pm m$	0,03	0,84	1,04	1,04	0,33
R%	недостов- ерная	недостов- ерная	переход- ная	недостов- ерная	недостов- ерная

Сказанное относится к средним данным. При рассмотрении показателей отдельно взятых кроликов опять-таки, как и в отношении липидов, выступают значительные различия, по-видимому, являющиеся выражением индивидуальной реакции на облучение. К анализу этих данных мы вернемся ниже.

Тот факт, что на 3-й день после облучения общий сухой остаток уменьшился, а обезжиренный сухой остаток остался без изме-

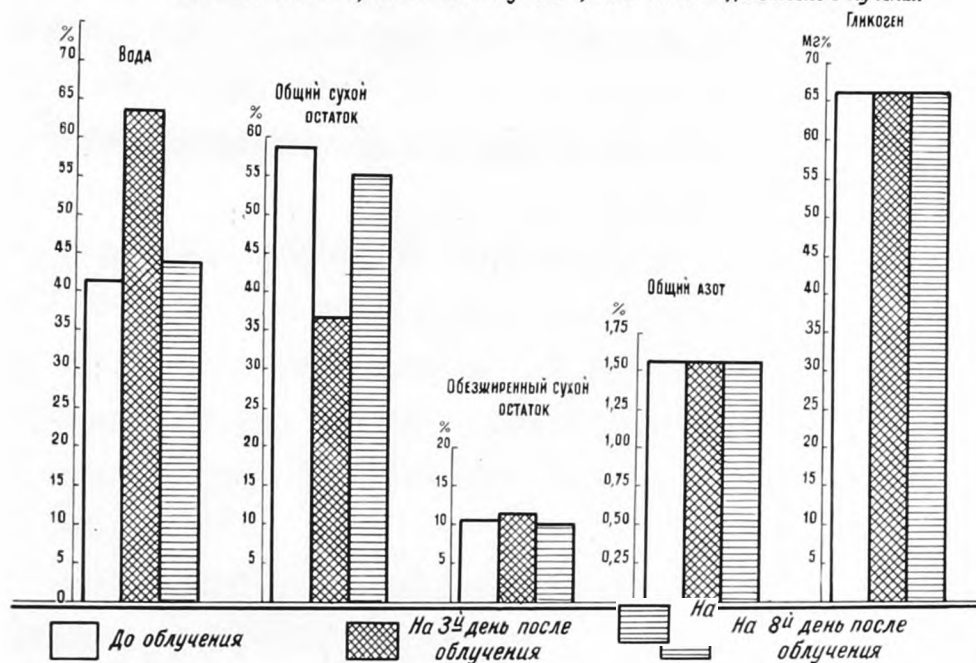
нения, говорит о том, что изменение общего сухого остатка произошло за счет липидов. Ранее мы показали, что на 3-й день после облучения имело место значительное их уменьшение, особенно нейтрального жира.

Вместе с тем обращает внимание, что обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген не изменились.

Перейдем к изложению результатов наших исследований содержания в костном мозгу общего сухого и обезжиренного сухого остатков, общего азота и гликогена на 8-й день после облучения той же дозой 200 р.

Если сопоставить средние цифры анализируемых показателей на 8-й и на 3-й день после облучения, то можно видеть, что к 8-му дню содержание воды уменьшилось, общий сухой остаток увеличился, а обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген почти не изменились. Если на 3-й день после облучения вода составляла 64%, то на 8-й день - 44,7%. Общий сухой остаток на 3-й день после облучения - 36%, а на 8-й день - 55,3%. Обезжиренный сухой остаток на 3-й день - 11,37%, а на 8-й день - 10,3%. Общий азот на 3-й день - 1,58%, а на 8-й день - 1,50%. Гликоген на 3-й день - 67,2 мг%, а на 8-й день - 66,1 мг%. Если сопоставить все эти показатели на 3-й и на 8-й день после облучения с такими же показателями до облучения, то можно видеть, что изменения воды и общего сухого остатка, имевшие место на 3-й день после облучения, к 8-му дню возвратились к нормальному уровню. Описанные соотношения этих показателей представлены на рисунке 2.

Рис. 2 Вода, общий сухой и обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген костного мозга кроликов до облучения, на 3^й и на 8^й день после облучения



3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами костного мозга

Мы проводили исследования различных компонентов химического состава костного мозга при действии малой дозы (200 р) ионизирующего облучения. Эти исследования проведены у кроликов на 3-й и 8-й день после облучения. Большой интерес представляет вопрос о взаимосвязях этих компонентов химического состава между собой, так как до сих пор недостаточно выяснены количественное содержание характерных для костного мозга биохимических компонентов в норме и сдвиги, происходящие при различных патологических состояниях. Характеристика костномозговой ткани с биохимической точки зрения далеко не исчерпана. Литературных данных, в которых одновременно исследовалось бы содержание общих липидов и их фракции, а также общего азота, сухого остатка, гликогена при рентгеновском облучении малыми дозами, мы не встретили.

Изучение этого вопроса очень важно для осуществления профилактики и изыскания новых методов эффективной терапии при нарушении кроветворения и при таких воздействиях, как ионизирующая радиация.

Если мы сгруппируем исследованные нами показатели по характеру их изменений (увеличение, уменьшение, без изменений) на 3-й день после облучения, то сможем выделить следующие три группы:

увеличение - вода, холестерин,

уменьшение - общий сухой остаток, общие липиды, фосфолипиды, без изменений - обезжиренный сухой остаток, общий азот, гликоген.

Выше уже упоминалось, что *Dietz* (1946, 1949) в своих работах на здоровых кроликах, а также других животных установил, что в костном мозгу имеет место прямая взаимосвязь между водой, обезжиренным сухим остатком и общим азотом. Между этими химическими компонентами, с одной стороны, и липидами - с другой, по автору, имеются обратные отношения (с возрастом в костном мозгу уменьшается содержание воды, остатка, азота и увеличивается содержание липидов). На подобные отношения указывали также *Jastrowitz* (1927), *Krause* (1943), Е.Н. Морозова (1965), И.Ф. Сейц и И.С. Луганова (1967).

Dietz a Steinberg (1949) исследовали химический состав костного мозга кроликов, одна конечность которых облучалась большими дозами X-лучей (3000 p). Согласно авторам, облученный костный мозг показал увеличение содержания липидов и уменьшение воды, сухого обезжиренного остатка, небелковой серы и общего, липидного и небелкового азота.

В наших исследованиях, как уже указывалось, мы применяли небольшие дозы рентгеновского облучения (200 p), которое было не местным, а тотальным. Таким образом, условия эксперимента у нас и у *Dietz a Steinberg* очень разнились. Все же следует отметить, что и мы обнаружили обратные отношения между водой и липидами. Но изменения их шли в противоположных по сравнению с опытами *Dietz* направлениях. В опытах *Steinberg a*

Dietz (при местном применении 3000 р) липиды увеличились, а вода уменьшилась, а в наших опытах (при тотальном облучении дозой 200 р) липиды уменьшились, а вода увеличилась.

Соотношения содержания воды и общих липидов в костном мозгу облученных кроликов приведены в таблице IО и на рис.3.

Таблица IО

Соотношения содержания воды и общих липидов
в костном мозгу облученных кроликов
(в процентах)

	: Вода	: Липиды
Здоровые кролики	42,8 $\pm$ 1,0	46,2 $\pm$ 1,01
На 3-й день после облучения	64,0 $\pm$ 3,76	24,6 $\pm$ 3,8
На 8-й день после облучения	44,7 $\pm$ 1,04	45,0 $\pm$ 0,71

В опытах *Dietz a Steinberg* в облученном костном мозгу вместе с содержанием воды уменьшалось содержание и обезжиренного сухого остатка и общего азота. В наших опытах эти показатели, а также содержание гликогена в костном мозгу облученных животных существенно не изменялись.

Соотношения содержания обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена в костном мозгу облученных кроликов приведены в таблице II.

Рис.3

*Соотношения содержания воды и общих липидов
в костном мозгу облученных кроликов.*

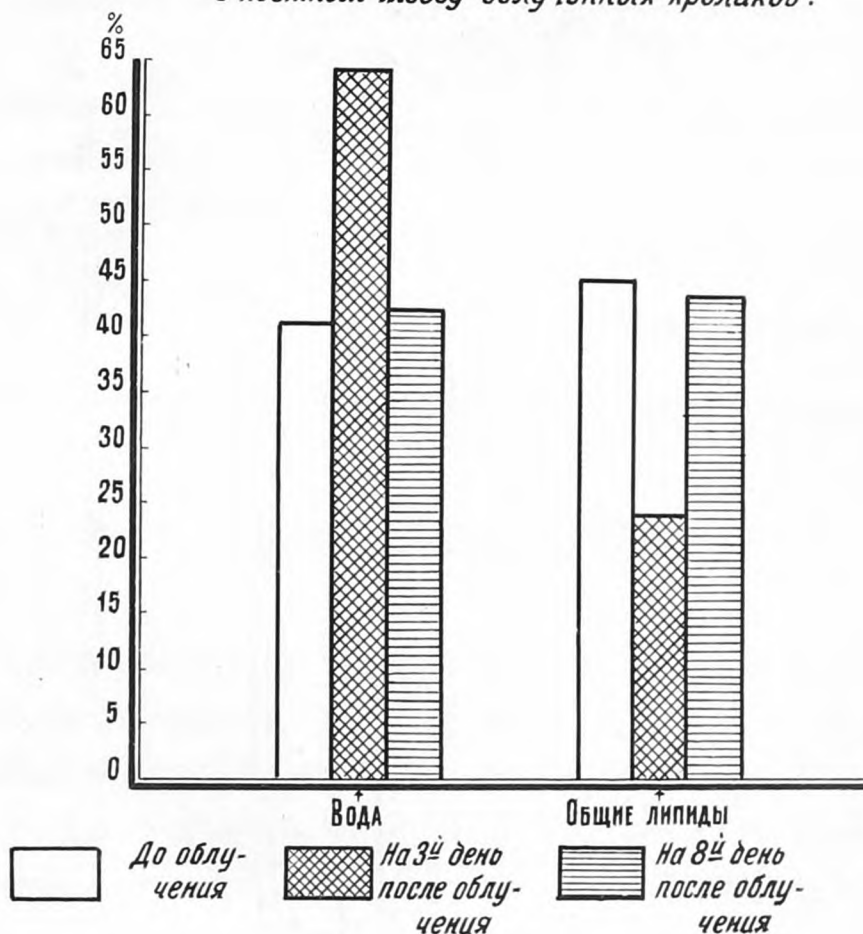


Таблица II

Соотношения содержания обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена в костном мозгу облученных кроликов

	:Обезжиренный: :сухой оста- : ток %	: Общий азот % :	: Гликоген мг%
Здоровые кролики	10,9±0,44	1,57±0,61	67,2±0,85
На 3-й день после облучения	11,37±0,88	1,58±1,2	67,2±1,0
На 8-й день после облучения	10,3±0,33	1,50±0,03	66,1±0,84

4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом

Анализ результатов исследований химического состава костного мозга облученных кроликов приводит к вопросу о взаимосвязи между изменениями химического состава и гемопоэза.

В связи с этим обратимся к результатам наших исследований морфологического состава периферической крови облученных кроликов.

Еще М.И.Аринкин (1928) писал, что морфологический состав периферической крови является точным показателем функциональной способности костного мозга и других кроветворных органов.

Много позднее Д.Н.Яновский (1957) высказывался в том же

духе. В частности он указывал, что увеличение количества ретикулоцитов в крови является признаком повышенной эритропоэтической деятельности костного мозга и что по данным качественного состава крови, по "ядерному сдвигу" нейтрофилов можно составить себе представление о функциональной деятельности костного мозга.

Существенно указание Д.И.Яновского и о том, что в развитии лейкоцитарной реакции костный мозг может участвовать как орган, производящий лейкоциты или как депо, содержащее зрелых лейкоцитов, могущих в нужный момент поступить в периферическое кровообращение. Обе эти функции костного мозга, говорит автор, трудно разграничить даже по качественным показателям лейкоцитарного состава крови, так как и в синусах — депо лейкоцитов костного мозга может находиться некоторое количество незревших еще палочкоядерных нейтрофилов.

Даже при кратковременном участии в реакции костного мозга, как депо лейкоцитов, эти незревшие палочкоядерные формы могут поступить в циркулирующую кровь и изменить качественную морфологическую ее картину.

А.П.Егоров (1954) в статье о значении анализа крови при лучевой болезни говорит о том, что при всех видах и условиях действия на организм ионизирующей радиации общим является поражение всей системы крови — костного мозга, лимфоидной ткани, ретикуло-эндотелия и что основным способом оценки характера кроветворения является анализ периферической крови.

Но в заключительной главе известной монографии А.П.Егорова и В.В.Бочкарева (1955) мы находим указание, что принятое в свое

время положение о том, что периферическая кровь всегда является отражением процессов, происходящих в костном мозгу и лимфоидной ткани, относится только к физиологическому состоянию. В отношении влияния радиации, говорят авторы, установлено, что картина периферической крови не всегда синхронна с изменениями в центрах кроветворения.

Эти взаимоотношения выяснены далеко недостаточно, и разрешение этого вопроса имеет очень большое практическое значение.

Все же в литературе, затрагивающей вопросы о картине крови при воздействии ионизирующей радиации, мы вновь встречаемся с высказываниями, признающими связи между составом периферической крови и органов кроветворения.

Так, Т.С.Истманова, В.А.Алмазов (1961) в своей монографии пишут, что при облучении, как правило, поражается вся кроветворная система, а изменения состава периферической крови являются результатом нарушения кроветворения.

Исследования, посвященные состоянию кроветворения в условиях ионизирующего облучения основаны либо на изучении морфологического состава периферической крови, либо на морфологии костного мозга. Мы не встретили таких работ, в которых были бы представлены результаты одновременного исследования морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга у облученных животных.

В свете сказанного представляется заслуживающим внимания рассмотрение вопроса о взаимосвязи между изменениями морфологического состава периферической крови и изменениями химического состава костного мозга в условиях тотального облучения малыми дозами.

Данные о морфологическом составе периферической крови здоровых кроликов мы находим в известном атласе В.Н.Никитина (1949). Там эти данные приводятся по К.Р.Викторову и Д.Вирту. В таблице 5 (страница атласа 18), заимствованной у первого из двух авторов, представлены следующие цифры, характеризующие содержание гемоглобина и морфологический состав крови кролика: гемоглобин по Сали - 70%, количество эритроцитов (в млн. в 1 мм^3) - 5,0; количество лейкоцитов (в тыс. в 1 мм^3) - 8; базофилы - 5%; эозинофилы - 1%; сегментоядерные - 30%; лимфоциты - 60%; моноциты - 4%.

В таблице 7 (страница атласа 19) приведены цифры по Вирту: количество эритроцитов (в млн. в 1 мм^3) - 5,0; % гемоглобина по Сали - 50; количество кровяных пластинок (в тыс. в 1 мм^3) - 243; количество лейкоцитов (в тыс. в 1 мм^3) - 8; базофилы - 1,0%; эозинофилы - 1,5%; гетерофилы (нейтрофилы или псевдоэозинофилы): палочкоядерные - 6,5%; сегментоядерные - 33,5%; всего - 40%; лимфоциты - 55,0%; моноциты - 2,5%.

Главную особенность онтогенеза белой крови кроликов составляет по М.К.Камышанской (из лаборатории В.Н.Никитина) резкое преобладание лимфоцитов почти на всех этапах индивидуального развития кроликов (кроме новорожденных).

Отмечается, что кровь кролика менее изменчива, чем кровь таких лабораторных животных, как крысы, мыши, морские свинки.

Обращает внимание, что, касаясь изменений белой крови сельскохозяйственных и лабораторных животных при патологических процессах, В.Н.Никитин не указывает на какие-либо особенности в этом отношении кроликов.

Этот автор отмечает ряд особенностей клеток красной крови кролика. Эритроциты крупные с очень слабо выраженной окраской в центре. Полихромазия заметно выражена даже при физиологической норме (до 1%). Ретикулоциты очень часты (до 8% у взрослых). Нередко встречаются нормобласты. Красная кровь вообще весьма лабильна. Эозинофилы с крупными гранулами. Зернистость специальных гранулоцитов гораздо крупнее, чем у нейтрофилов других животных и эозинофилы (оксифильна). Поэтому отдельные гранулоциты кроликов получили название псевдозозинофилов. Иногда встречаются очень крупные фагоцитирующие клетки - "плазматоциты". Состав крови кроликов, по А.А.Кудрявцеву (1952), характеризуется следующими цифрами:

	: Средние : показатели :	: Пределы колеба- : ния :
Эритроциты (в млн.)	5,6	4,8 - 6,4
Гемоглобин (в %)	60,0	50,0 - 72,0
Цветной показатель	0,95	0,90 - 1,5
Лейкоциты (в тыс.)	7,2	6,2 - 8,2
Тромбоциты (в тыс.)	190,0	125,0 - 250,0
Базофилы (в %)	1,0	0,0 - 2,0
Эозинофилы	2,0	1,0 - 3,0
Палочкоядерные	7,0	5,0 - 9,0
Сегментированные	36,0	33,0 - 39,0
Лимфоциты	47,0	40,0 - 55,0
Гистиоциты	5,0	3,0 - 7,0
Моноциты	2,0	1,0 - 3,0

Л.С.Ротфельд и др. (1953) у здоровых кроликов нашли гемоглобина 61%, эритроцитов - 4760000; Е.Н.Морозова (1965) - гемоглобина - 70%, эритроцитов - 5142000, лейкоцитов - 9174.

Н.В.Джибладзе и Н.А.Цинцинадзе (1961) дают следующие данные картины периферической крови нормального кролика:

Показатели	: Средние
Гемоглобин	67,9
Эритроциты	5114000
Цветной показатель	0,66
Ретикулоциты	6,7
Юные	0,03
Палочкоядерные	0,89
Сегментированные	40,88
Всего псевдоэозинофилов	41,8
Лимфоциты	50,3
Моноциты	3,4
Эозинофилы	1,0
Базофилы	3,5

Авторы отмечают, что у одного и того же животного число лейкоцитов, лейкоцитарная формула и, довольно часто, гемоглобин и эритроциты колеблются в широких границах. По-видимому, указывают авторы, это вызвано сильным влиянием моментов перераспределения крови в кровеносном русле в результате хотя бы игры вазомоторов при сильной возбудимости этих животных, а также различным кровенаполнением ушей кролика в зависимости от меньшего или большего трения последних во время взятия крови.

Особый интерес представляют данные об изменении состава крови кроликов в условиях патологии, в частности, при облучении. Выше представлены литературные данные, и в их числе данные

о морфологическом составе периферической крови кроликов при действии небольших доз рентгеновских лучей (А.П.Егоров и В.В.Бочкарев, В.А.Троицкий и М.А.Туманян, М.Ф.Александрова и др.). В общем речь идет о преимущественных изменениях белой крови, выражающейся в лейкопении, которая наступает через одни-два суток после облучения. Со стороны красной крови изменения не так велики и носят характер анемии.

Мы исследовали морфологический состав периферической крови у кроликов на 3-и и 8-е сутки после облучения малой дозой рентгеновских лучей (200 p) - таблица 12.

Таблица 12

Морфология крови кроликов до облучения

№ кролика	Нв : г%	Эритроциты : тыс.	Цвет. показатель : %	Ретикулы : цты	Лейкоциты : тыс	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	12,6	4190	0,9	5,0	5000	2,0	0	0	3,0	23,0	70	2,0
2	13,0	4000	0,9	7,2	5550	0,5	1,0	0	2,0	12,5	82	2,0
3	11,0	3850	0,8	7,5	7050	0,5	2,0	0	1,5	18,0	76	2,0
4	11,0	3920	0,8	5,1	7000	0,5	1,0	0	4,0	26,5	66	2,0
5	10,8	3890	0,8	6,2	5600	0,5	1,3	0	2,7	22,0	72	1,5
6	10,6	3770	0,8	5,8	5600	1,0	1,0	0	1,5	17,0	78	1,5
7	9,0	3790	0,7	4,5	5800	1,0	1,0	0	2,0	36,0	56	2,0
8	11,5	4130	0,8	3,9	7100	2,0	0,5	0	2,5	26,0	66	4,0
9	9,0	3440	0,7	4,0	9100	2,0	0	0	1,0	32,0	64	1,0
10	10,5	3680	0,8	4,8	8100	1,0	0	0	0	48,0	49	2,0
11	11,8	4300	0,8	8,1	9150	1,0	1,0	0	2,0	55,0	39	2,0
12	10,3	3970	0,7	3,6	5450	1,0	0	0	3,0	20,0	75	1,0
13	11,8	4510	0,7	4,6	6500	0	0	0	1,0	40,0	57	2,0
14	11,0	4450	0,7	3,4	10000	2,0	1,0	0	1,0	41,0	53	2,0
15	10,8	4000	0,8	6,6	7000	1,0	0,5	0	0,5	22,0	74	2,0
М	11,0	3993	0,78	5,4	6933	1,1	0,6	0	1,8	29,3	65,3	1,9
±m	0,23	74,5	0,05	0,38	399	0,16	0,16	0	0,27	3,18	3,1	0,17

На 3-и сутки после облучения были отмечены следующие сдвиги в морфологическом составе периферической крови подопытных животных (табл. I3).

Таблица I3

Морфология крови кроликов на 3-и сутки после облучения

№ кролика	Нв г%	Эритроциты тыс.	Цвет. показатель	Ретикулы %	Лейкоциты	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	11,6	3600	0,9	12,0	2800	0,5	1	0	4	56,5	36	2,0
2	11,1	3190	1,0	18,0	2200	0,5	1	0	7	64,5	25	2,0
3	10,0	3410	0,9	16,5	3100	1,0	1	2	6	74,0	14	2,0
4х/	10,5	2970	1,0	12,6	3150	0	0	1	13	68,0	16	2,0
5	8,0	2020	0,9	13,8	3150	0	0	2	12	48,0	28	10,0
6	10,0	3000	1,0	12,4	4000	1,0	0	0	1	76,0	20	2,0
7	8,3	3450	0,7	9,9	5100	1,0	0	1	7	58,0	21	2,0
8	11,3	3940	0,8	7,2	4550	0	0	0	7	67,0	24	2,0
9	7,0	2920	0,7	5,3	9050	0	0	0	8	59,5	31	1,5
10	8,8	3040	0,8	7,0	5400	3	0	0	3	75,0	17	2,0
11	9,0	3240	0,8	9,9	5300	0	0	0	8	75,0	15	1,0
12хх/	8,0	2620	0,9	6,3	3050	0	0	2	7	60,5	29	1,5
13	11,0	3450	0,9	5,9	5600	1	2	1	4	58,0	29	5,0
14	10,6	3320	0,9	6,5	6400	0	1	0	23	47,0	28	1,0
15	10,6	3750	0,8	13,5	4600	0	1	0	1	72,0	24	2,0
М	9,7	3235	0,8	10,5	4493	0,5	0,4	0,6	7,6	63,9	24,5	2,5
±m	0,3	99	0,2	1,0	455	0,2	0,1	0,2	1,4	2,47	1,73	0,6
Р%	удовлет- ворит- ельная	меньше 0,1%	недоста- точная	меньше 0,1%	меньше 0,1%	удовлет- ворит- ельная	недоста- точная		меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	недоста- точная

х/ в эритроцитах резко выражена полихромазия;

хх/ в препарате эритробласты.

При сравнении средних цифр показателей морфологии крови кроликов до облучения и на 3-и сутки после него мы видим, что после облучения гемоглобин падал с 11,0 г% до 9,7 г%, количество эритроцитов снижалось с 3933000 до 3235000, процент ретикулоцитов значительно увеличился с 5,5 до 10,5, количество лейкоцитов явно уменьшалось с 6933 до 4493, — наступала лейкопения, процент эозинофилов уменьшался, появлялись юные, увеличивался процент палочковидных с 1,8 до 7,6 и сегментированных с 29,3 до 63,9, процент лимфоцитов падал с 65,3 до 24,5.

Другая картина крови наблюдалась на 8-е сутки после облучения. Ниже мы приводим данные о морфологическом составе периферической крови другой группы кроликов, у которых кровь исследовалась до облучения и через 8 суток после него (табл. I4 и I5).

Сравнивая средние показатели морфологии крови кроликов до облучения и на 8-е сутки после облучения, мы видим, что к этому сроку между ними не было существенных различий: гемоглобин до облучения — 13 г%, а после него — 12,8 г%, количество эритроцитов соответственно — 4100000 и 4050000, ретикулоцитов — 5,5% и 5,6%, лейкоцитов — 7170 и 7060, эозинофилов — 1,1% и 1,0%, базофилов — 0,6% и 0,9%; на 8-й день после облучения вновь исчезли юные (их не было до облучения, но они появились на 3-й день после него), палочкоядерные до облучения и на 8-е сутки были равны 2,2%, сегментированные до облучения — 28%, а на 8-е сутки после него — 30%, лимфоциты соответственно — 66,4% и 63,4%. Только моноциты обнаружили различие с их процентом до облучения — 1,6% и 2,4%.

Таблица 14

Морфология крови кроликов до облучения

№ кролика	Нв г%	Эритроциты тыс.	Цвет. показатель %	Ретикулы %	Лейкоциты тыс. в 1 мм ³	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	13,0	4100	0,9	5,8	7400	0,15	1	0	2	12,5	82	2
2	13,1	4090	0,9	6,2	7350	0,5	1	0	4	26,5	66	2
3	12,8	4030	0,9	5,1	6800	2,0	0	0	1	32,0	64	1
4	13,0	4110	0,9	4,5	7230	2,0	0	0	1	32,0	64	1
5	12,3	3950	0,9	4,8	8200	1,0	1	0	2	36,0	58	2
6	12,5	4160	0,9	4,6	8250	1,0	0	0	3	20,0	74	2
7	13,3	4160	0,9	5,7	7250	1,0	0	0	3	23,0	72	1
8	13,5	4200	0,9	6,0	5200	2,0	1	0	1	41,0	53	2
9	13,0	4080	0,9	7,1	7050	0,5	1	0	3	27,5	66	2
10	13,1	4090	0,9	5,2	7000	1,0	1	0	2	30,0	65	1
М	13,0	4100	0,9	5,5	7170	1,1	0,6	0	2,2	28,0	66,4	1,6
± m	0,1	20,5	0	0,2	221	0,2	0,2	0	0,3	2,5	2,3	0,2

Таблица 15

Морфология крови кроликов на 8-е сутки после облучения

№ кролика	Нв г%	Эритроциты тыс.	Цвет. показатель %	Ретикулы %	Лейкоциты тыс. в 1 мм ³	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	12,8	3950	0,9	5,1	7000	1,0	0,5	0	2	16,5	78	2
2	13,0	4000	0,9	6,0	7100	0,5	1,0	0	2	29,5	64	3
3	12,6	4010	0,9	5,9	6700	1,0	1,0	0	3	33,0	60	2
4	12,8	4050	0,9	5,0	7000	1,0	1,0	0	1	35,0	60	2
5	12,1	3940	0,9	5,1	8000	1,0	1,0	0	2	37,0	55	4
6	12,5	4090	0,9	5,8	8200	0,5	1,0	0	4	22,5	70	2
7	13,3	4180	0,9	5,0	7160	1,0	1,0	0	2	24,0	70	2
8	13,3	4180	0,9	5,5	5600	2,0	1,0	0	2	42,0	51	2
9	12,8	4000	0,9	6,0	6900	1,0	1,0	0	2	29,0	64	3
10	13,0	4060	0,9	6,0	6950	1,0	1,0	0	2	32,0	62	2
М	12,8	4050	0,9	5,6	7060	1,0	0,9	0	2,2	30,0	63,4	2,4
± m	0,1	27,5	0	0,2	185	0,1	0,03	0	0,2	2,4	2,4	0,2
Р%	недост. товер. на	недост. товер. на	недост. товер. на	недост. товер. на	недост. товер. на	недост. товер. на	переход. на			недост. товер. на	недост. товер. на	удовлетво- рит.

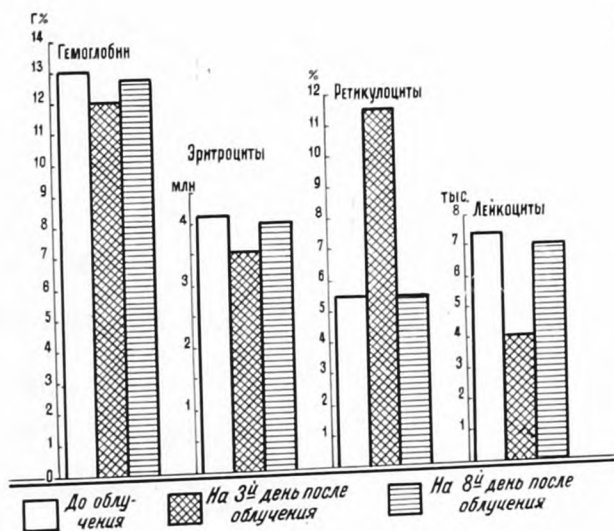
Таким образом, можно сказать, что все показатели морфологии крови кроликов, которые обнаруживали на 3-и сутки после облучения явные изменения, к 8-м суткам нормализовались (рис. 4).

Тот факт, что на 8-й день после облучения одновременно с нормализацией морфологического состава периферической крови происходит нормализация и тех изменений химического состава костного мозга, которые обнаруживались на 3-й день после облучения, имеет, как мы полагаем, определенное значение. Он указывает на взаимосвязь изменений химического состава костного мозга с изменением морфологического состава периферической крови, которые в какой-то мере отражают изменения костномозгового кроветворения.

Сказанное основано на анализе средних цифр. Но оно выявляется и при сопоставлении данных, касающихся картины крови и химического состава костного мозга у отдельно взятых кроликов. Так, из таблиц I4 и I5 видно, что, например, у кролика № I гемоглобин до облучения составлял 13,0 г%, а на 8-й день после облучения - 12,8 г%, количество эритроцитов соответственно 4100000 и 3950000, количество лейкоцитов - 7400 и 7000, процент сегментированных - 12,5 и 16,5, процент лимфоцитов - 82 и 78. Различия не существенны.

То же можно видеть у других кроликов, например, у кролика № 5, у которого гемоглобин до облучения составлял 12,3 г%, а на 8-й день после облучения - 12,1 г%, число эритроцитов соответственно 3950000 и 3940000, количество лейкоцитов - 8200 и

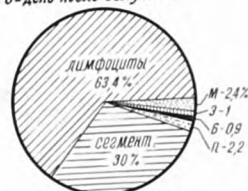
Рис. 4 Морфологический состав периферической крови до облучения, на 3^й и 8^й дни после облучения.



На 3^й день после облучения



На 8^й день после облучения



Лейкоцитарная формула

8000, процент сегментированных 36 и 37, процент лимфоцитов - 58 и 55. Как мы видели выше, при анализе данных о содержании общих липидов, фосфолипидов и холестерина на 8-е сутки после облучения (табл.7) эти данные также существенно не отличались от нормы.

Эти процессы нормализации морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга отражают, очевидно, изменения костномозгового гемопоэза.

Под влиянием облучения в первые часы и дни в костном мозгу наблюдается ускоренное дозревание клеточных форм, особенно белой крови, с более интенсивным выходом клеточных элементов в периферическую кровь (А.П.Егоров, 1955; Н.Е.Краевский, 1956). Это касается лишь нейтрофильных лейкоцитов, в то время как число лимфоцитов тотчас после облучения падает и даже кратковременного их увеличения не бывает. Эта активация гемопоэза после облучения кратковременна и сменяется обычно истощением кроветворных органов.

При небольших дозах облучения в 200 р регенеративные процессы в костном мозгу не прекращаются, восстановление кроветворения начинается вскоре после конца облучения (В.В.Соколов, 1961).

В этом свете становится понятной наблюдавшаяся нами нормализация морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга на 8-й день после облучения в дозе 200 р. Сложнее связи между картиной крови и изменениями химического состава костного мозга, имевшимися на 3-й день после облучения той же дозой 200 р.

В белой крови мы видели лейкопению и увеличение нейтрофилов, в том числе особенно молодых форм.

Это последнее обстоятельство особенно ясно выступает, если взять абсолютное число сегментированных, палочкоядерных и юных (табл. I6).

Таблица I6

Форменные элементы белой крови в абсолютных числах до облучения и на 3-й сутки после об-

	До облу- чения	На 3-й сут- ки после облучения	
Лейкоциты	6933	4493	уменьшение в 1,5 раза
Сегментированные	2031	2871	увеличение в 1,4 раза
Палочкоядерные	124	341	увеличение в 2,8 раза
Юных	0	26	
Лимфоциты	4527	1107	уменьшение в 4 раза

В приведенной таблице видно, что к 3-му дню после облучения увеличивается число сегментированных, палочкоядерных и появляются юные, которых до облучения в периферической крови не было. Но при этом, например, палочкоядерные возрастают гораздо более значительно, чем сегментированные (сегментированные увеличиваются в 1,4 раза, а палочкоядерные в 2,8 раза). Эти изменения в морфологическом составе периферической крови, по-видимому, отражают ускорение выброса клеточных форм из кост-

номозгового депо и известное усиление гранулопоэза на 3-й день после облучения, а значит связаны с теми изменениями химического состава костного мозга, которые обнаруживаются в это время.

Однако, при оценке этих связей надо иметь в виду, что толкование результатов биохимических исследований костного мозга сопряжено с рядом трудностей, так как не всегда возможно решить, какая категория клеток обуславливает наблюдаемые химические показатели (И.Ф.Сейц и И.С.Луганова, 1967).

Трудности установления взаимосвязи между изменениями морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга могут быть продемонстрированы сопоставлением наших данных с некоторыми данными Е.Н.Морозовой. Этот автор вызывала лейкопению при помощи эмбихина, исследуя при этом и картину крови, и липидный состав костного мозга.

Мы наблюдали лейкопению после облучения и также исследовали картину крови и химический состав костного мозга.

Е.Н.Морозова нашла в химическом составе костного мозга следующие изменения: содержание воды увеличилось (до эмбихина $45,97 \pm 2,5$, после его применения $64,8 \pm 3,1$), общих липидов и фосфора фосфолипидов уменьшилось (до эмбихина соответственно $41,97 \pm 2,7$ и $27,2 \pm 1,0$, после его применения $24,1 \pm 3,1$ и $22,1 \pm 2,6$). Таким образом, изменения в химическом составе костного мозга после применения эмбихина сходны с тем, что мы видели на 3-й день после облучения рентгеновскими лучами. В картине крови при том и другом виде воздействия наблюдалась лейкопения. Но в этом отношении имеются и некоторые различия: лейко-

ления при применении эмбихина была более значительной. Кроме того, после эмбихина наблюдалась гранулоцитопения. После облучения же, как уже указывалось ранее, на фоне лейкопении наблюдалось увеличение палочкоядерных и юных.

Очевидно здесь должны быть учтены качество действующего агента, длительность его действия и т.д.

Е.Н.Морозова получала лейкопению путем многократного введения эмбихина. Мы наблюдали лейкопению после однократного облучения рентгеновскими лучами в малой дозе.

По-видимому, в наших опытах лейкопения возникала за счет лимфопении. Миелопозз же в первые дни после облучения еще был несколько усилен, главным образом, за счет увеличения поступления из костного мозга в кровь сегментированных, палочкоядерных и юных форм.

Таким образом, при сходных изменениях химического состава костного мозга (увеличение воды и уменьшение общих липидов и фосфолипидов) имелись различия в морфологическом составе периферической крови (при эмбихиновой лейкопении, которая была более выражена, отмечалась гранулоцитопения, а при лучевой лейкопении - гранулоцитоз).

Следует, очевидно, иметь в виду, что морфологический состав периферической крови отражает не только состояние костно-мозгового гемопоэза, но ход гемопоэтических процессов в кроветворной системе в целом. Кроме того, надо учесть, что при облучении мы имели в периферической крови не только лейкопению, но, хотя и не так выраженную, анемию.

До сих пор мы говорили об изменениях, связанных с влиянием облучения преимущественно на белую кровь. Однако не лишен интереса и вопрос об изменении под влиянием облучения красной крови.

Н.А.Краевский (1956) пишет, что долгое время не придавалось значения начальным изменениям красной крови и высказывалось мнение о ее "нечувствительности" к лучевому фактору. Автор утверждает, что необоснованность подобного положения доказана, что значительно более длительное существование эритроцитов в периферической крови лишь маскировало одновременность и близость изменений красной и белой крови в костном мозгу при лучевой болезни.

Р.А.Арутюнян в своей докторской диссертации на основании данных литературы и собственных опытов говорит о том, что в механизме возникновения пострадикационной анемии значительную роль играют нарушения процессов образования эритропоэтинов и появление в крови ингибиторов эритропоэза.

Правда, в этих опытах речь идет о более высоких дозах облучения, чем это было у нас. Но и в наших опытах на 3-й день после облучения малой дозой имелось снижение гемоглобина и эритроцитов и увеличение ретикулоцитов.

Последнее говорит о наличии регенераторных процессов, касающихся эритропоэза.

Сочетание уменьшения гемоглобина и эритроцитов с увеличением ретикулоцитов может найти объяснение в концепции Я.Г.Ужанского об эритропоэтическом действии продуктов распада эритроцитов.

В работах Е.Н.Морозовой, Э.Я.Шешиной (1968) и других при экспериментальных анемиях имелось увеличение содержания холестерина в костном мозгу.

В наших опытах мы также наблюдали увеличение холестерина в костном мозгу на 3-й день после облучения дозой 200 р.

Таким образом, сопоставление изменений морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга показывает, что не только на 8-й день, но и на 3-й день после облучения между теми и другими обнаруживаются связи: при наличии лейкопении и анемии в костном мозгу уменьшалось содержание нейтральных жиров и фосфолипидов и увеличивалось содержание холестерина и воды.

Подведем итоги наших исследований химического состава костного мозга и картины крови на 3-й и 8-й дни после однократного тотального облучения рентгеновскими лучами в малой дозе 200 р.

Изменения, которые нам удалось обнаружить, относились к 3-му дню после облучения, на восьмой день после облучения этих изменений уже не было.

Обращает внимание отсутствие изменений на 3-й день после облучения, содержание в костном мозгу обезжиренного остатка, азота и гликогена. В связи с этим мы хотели бы сказать следующее: можно допустить, что изменения морфологического состава периферической крови при облучении, особенно в начальной фазе общего облучения малыми дозами, обусловлено не изменениями собственного кроветворных процессов, а реакцией кроветворного органа как депо, выбрасывающего в кровь зрелые и молодые кле-

точные элементы. Это должно бы привести к уменьшению клеточности, а значит и обезжиренного остатка. Возможно, что за этой фазой следует стимуляция гемопоэза, выравнивающая уровень обезжиренного остатка.

Таким образом, если нельзя говорить о непосредственных связях между картиной периферической крови и состоянием кроветворения в условиях облучения, то, очевидно, надо думать об опосредованных связях между ними. Это представляется особенно верным в отношении изменений химического состава костного мозга, которые, очевидно, могут не только сопровождать, но и предшествовать изменениям в состоянии кроветворения.

Сказанное о характере связи между изменениями химического состава костного мозга и морфологической картиной периферической крови основано на анализе средних данных. То, что связь эта не носит непосредственного характера, выступает еще более отчетливо, если мы обратимся к сопоставлению данных, касающихся не всей группы животных в целом, а отдельно взятых кроликов.

Обратимся к данным кроликов № 4, 9 и 15, у которых на 3-и сутки после облучения обнаружилось крайне резкое падение общих липидов, а также к данным кроликов № 8, 12 и 13, у которых не было таких сдвигов (см. табл. 6), сопоставим данные о химическом составе костного мозга с данными о морфологическом составе периферической крови у этих животных (см. таблицу 13).

Напомним, что у отдельно взятых здоровых кроликов показатели химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови колебались весьма значительно.

Так, у здоровых кроликов содержание в костном мозгу общих

липидов колебалось от 40,6% до 54,7%; фосфор фосфолипидов - от 6,6 мг% до 18,9 мг%; холестерин - от 104 мг% до 126 мг%; обезжиренный сухой остаток - от 8,3% до 13,8%; общий азот - от 1,23% до 1,90%; гликоген от 60,3 мг% до 71,5 мг%; вода - от 34,8% до 49,0%.

Морфологический состав периферической крови у кроликов до облучения колебался: гемоглобин от 9 г% до 13 г%; эритроциты от 3440000 до 4510000; ретикулоциты от 3,4% до 8,1%; лейкоциты от 5000 до 10000; сегментированные от 12,5% до 55%; лимфоциты от 39% до 82%.

На 3-и сутки после облучения у кролика № 4 в костном мозгу общие липиды составили 2% (много меньше нижней границы нормы), фосфор фосфолипидов - 2,5 мг% (то же, что и общие липиды), холестерин - 110 мг% (в границах нормы), обезжиренный сухой остаток - 13,0% (близко к верхней границе нормы), общий азот - 2,0% (несколько выше границы нормы), гликоген - 62,4 мг% (в границах нормы), вода - 85% (много выше границы нормы). В крови у этого кролика гемоглобин составил 10,5 г% (в границах нормы), эритроциты - 2970000 (ниже нормы), ретикулоциты - 12,6% (выше нормы), лейкоциты - 3150 (ниже нормы), сегментированные - 68% (выше нормы), лимфоциты - 16% (ниже нормы).

У кролика № 4 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое снижение общих липидов и фосфора фосфолипидов и увеличение воды, а в крови - уменьшение эритроцитов и увеличение ретикулоцитов, уменьшение лейкоцитов и процента лимфоцитов, увеличение сегментированных.

У кролика № 9 после облучения в костном мозгу: общие липиды -

4,94% (много ниже нормы), фосфор фосфолипидов - 3,5 мг% (то же), холестерин - 168 мг% (выше верхней границы нормы), обезжиренный сухой остаток - 15,06% (выше верхней границы нормы), общий азот - 2,25% (выше верхней границы нормы), гликоген - 68,6 мг% (в границах нормы), вода - 80% (много выше нормы). В крови: гемоглобин - 7,0 г% (ниже нормы), эритроциты - 2920000 (ниже нормы), ретикулоциты - 5,3% (в границах нормы), лейкоциты - 9050 (в границах нормы), сегментированные - 59,5% (выше верхней границы нормы), лимфоциты - 31% (ниже нижней границы нормы).

У кролика № 9 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое понижение общих липидов и фосфора фосфолипидов, увеличение холестерина, обезжиренного сухого остатка и общего азота и резкое увеличение воды, а в крови - уменьшение гемоглобина и эритроцитов, увеличение сегментированных и уменьшение лимфоцитов.

У кролика № 15 в костном мозгу: общие липиды - 8,8% (много ниже нормы), фосфор фосфолипидов - 4,1 мг% (то же), холестерин - 200 мг% (много выше нормы), обезжиренный сухой остаток - 8,7% (в границах нормы), общий азот - 1,23% (на нижней границе нормы), гликоген - 71,9 мг% (ближе к верхней границе нормы), вода - 83% (много выше верхней границы нормы). В крови: гемоглобин - 10,6 г% (в границах нормы), эритроциты - 3750000 (в границах нормы), ретикулоциты - 13,5% (выше нормы), лейкоциты - 4600 (ниже нормы), сегментированные - 72% (выше нормы), лимфоциты - 24% (ниже нормы).

У кролика № 15 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое снижение общих липидов и фосфора фосфолипидов, увеличе-

ние холестерина и воды, а в крови — увеличение ретикулоцитов, уменьшение лейкоцитов и лимфоцитов и увеличение сегментированных.

У всех трех кроликов наблюдалось резкое падение содержания в костном мозгу общих липидов и фосфора фосфолипидов, увеличение воды, а в периферической крови увеличение процента сегментированных и уменьшение процента лимфоцитов.

У других трех кроликов на 3-и сутки после облучения обнаружено: у кролика № 8 в костном мозгу — общие липиды — 45,8% (в границах нормы), фосфор фосфолипидов — 2,7 мг% (много ниже нормы), холестерин — 145 мг% (выше верхней границы нормы), обезжиренный сухой остаток — 14,8% (выше верхней границы нормы), общий азот — 1,79% (в границах нормы), гликоген — 61,8 мг% (в границах нормы), вода — 40% (в границах нормы). В крови: гемоглобин — 11,3 г% (в границах нормы), эритроциты — 3940000 (в границах нормы), ретикулоциты — 7,2% (в границах нормы), лейкоциты — 4550 (ниже нижней границы нормы), сегментированные — 67% (выше верхней границы нормы), лимфоциты — 24% (ниже нижней границы нормы).

У кролика № 8 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое уменьшение фосфора фосфолипидов, увеличение холестерина, увеличение обезжиренного сухого остатка, а в периферической крови уменьшение общего количества лейкоцитов и процента лимфоцитов, увеличение процента сегментированных.

У кролика № 12 в костном мозгу: общие липиды — 42,3% (в границах нормы), фосфор фосфолипидов — 3,7 мг% (много ниже нормы), холестерин — 186 мг% (выше нормы), обезжиренный сухой оста-

ток - 7,64% (несколько ниже нормы), общий азот - 0,98% (ниже нормы), гликоген - 72,5 мг% (несколько выше нормы), вода - 50% (несколько выше нормы). В крови: гемоглобин - 8 г% (ниже нормы), эритроциты - 2620000 (ниже нормы), ретикулоциты - 6,3% (в границах нормы), общее количество лейкоцитов - 3050 (ниже нормы), сегментированные - 60,5% (выше нормы), лимфоциты - 29% (ниже нормы).

У кролика № 12 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое уменьшение фосфора фосфолипидов, увеличение холестерина, некоторое уменьшение обезжиренного сухого остатка, уменьшение общего азота, некоторое увеличение гликогена и воды, а в крови уменьшение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и процента лимфоцитов и увеличение процента сегментированных.

У кролика № 13 в костном мозгу: общие липиды - 41,15% (в границах нормы), фосфор фосфолипидов - 2,5 мг% (много ниже нормы), холестерин - 204 мг% (выше нормы), обезжиренный сухой остаток - 9,85% (в границах нормы), общий азот - 1,34% (в границах нормы), гликоген - 69,6 мг% (в границах нормы), вода - 49% (на верхней границе нормы). В крови: гемоглобин - 11 г% (в границах нормы), эритроциты - 3450000 (у нижней границы нормы), ретикулоциты - 5,9% (в границах нормы), лейкоциты - 5600 (в границах нормы), сегментированные - 58% (выше нормы), лимфоциты - 29% (ниже нормы).

У кролика № 13 после облучения наблюдалось в костном мозгу резкое уменьшение фосфора фосфолипидов, увеличение холестерина, а в крови увеличение процента сегментированных и уменьшение процента лимфоцитов.

У всех этих кроликов (№№ 8, 12 и 13) наблюдалось резкое падение содержания в костном мозгу фосфора фосфолипидов, а в периферической крови увеличение процента сегментированных и уменьшение процента лимфоцитов.

Такого же рода изменения мы видели выше и у других трех кроликов (№№ 4, 9 и 15).

Следует подчеркнуть, что несмотря на различия в реакции на облучение у тех и других кроликов (например, резкое падение общих липидов у кроликов №№ 4, 9, 15 и изменения, не выходящие за границы нормы у кроликов №№ 8, 12 и 13), все же имеются и общие для тех и других изменения (резкое падение фосфолипидов, увеличение сегментированных и уменьшение лимфоцитов). Значит и анализ изменений у отдельно взятых кроликов указывает, что, несмотря на все различие индивидуальных реакций, имеет место связь изменений химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови.

Сказанное имеет не только теоретический интерес, но и практическое значение. Наличие взаимосвязей между химическим составом костного мозга и морфологическим составом периферической крови придает особое значение исследованиям картины крови в клинических условиях при лучевой терапии онкологических заболеваний. Кроме того, в связи с этим возникает вопрос о том, что было бы целесообразно, хотя бы в некоторых таких случаях осуществлять исследования химического состава стерильного пунктата по М.И.Аринину. Наш опыт говорит о том, что методики осуществленных нами исследований доступны для биохимических

лабораторий клинического типа. Проведение же химических исследований костного мозга у человека должно способствовать более глубокому пониманию состояния кроветворения в облученном организме и тем самым способствовать обоснованию мероприятий по предупреждению осложнений при лучевой терапии.

Глава 3

ВЛИЯНИЕ ПЕНТОКСИЛА НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ КОСТНОГО МОЗГА ИНТАКТНЫХ И ОБЛУ- ЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Нашими исследованиями, результаты которых представлены в предыдущей главе, показано, что лучевая лейкопения, сопровождающаяся анемическими явлениями, взаимосвязана с определенными изменениями химического состава костного мозга. Наличие такой связи подтверждается тем, что одновременно с исчезновением изменений картины крови, возникающих после облучения, восстанавливался и химический состав костного мозга. Возникал вопрос о том, каковы будут подобные взаимосвязи при облучении, проводимом на фоне предварительного стимулирования гемопоэза. В литературе мы не нашли работ, проводившихся в этом направлении.

Между тем, исследования химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови при облучении на фоне предварительного стимулирования кроветворения должно бы послужить для обоснования не только лечения лучевой лейкопении, но и для предупреждения ее. Это делает подобные исследования значимыми для клинической практики, особенно для предупреждения осложнений при лучевой терапии онкологических заболеваний.

В нашем исследовании мы для предварительного стимулирования гемопоэза применяли пентоксил. Литературные данные о пентоксиле нами приведены ранее. Здесь мы напомним, что по вопросу о влиянии пентоксила на химический состав костного мозга мы нашли только две работы. Е.А.Диковенко /1961/ исследовала влияние пентоксила на нуклеопротеидный обмен кроветворных органов при ионизирующей радиации и нашла, что при лечении пентоксилом уровень этого обмена был выше, чем у животных облученных, но не леченных пентоксилом. Е.Н.Морозова /1961/ применяла пентоксил для устранения возникших под влиянием эмбихина падения в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов, а также лейкопении в периферической крови. Интересна попытка Е.Н.Морозовой предупредить эмбихиновую лейкопению и химические изменения в костном мозгу при помощи холина и витаминов, которая, однако, положительного результата не дала.

В наших исследованиях пентоксил применялся до облучения с целью предупредить наступление лучевой лейкопении и изменений химического состава костного мозга.

Пентоксил вводился подкожно в течение 5 дней ежедневно в физиологическом растворе в дозе 15 мг на 1 кг веса животного.

В предыдущей главе нашего исследования мы обнаружили, что на третьи сутки после тотального облучения кроликов рентгеновыми лучами в дозе 200 р наступает, наряду с лейкопенией и не очень выраженной анемией, выраженное снижение содержания в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов, увеличение холестерина и воды; общий азот и гликоген оставались без изменений.

Возникал вопрос, как будет изменяться химический состав

костного мозга и морфологический состав периферической крови после облучения, проведенного на фоне предварительной стимуляции миелопоэза пентоксилем.

Известно, что в медицинской практике при лучевой терапии опухолей часто приходится прибегать к стимуляторам кроветворения для борьбы с возникшей при облучении лейкопенией. При этом, обычно, к стимуляторам прибегают уже после облучения. Естественна мысль о возможности предупреждения подобных осложнений путем стимуляции миелопоэза перед облучением. В целях проверки этой мысли были поставлены две серии опытов на кроликах. В одной серии химический состав костного мозга /содержание общих липидов, фосфолипидов, холестерина, воды, общего сухого и безжиренного остатка, общего азота и глюкогена/ и морфологический состав периферической крови исследовался после применения одного пентоксила у интактных кроликов. В другой серии такие же исследования проводились после того, как вслед за введением пентоксила следовало облучение животных. Кролики облучались лучами рентгена в дозе 200 р и трое суток спустя забивались. Изложим результаты исследования после применения пентоксила, а затем после тотального облучения малыми дозами рентгена на фоне пентоксила.

1. Влияние пентоксила на содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу интактных кроликов

Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу интактных кроликов после стимуляции гемопоэза пентоксилем приведены в таблице 17.

Таблица 17

Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу интактных кроликов после стимуляции гемопоэза пентоксилом

№ кролика	Общие липиды в %	Фосфолипиды мг%	Холестерин мг%
1	51,0	605,0	125,0
2	49,0	635,0	109,0
3	54,0	547,5	108,0
4	51,8	550,0	120,0
5	52,3	650,0	115,0
6	53,0	570,0	111,5
7	52,0	635,0	118,0
8	55,2	675,0	104,5
9	50,4	662,5	120,0
10	49,1	607,5	116,0
M	51,8	615,0	115,0
±	0,63	15,75	2,13
Контрольные кролики			
M	46,2	271,25	113,5
± m	1,01	23,3	1,61
P%	меньше 0,1	меньше 0,1	недостоверная

Сравнивая приведенные данные с данными, полученными нами у контрольных кроликов, мы видим, что после стимуляции гемопоэза пентоксилом в костном мозгу содержание общих липидов и особенно фосфолипидов увеличилось, а содержание холестерина осталось без изменения.

Так, содержание в костном мозгу общих липидов у контрольных

кроликов было равно 46,2%, а у кроликов, которым вводился пентоксил, - 51,8%. Содержание фосфолипидов в костном мозгу у контрольных кроликов было равно 271,25 мг%, а у кроликов, которым вводился пентоксил, - 615 мг% /увеличение более, чем в два раза/.

Содержание холестерина в костном мозгу у контрольных кроликов было 113,5 мг%, а у кроликов, которым вводился пентоксил, - 115 мг%. Различия в показателях холестерина не существенно.

Переходим к вопросу о содержании других химических компонентов костного мозга интактных кроликов, после стимуляции пентоксилом /табл.18/.

Если сравнить средние данные, приведенные в таблице, с соответствующими данными, полученными нами у контрольных кроликов, то можно видеть, что стимуляция гемопоэза пентоксилом вызвала увеличение содержания в костном мозгу кроликов гликогена и уменьшение содержания воды. Общий сухой остаток увеличился, а обезжиренный сухой остаток и общий азот остались без изменения.

Общий азот в костном мозгу контрольных кроликов был 1,57%, а у кроликов после стимуляции гемопоэза пентоксилом - 1,61%. Содержание гликогена в костном мозгу контрольных кроликов было равно 67,2 мг%, а у кроликов после стимуляции гемопоэза пентоксилом - 78,7 мг%. Содержание воды у контрольных кроликов было равно 42,8%, а у кроликов после стимуляции гемопоэза пентоксилом - 38%. Общий сухой остаток у контрольных кроликов - 57,2%, а после пентоксила - 62%. Обезжиренный сухой остаток у контрольных - 10,9%, а после пентоксила - 10,7%.

Таблица 18

Вода, общий сухой и обезжиренный остаток, общий азот и гликоген в костном мозгу кроликов после стимуляции пентоксилом

№ кро- лика	Вода %	Общий су- хой оста- ток %	Обезжирен- ный сухой остаток %	Общий азот %	Гликоген мг%
1	39	61	10,0	1,59	78,4
2	40	60	11,0	1,61	79,0
3	35	65	11,0	1,62	78,4
4	38	62	10,2	1,58	78,2
5	37	63	10,7	1,60	79,3
6	37	63	10,0	1,58	80,2
7	36	64	12,0	1,61	78,8
8	34	66	10,8	1,65	79,6
9	34	66	11,6	1,72	78,0
10	41	59	9,9	1,58	77,5
M	38	62	10,7	1,61	78,7
±	0,71	0,71	0,26	0,01	0,25
Контрольные кролики					
M	42,8	57,2	10,9	1,57	67,2
± m	1,02	0,95	0,44	0,06	0,85
P%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	недоста- верная	недоста- верная	меньше 0,1%

Таким образом, мы видим, что под влиянием пентоксила химический состав костного мозга по сравнению с контролем по ряду исследованных показателей изменился. Не изменилось содержание холестерина, общего азота и обезжиренный сухой остаток. Содержание общих липидов и особенно фосфолипидов увеличилось, воды уменьшилось, общий сухой остаток и гликоген увеличились.

2. Содержание липидов и других компонентов в костном мозгу облученных кроликов, предварительно получавших пентоксил

Данные о липидном составе представлены в таблице 19.

Таблица 19

Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов на 3-и сутки после облучения на фоне предварительной стимуляции гемопоэза пентоксилом

№ кролика	Общие липиды %	Фосфолипиды мг%	Холестерин мг%
1	44,3	472,5	102,5
2	43,6	557,5	118,0
3	42,8	542,5	114,8
4	40,1	495,0	110,0
5	43,3	392,5	113,4
6	44,0	432,5	160,0
7	42,0	525,0	136,0
8	41,7	497,5	120,0
9	40,3	420,0	184,0
10	43,5	462,5	150,0
M	42,6	480,0	130,9
± m	0,51	18,25	8,91
Контрольные кролики			
M	46,2	271,25	113,5
± m	1,01	23,3	1,61
P%	хорошая	меньше 0,1%	переходная с тенденцией недостаточности

Из таблицы видно, что на 3-и сутки после облучения на фоне стимуляции гемопоэза пентоксилом по сравнению с данными, полученными нами у контрольных кроликов, отмечается уменьшение общих липидов, значительное увеличение фосфолипидов и незначительное увеличение холестерина.

Но кроме этих сопоставлений, важно сравнить данные, полученные на 3-и сутки после облучения на фоне предварительной стимуляции гемопоэза пентоксилом, с данными, полученными после применения пентоксила без облучения, а также с данными, полученными на 3-и сутки после облучения, проведенного без предварительной стимуляции пентоксилом.

Общие липиды на 3-и сутки после облучения составляли в среднем 24,6% после стимуляции пентоксилом - 51,8%, а на 3-и сутки после облучения на фоне предварительной стимуляции гемопоэза пентоксилом - 42,6%. Общие липиды, как можно видеть, снизились, но далеко не в такой степени, как это было после одного облучения без пентоксила.

Фосфолипиды на 3-и сутки после облучения составляли 107,5 мг%, после стимуляции пентоксилом - 615 мг%, а на 3-и сутки после облучения на фоне предварительной стимуляции пентоксилом - 480 мг%. Фосфолипиды, как можно видеть, по сравнению с уровнем, которого они достигали после пентоксила, оказались более низкими, но все же это снижение было весьма далеким от того, что наступало после одного облучения без пентоксила.

Холестерин на 3-и сутки после облучения составлял 167,2 мг%, после стимуляции пентоксилом - 115 мг%, а на 3-и сутки после облучения на фоне стимуляции пентоксилом - 130,9 мг%. Холесте-

рин, как можно видеть, несколько возрос, но не в такой степени, как это было после одного облучения без пентоксила.

Содержание других химических компонентов костного мозга кроликов после облучения на фоне предварительного стимулирования пентоксидом представлено в таблице 20.

Таблица 20

Вода, общий сухой и обезжиренный остаток, общий азот, гликоген в костном мозгу кроликов на 3-й день после облучения на фоне предварительного стимулирования пентоксидом

№ кролика	Вода %	Общий сухой остаток %	Обезжиренный сухой остаток %	Общий азот %	Гликоген мг%
1	42,0	58,0	13,7	1,93	72,8
2	44,0	56,0	12,4	1,9	79,0
3	43,0	57,0	14,2	1,88	74,5
4	49,0	51,0	10,9	1,69	71,0
5	42,7	57,3	14,0	1,85	76,1
6	45,0	55,0	11,0	1,72	76,8
7	47,0	53,0	11,0	1,67	79,1
8	46,0	54,0	12,3	1,82	74,0
9	49,0	51,0	10,7	1,65	73,4
10	44,0	56,0	12,5	1,89	76,2
M	45,2	54,8	12,3	1,8	75,3
± m	0,86	0,86	0,46	0,03	0,9
Контрольные кролики					
M	42,8	57,2	10,9	1,57	67,2
± m	1,02	0,95	0,44	0,06	0,85
P%	переходная с тенденцией недос- таточно- сти	переходная с тенденцией недос- таточно- сти	удовлет- воритель- ная	меньше 0,1%	меньше 0,1%

Из этой таблицы видно, что на 3-и сутки после облучения на фоне стимуляции гипопоза пентоксилом по сравнению с данными, полученными нами у контрольных кроликов, отмечается отчетливое увеличение содержания в костном мозгу общего азота и гликогена, некоторое увеличение обезжиренного сухого остатка и незначительные сдвиги в содержании воды /увеличение/ и общего сухого остатка /уменьшение/.

Необходимо, кроме того, сопоставить данные, полученные на 3-и сутки после облучения на фоне предварительного стимулирования пентоксилом с данными, полученными после применения пентоксила без облучения, а также с данными, полученными на 3-и сутки после облучения, проведенного без пентоксила.

Содержание воды в костном мозгу на 3-и сутки после облучения равнялось 64%, после пентоксила - 38%, а на 3-и сутки после облучения на фоне действия пентоксила - 45,2%. Содержание воды, как можно видеть, повысилось в последнем случае, но далеко не в такой степени, как это было после облучения без пентоксила.

Общий сухой остаток на 3-и сутки после облучения составил 36%, после пентоксила - 62%, а на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила - 54,8%. Как можно видеть, общий сухой остаток снизился после облучения на фоне пентоксила, но не в такой степени, как после облучения без пентоксила.

Обезжиренный сухой остаток на 3-и сутки после облучения составил 11,37%, после пентоксила - 10,7%, а на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила - 12,3%. Можно видеть, что применение отдельно взятых облучения и пентоксила не дало достоверных сдвигов обезжиренного сухого остатка, а облучение на фоне пентоксила дало некоторое увеличение.

Общий азот на 3-и сутки после облучения составил 1,58%, после пентоксила - 1,61%, а на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила - 1,8%. После одного облучения и одного пентоксила общий азот не дал достоверных сдвигов, а после облучения на фоне пентоксила увеличился.

Гликоген на 3-и сутки после облучения составил 67,2 мг%, после пентоксила - 78,7 мг%, а на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила - 75,3 мг%.

Все данные наших исследований сведены в таблице 21.

Можно видеть, что предварительно введенный пентоксил изменял действие облучения на содержание в костном мозгу исследованных нами химических компонентов. На фоне пентоксила облучение вызывает, как правило, значительно меньшие сдвиги, чем без пентоксила.

Эти же данные, представленные графически на рисунке 5, наглядно демонстрируют указанное выше влияние пентоксила на изменения химического состава костного мозга, вызываемые облучением.

Предварительное стимулирование пентоксилом оказывало смягчающее влияние в отношении действия облучения на большую часть исследованных нами показателей химического состава костного мозга. Эти показатели обнаруживали тенденцию приблизиться к уровню, который характерен для здоровых кроликов, составивших контрольную группу.

Таблица 21

Сравнительные средние данные о химическом составе костного мозга кроликов при действии облучения и пентоксила /в расчете на "сырой" вес/

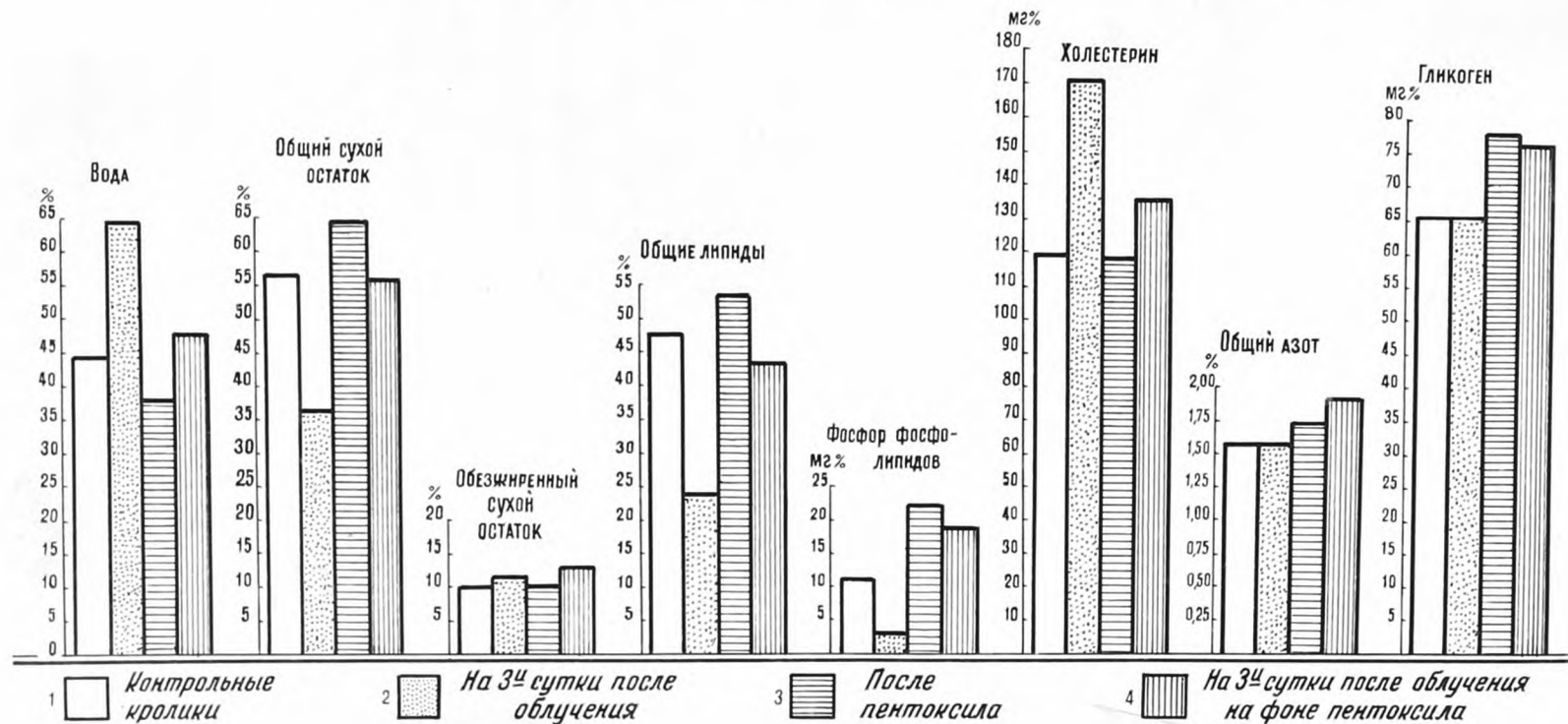
Серия	Вода %	Общий сухой остаток %	Обез- жирен- ный сухой остаток %	Общие липиды %	Фос- фор- фосфо- липиды %	Холес- терин мг%	Общий азот %	Гли- коген мг%
Контрольная (здоровые)	42,8 ±1,02	57,2 ±0,95	10,9 ±0,44	46,2 ±1,01	10,85 ±0,93	113,5 ±1,61	1,57 ±0,06	67,2 ±0,83
На 3-и сутки после облуче- ния	64,0 ± 3,7	36,0 ± 3,7	11,37 ±0,88	24,6 ± 3,8	4,3 ±0,5	167,2 ±14,25	1,58 ±1,2	67,2 ± 1,0
После пенток- сила	38,0 ±0,71	62,0 ±0,71	10,7 ±0,26	51,8 ±0,63	24,6 ±0,63	115, 2,13	1,61 ±0,61	78,7 ±0,25
На 3-и сутки после облуче- ния на фоне пентоксила	45,2 ±0,86	54,8 ±0,86	12,3 ±0,46	42,6 ±0,51	19,2 ±0,73	130,9 ±8,91	1,8 ±0,03	75,0 ±0,9

3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами костного мозга кроликов при воздействии пентоксилом и при облучении на фоне пентоксила

Обратимся, прежде всего, к взаимосвязи между водой и липидами. Как мы уже говорили ранее, ряд авторов / Jastrowitz, Krause, Dietz, Е.Н.Морозова и др./ установили наличие меж-

Рис.5

Сравнительные данные о химическом составе костного мозга у контрольных кроликов после облучения, при действии пентоксила и после облучения на фоне пентоксила



ду ними обратной связи: при увеличении содержания в костном мозгу воды уменьшалось содержание липидов, а при уменьшении воды липиды увеличивались. Перечисленные авторы отмечали обратную зависимость воды и общих липидов у кроликов в норме и при патологии /при анемиях, бензолной и лучевой лейкопении и др./.

Е.Н.Морозова у кроликов с эмбихиновой лейкопенией обнаружила увеличение воды и уменьшение общих липидов, а при последующем введении пентоксила, наоборот, уменьшение воды и увеличение общих липидов.

Признавалось /И.Ф.Сейц и И.С.Луганова/, что повышение содержания воды и уменьшение липидов указывает на повышение функциональной активности костного мозга.

Мы, как показано в предыдущей главе, под влиянием облучения /на 3-й день после него/ обнаруживали увеличение содержания воды и уменьшение липидов. А из наших данных, приведенных в настоящей главе, видно, что под влиянием стимуляции пентоксилом у интактных кроликов содержание в костном мозгу воды уменьшалось, а содержание липидов увеличивалось. Такой характер изменений воды и липидов с точки зрения высказываний в литературе, следовало бы расценить, как признак понижения функциональной активности костного мозга. Но эти высказывания не означают, что липидный компонент костного мозга излишен и вреден. Наоборот эти играют важную роль в структуре функции этой ткани /И.Ф.Сейц и И.С.Луганова, 1967/.

При действии пентоксила речь идет об усилении кроветворной функции мозга, по крайней мере, в отношении лейкопоза. В пользу этого говорят и данные Н.В.Лазарева и его сотрудников, о ко-

торых мы уже говорили раньше. Следовательно, повышение кроветворной функции в отношении лейкопоеза может сопровождаться повышением уровня липидов и понижением воды в костном мозгу.

Когда пентоксил вводился предварительно перед облучением, то различия в содержании воды и общих липидов сглаживались, оба показателя приближались к норме. Кроме воды и общих липидов, обращает внимание вопрос о взаимосвязи между общими липидами и фосфолипидами. Уже при облучении мы видели, что оба эти показателя изменялись в одном направлении, а именно значительно уменьшались.

При действии пентоксила общие липиды и фосфолипиды также изменялись в одном направлении, но не уменьшались, а увеличивались. При предварительном введении пентоксила перед облучением оба эти показателя также изменялись в одном направлении — несколько снижались.

Таким образом, есть основания полагать, что между изменениями общих липидов и фосфолипидов существует взаимосвязь. Интересно отметить, что изменения общих липидов происходили, главным образом, за счет нейтрального жира. Под влиянием пентоксила общие липиды достигали 51,8%, а нейтральный жир — 51,0%. При предварительном введении пентоксила перед облучением общие липиды снижались до 42,6%, а нейтральный жир — до 42%.

Более сложным оказалось влияние пентоксила на взаимосвязи обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена. Под влиянием одного облучения все эти три показателя оставались неизменными. При действии пентоксила обезжиренный сухой остаток и общий азот также оставались без изменения, а гликоген увеличивался.

Пентоксил, введенный предварительно перед облучением, вызывал некоторое увеличение общего азота и незначительное уменьшение гликогена.

Таким образом, рассмотрение взаимосвязи некоторых компонентов химического состава костного мозга подтверждает, что пентоксил иным образом, чем облучение влияет на химический состав костного мозга, на связи его компонентов друг с другом.

Это схематически может быть представлено следующим образом:

	Вода	Общие липиды	Фосфолипиды	Обезли- ренный сухой остаток	Общий азот	Гли- коген
На 3-й день после облуче- ния 200 p	+	-	-	0	0	0
После пенток- сила	-	+	+	0	0	+

Условные знаки: + - увеличение
- /минус/ - уменьшение
0 - без изменений.

Предварительное стимулирование организма пентоксилом, проведенное перед облучением, смягчает влияние последнего на химический состав костного мозга /и приближает его показатели к нормальному уровню/.

Сказанное подкрепляет идею о целесообразности использования предварительного введения пентоксила в практике лучевой терапии в целях предупреждения тех осложнений, которые при этом виде терапии наступают со стороны костномозгового кроветворения.

4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом

Одновременно с изучением химического состава костного мозга при воздействии на кроликов пентоксилем и облучением на фоне предварительного введения пентоксила мы исследовали картину периферической крови. Установлено, что пентоксил оказывает стимулирующее влияние на лейкопоэз /Н.В.Лазарев и Г.И.Фелистович, 1954/.

В опытах Г.И.Фелистович пентоксил вызывал увеличение числа лейкоцитов у здоровых кроликов и быстрое восстановление нормальной картины белой крови - при тяжелой бензолной анемии. Это не могло быть объяснено только одним перераспределением лейкоцитов.

Положительное влияние пентоксила на картину белой крови было подтверждено клиническими наблюдениями при лечении различных алейкий. На конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных /Ростов-на-Дону, 1961/ в ряде докладов представлены данные, указывающие на стимулирующее влияние пентоксила на лейкопоэз при облучении /Е.А.Дилковенко, Г.И.Фелистович и Р.С.Карлинская и др./ . Однако, это влияние не всегда возвращает картину белой крови к норме. Речь идет при этом о применении пентоксила после облучения для лечения уже возникшей лейкопении.

В цитированных работах нет указаний на применение пентоксила до облучения с целью предупреждения возникновения лучевой лейкопении. До сих пор мы касались вопроса о влиянии пентоксила на лейкопоэз, но представляет интерес и вопрос о влиянии этого препарата на эритропоэз.

Г.И.Фелистович /1954/ в условиях опытов на бензолно-отравленных кроликах не могла обнаружить влияния пентоксила на эритропоэз. Однако, в опытах на крысах с фенил-гидразиновой анемией этот же автор обнаружил интенсивное влияние пентоксила на восстановление картины красной крови.

Позднее Н.В.Лазарев /1961/ и другие признавали, что пентоксил стимулирует не только лейкопоэз, но и эритропоэз.

В частности было показано, что пентоксил у людей и животных со свинцовой анемией вызывает улучшение состава красной крови /А.Т.Алданазарова, М.И.Стичинская, Ш.С.Сабденова, 1961/. Морфологический состав периферической крови мы исследовали до введения пентоксила, после окончания стимуляции пентоксилом /перед облучением/ и на 3-и сутки после облучения, проведенного на фоне действия пентоксила.

Ниже приводятся результаты этих исследований /табл.22,23,24/.

Пятидневная стимуляция гемопоэза пентоксилом сказалась на морфологическом составе белой крови, не оказав влияния на красную кровь.

Если сравнить средние цифры показателей морфологического состава периферической крови кроликов до стимуляции гемопоэза пентоксилом и после нее, то можно видеть следующее. Показатели красной крови почти не отличаются друг от друга, различия их не существенны: гемоглобин до стимуляции - 13,4 г%, после нее - 13,4 г%; количество эритроцитов соответственно - 4180000 и 4200000; цветной показатель в обоих случаях - 0,9; процент ретикулоцитов - 5,3% и 5,5%.

Отчетливо выступают изменения под влиянием пентоксила в

Таблица 22

Морфология крови кроликов до введения пентоксила

№ кролика	Нв г%	Эритроциты : тыс.	Цвет. показатель : тель	Ретикулы : %	Лейкоциты : мм ³	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	13,6	4150	1,0	5,0	8250	0,5	1,0	0	3	28,5	65,0	2
2	13,8	4200	0,9	4,9	8600	2,0	0	0	2	40,0	54,0	2
3	14,0	4320	0,9	6,7	7100	1,0	1,0	0	2	36,0	58,0	2
4	13,3	4180	0,9	6,2	7000	1,0	0,5	0	2	46,0	49,5	1
5	13,1	4090	0,9	5,1	6900	1,0	1,0	0	2	25,0	69,0	2
6	13,6	4200	0,9	4,8	8300	2,0	1,0	0	1	35,0	59,0	2
7	14,0	4330	0,9	6,1	7850	0,5	1,0	0	2	24,0	79,5	2
8	12,8	3970	0,9	4,5	7240	0,5	1,0	0	4	27,5	66,0	1
9	13,3	4250	0,9	5,4	6920	1,0	1,0	0	1	31,0	64,0	2
10	13,0	4080	0,9	4,0	7450	0,5	0	0	3	25,5	70,0	1
M	13,4	4180	0,9	5,3	7560	1,0	0,7	0	2,2	31,8	63,0	1,7
±m	0,14	34,6	0,007	0,2	230	0,1	0,1	-	0,2	2,4	2,8	0,17

Таблица 23

Морфология крови кроликов после введения пентоксила /перед облучением/

№ кролика	Нв г%	Эритроциты : тыс.	Цвет. показатель : тель	Ретикулы : %	Лейкоциты : мм ³	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	13,6	4160	1,0	5,6	12100	0	0	3	14	50	21	2
2	13,8	4200	0,9	5,3	14000	5	1	2	12	61	18	1
3	14,0	4330	0,9	6,4	15200	4	2	3	14	51	25	1
4	13,3	4170	0,9	6,8	15800	4	0	2	10	61	20	3
5	13,1	4080	0,9	5,3	12000	5	0	3	9	59	23	1
6	13,8	4320	0,9	5,2	16100	4	0	0	8	48	38	2
7	14,0	4350	0,9	6,0	15200	2	0	4	10	54	29	1
8	12,8	3990	0,9	5,0	14800	4	1	0	8	60	25	2
9	13,1	4260	0,9	5,0	12900	2	0	3	9	60	24	2
10	13,0	4090	0,9	4,8	14100	2	0	0	7	59	31	1
M	13,4	4200	0,9	5,5	14200	3,2	0,4	2	10	57	25	1,6
±m	0,1	44	0,07	0,2	500	0,5	0,2	0,5	0,7	1,6	1,7	0,2
P%	недост- говер- на	недост- говер- на	недост- говер- на	недост- говер- на	недост- говер- на	высо- кая	недост- говер- на	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	недост- говер- на

Таблица 24

Морфология крови кроликов на 3-и сутки после
облучения на фоне стимуляции гемопоэза пенток-
силом

№ кролика	Нв г%	Эритроциты: тыс.	Цвет. показатель	Ретикулы: %	Лейкоциты: 1 мм ³	Э	Б	Ю	П	С	Л	М
1	13,0	3900	1,0	8,3	10000	1	1	1	7	45	42	3
2	13,3	4020	1,0	6,8	11100	2	0	1	8	55	32	2
3	13,6	4100	1,0	8,0	8500	2	0	1	6	40	49	2
4	13,0	3910	1,0	9,0	8000	1	1	0	4	49	44	1
5	12,8	3820	1,0	9,2	7100	2	1	1	4	40	50	2
6	13,0	3900	1,0	7,4	8850	2	0	2	6	42	47	1
7	13,1	3950	1,0	9,9	8100	1	1	2	7	50	37	2
8	12,0	3610	1,0	7,3	9000	3	1	2	6	53	35	0
9	12,8	3810	1,0	6,6	7000	1	1	1	5	58	32	2
10	12,5	3770	1,0	9,8	8000	4	1	1	5	48	39	2
M	12,9	3880	1,0	8,2	8560	1,9	0,7	1,2	5,8	48	41	1,7
±m	0,13	42	0	0,42	391	0,3	0,1	0,2	0,43	2,0	2,3	0,2
P%	удовлетворительная	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	удовлетворительная	удовлетворительная	недостаточная	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	недостаточная

большинстве показателей белой крови: общее количество лейкоцитов увеличилось - до стимуляции 7560, а после нее 14200; процент эозинофилов соответственно - 1,0 и 3,2; после стимуляции появились юные, которых до стимуляции не было; процент палочковидных увеличился с 2,2 до 10; процент сегментированных увеличился с 31,8 до 57, а процент лимфоцитов уменьшился с 63 до 25.

При таком состоянии крови кролики были подвергнуты тотальному рентгеновскому облучению в дозе 200 р. и на третьи сутки после облучения вновь была исследована кровь.

Сравнивая средние цифры показателей морфологического состава периферической крови интактных кроликов /до введения пентоксила и облучения/ с такими же показателями крови кроликов на 3-и сутки после облучения, проведенного на фоне стимуляции гемопоэза пентоксилом, мы видим следующее.

В этом случае оказалась заинтересована и красная кровь: снижены гемоглобин, который до введения пентоксила был равен 13,4г% а на 3-и сутки после облучения на фоне предварительной стимуляции гемопоэза пентоксилом - 12,9 г%, эритроциты соответственно - 4180000 и 3880000; цветной показатель возрос с 0,9 до 1,0; увеличился процент ретикулоцитов - с 5,3 до 8,2. Как мы видели выше, красная кровь таких изменений после введения пентоксила не давала. Очевидно, они связаны с влиянием облучения.

Белая кровь, если сравнивать ее морфологический состав с кровью интактных кроликов, на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила дала увеличение общего количества лейкоцитов с 7560 до 8560, процента эозинофилов с 1,0 до 1,9, наличие юных, которых у интактных кроликов не было, увеличение процента палочковидных с 2,2 до 5,8 и сегментированных с 31,8 до 48,0, а также уменьшение процента лимфоцитов с 63,0 у интактных кроликов до 41,0 на 3-и сутки после облучения на фоне пентоксила.

Здесь уместно напомнить данные об изменениях картины периферической крови на 3-и сутки после облучения, проведенного без предварительного введения пентоксила. Они выразились в следующем: гемоглобин в среднем снизился до 9,7 г%, число эритроцитов - до 3235000, ретикулоциты повысились до 10,5%, общее количество лейкоцитов понизилось до 4493, процент сегментированных повысился до 63,9, а лимфоцитов понизился до 24,5.

Имея в виду эти данные, можно видеть в изменениях белой крови под влиянием облучения на фоне пентоксила действие рентгеновского облучения, которое, как показано выше, снижает общее количество лейкоцитов, повышает процент сегментированных и т.д.

Однако, в данном случае предварительная стимуляция пентоксилом внесла изменения в действие облучения, главным образом, в количественном отношении. Так, общее количество лейкоцитов после стимуляции пентоксилом было равно 14200, а вслед за тем на 3-и сутки после облучения снизилось до 8560, что все же оказалось выше количества лейкоцитов у интактных кроликов.

Сопоставляя приведенные данные о влиянии пентоксила и облучения на фоне пентоксила на картину крови с данными о химическом составе костного мозга при тех же способах воздействия, можно отметить следующее. Красная кровь под влиянием пентоксила в наших опытах не изменилась. В химическом составе костного мозга обращает внимание отсутствие изменений в содержании холестерина. В белой крови под влиянием пентоксила наступал лейкоцитоз и гранулоцитоз.

В химическом составе костного мозга в этих же условиях наблюдалось увеличение общих липидов и, особенно, фосфолипидов, а также и гликогена.

При облучении на фоне пентоксила в красной крови наступали, как и при облучении без пентоксила, некоторые изменения /уменьшение гемоглобина, числа эритроцитов и увеличение ретикулоцитов/. Поскольку пентоксил сам по себе не вызывал в наших опытах изменений в красной крови, их надо отнести за счет облучения. Одновременно в химическом составе костного мозга отмечено увеличе-

ние содержания холестерина, которого пентоксил сам по себе не вызывал.

На белую кровь облучение на фоне пентоксила оказало более сложное влияние. Предварительное стимулирование пентоксила повышало число лейкоцитов и в том числе гранулоцитов. А последующее действие облучения снижало уровень этих показателей, который, однако, не опускался ниже нормы. Менее сильным было влияние облучения на фоне пентоксила и на химический состав костного мозга.

Общие липиды снизились. Фосфор фосфолипидов несколько снизился, но оставался выше нормы. Общий азот повысился. Гликоген снизился, но оставался выше нормы. В общем можно сказать, что предварительное введение пентоксила изменило действие облучения на химический состав костного мозга. Таким образом, между изменениями картины периферической белой крови и химического состава костного мозга обнаруживаются известные взаимосвязи, которые отражают стимулирующее влияние пентоксила на лейкопоэз. Предварительное введение пентоксила перед облучением умеряет угнетающее влияние последнего на лейкопоэз, защищает костный мозг от действия облучения. Здесь уместно отметить, что в опытах Е.Н. Морозовой пентоксил, введенный кроликам с эмбихиновой лейкопенией, не оказал существенного влияния ни на картину красной крови, ни на содержание холестерина в костном мозгу. Но этот стимулятор оказал свое влияние на миелопоэз: число лейкоцитов и гранулоцитов в крови и содержание липидов и фосфолипидов в костном мозгу повысилось до уровня нормы. В этом, очевидно, также проявилось защитное действие пентоксила.

Итак, устанавливаются взаимосвязи между картиной периферической крови и химическим составом костного мозга при действии пентоксила самого по себе и при действии облучения на фоне пентоксила.

В изменениях красной крови и химического состава костного мозга интактных кроликов действия пентоксила установить не удается. Пентоксил не изменил ни картины красной крови, ни содержания холестерина в костном мозгу. Будучи введенным перед облучением, несколько умерил влияние последнего на эритропоез и соответствующие изменения химического состава костного мозга /содержание холестерина после облучения на фоне пентоксила было более высоким, чем после применения пентоксила без облучения/.

Подводя итоги всех данных, приведенных в настоящей главе, можно сказать следующее. Пентоксил повысил содержание в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов и не повлиял на содержание холестерина. Соответственно этому содержание воды уменьшилось, общий сухой остаток увеличился, обезжиренный сухой остаток остался без изменения. Содержание гликогена под влиянием пентоксила возросло. В периферической крови под влиянием пентоксила отмечены изменения в составе белой крови: значительно увеличилось общее число лейкоцитов, сегментированных и молодых форм нейтрофилов. На красную кровь /гемоглобин, число эритроцитов и ретикулоцитов/ пентоксил не оказал влияния.

Облучение, проведенное на фоне предварительного введения пентоксила, понизило содержание в костном мозгу общих липидов, повысило содержание фосфолипидов и несколько повысило содержание холестерина. Содержание воды несколько возросло, общий су-

хой остаток несколько уменьшился, обезжиренный сухой остаток возрос. Увеличилось содержание гликогена. В периферической крови под влиянием облучения на фоне пентоксила наступили изменения как в белой, так и в красной крови.

Общее число лейкоцитов, сегментированных и молодых форм снизилось, но оставалось выше нормы. Гемоглобин и число эритроцитов снизились, а число ретикулоцитов увеличилось, хотя и в меньшей степени, чем под влиянием одного облучения.

Предварительное введение пентоксила оказало умеряющее, смягчающее влияние на действие облучения как на химический состав костного мозга, так и на морфологический состав периферической крови.

Таким образом, подтверждается возможность практического применения предварительной стимуляции пентоксидом при лучевой терапии для предупреждения нарушений гемопоэза.

Не ясным остается вопрос о механизме влияния пентоксила на химический состав костного мозга, в частности, на содержание в нем липидов. Прямых указаний по этому вопросу в литературе нет, но некоторые соображения, косвенно отвечающие на него, по-видимому, следует иметь в виду.

Так, в работах Р.И.Лифшиц и его сотрудников /1969/ приводится ряд данных о влиянии пиримидиновых аналогов на разные стороны обмена. В опытах Ф.Х.Камилова и Г.П.Бѣименко /1969/ введение 4-метилуроцила крысам, находящимся в условиях частичного голодания, вызывал некоторые изменения липидного обмена. В частности, общие липиды в сыворотке крови, значительно превышавшие норму на 4-й день голодания и падавшие ниже нормы на 8-й день,

под влиянием 4-метилуроцила почти достигали нормы как в первый, так и во второй срок.

Имея в виду, что в наших опытах изменения содержания липидов в костном мозгу связаны с изменениями в картине крови, можно думать, что пентоксил влияет как на процессы костномозгового гемопоэза, так и лежащие в его основе изменения химического состава костного мозга.

Г л а в а 4

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ КОМПОНЕНТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПРИВИВКЕ КРОЛИ- КАМ КАРЦИНОМЫ БРАУНА-ПИРС

Изучая влияние ионизирующей радиации на химический состав костного мозга, мы не могли оставить без внимания тот факт, что в клинической практике облучение применяется в терапии злокачественных новообразований. В связи с этим мы пришли к решению включить в наши опыты изучение химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови при экспериментальном раке.

Одним из подходящих методов для таких опытов на кроликах является перевивка штамма карциномы Брауна-Пирс (*Brown a Pearce, 1923*).

В литературе имеются указания, что при карциноме Брауна-Пирс обнаружены со стороны периферической крови гипохромная анемия и нейтрофильный лейкоцитоз (Лаш и Лустиг, 1936; М.Д. Подильчак, 1959). Лишь в одной работе упоминается об использовании карциномы Брауна-Пирс при изучении метаболизма костного мозга кроликов (*Orr a Stickland, 1938*). Авторы изучали процессы дыхания, аэробного и анаэробного гликолиза ткани костного мозга кроликов, на которых действовали различными способами: инъекциями нуклеиновой кислоты, сапонина, бензола, атмо-

сферой СО и прививкой карциномы Брауна-Пирс. Они нашли, что в течение фазы активного роста у кроликов, несущих карциному Брауна-Пирс, метаболизм костного мозга возрастает.

Указаний на исследования содержания в костном мозгу кроликов при карциноме Брауна-Пирс общих липидов, фосфолипидов, холестерина, воды, общего сухого и обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена мы в литературе не нашли.

В наших опытах с карциномой Брауна-Пирс перевивка штамма производилась интратестикулярно. С этой целью на 21-й день после пассирования штамма карциномы кролик забивался введением в ушную вену, с помощью шприца, воздуха. После этого бралась ткань свежих метастазов опухолевой ткани, расположенной в области сальника и брыжейки, и готовилась суспензия на стерильном физиологическом растворе поваренной соли, в отношении 1:3. Суспензия опухолевой ткани вводилась из расчета 1 мл на 1 кг веса подопытного животного. Первичный очаг при внутритестикулярной прививке формировался через 3-6 дней в виде плотной бугристой опухоли, которая быстро увеличивалась. К 15-16-му дню через брюшную стенку отчетливо прощупывались метастазы во внутренних органах. На вскрытии, кроме первичного очага опухоли, обнаруживались множественные метастазы. В брюшной полости обнаруживался экссудат бледнорозового цвета.

Исследования морфологического состава периферической крови кроликов проводилось до перевивки штамма карциномы и при наличии метастазов, после чего кролик забивался и производилось определение содержания в костном мозгу перечисленных выше химических его компонентов.

Ниже приведены результаты наших исследований.

I. Содержание общих липидов, фосфолипидов и холестерина в костном мозгу кроликов с карциномой Брауна-Пирс

Костный мозг кроликов, которым была перевита карцинома Брауна-Пирс, при появлении у животных метастазов опухоли исследовался на содержание общих липидов, фосфора фосфолипидов и холестерина (табл.25).

Таблица 25

Общие липиды, фосфолипиды и холестерин при карциноме Брауна-Пирс

№ кро- лика	:Общие липи- :ды %	:Фосфолипи- :ды мг%	:Холестерин : мг%
1	16,6	337,5	284,0
2	28,1	387,5	241,0
3	17,5	310,0	125,6
4	20,5	340,0	200,0
5	28,0	467,5	300,0
6	14,2	405,0	150,0
7	12,4	427,5	146,0
8	8,1	350,0	130,0
9	32,9	350,0	140,0
10	8,1	380,0	161,0
11	29,0	362,5	207,0
12	28,0	380,0	284,0
13	15,1	345,0	204,0
14	28,1	365,0	280,0
15	36,7	370,0	159,0
M	28,2	372,5	200,0
$\pm m$	2,85	9,45	17,6
P%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%

Если сравнить средние данные, полученные у кроликов с карциномой Брауна-Пирс, со средними данными, полученными нами у здоровых кроликов, то можно видеть, что у кроликов с метастазами опухоли имелось уменьшение общих липидов и увеличение фосфолипидов и холестерина.

Так, у здоровых кроликов мы нашли содержание общих липидов в костном мозгу, равное 46,2%, а у кроликов с карциномой Брауна-Пирс - 28,2%.

Соответственно содержание фосфолипидов равно у здоровых кроликов - 271,25 мг%, а у кроликов с метастазами опухоли - 372,5 мг%.

Если у здоровых кроликов содержание холестерина в костном мозгу было равно 113,5 мг%, то у кроликов с метастазами опухоли холестерин увеличился до 200 мг%.

2. Содержание общего азота, гликогена, воды, общего и обезжиренного сухого остатка в костном мозгу кроликов с карциномой Брауна-Пирс

Если сравнить средние данные, приведенные ниже, с данными, которые мы получили у здоровых кроликов, то можно видеть, что при карциноме Брауна-Пирс в костном мозгу увеличивается содержание общего азота, гликогена, воды; уменьшается общий и увеличивается обезжиренный сухой остаток.

Если у здоровых кроликов содержание общего азота было равно 1,57%, то у кроликов с карциномой Брауна-Пирс общий азот возрастал до 1,93%.

Таблица 26

Общий азот, гликоген, вода, общий сухой и обезжиренный остаток при карциноме Брауна-Пирс

№ кро- лика	Общий азот %	Гликоген мг%	Вода %	Общий су- хой оста- ток %	Обезжиренный сухой оста- ток %
1	2,0	72,6	70,0	30,0	13,4
2	2,2	77,8	58,0	42,0	13,9
3	1,98	78,0	70,0	30,0	12,5
4	1,98	78,0	66,5	33,5	13,0
5	1,68	74,4	61,0	39,0	11,0
6	1,74	72,4	74,0	26,0	11,8
7	1,92	75,0	75,0	25,0	12,6
8	1,95	78,2	80,0	20,0	11,9
9	1,82	79,0	55,0	45,0	12,1
10	2,58	74,0	75,0	25,0	11,9
11	1,72	79,2	60,0	40,0	11,0
12	2,02	80,5	59,0	41,0	13,0
13	2,31	72,0	70,0	30,0	14,9
14	2,0	78,0	59,0	41,0	12,9
15	1,69	79,4	51,0	49,0	12,3
M	1,93	76,5	65,6	34,4	12,9
$\pm m$	0,05	0,8	2,72	2,72	0,35
R%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	высокая

Гликоген в костном мозгу здоровых кроликов содержался в количестве 67,2 мг%, а у кроликов с карциномой Брауна-Пирс - 76,5 мг%.

Вода в костном мозгу здоровых кроликов составляла 42,8%, а у кроликов с карциномой Брауна-Пирс - 65,6%.

Общий сухой остаток у здоровых кроликов - 57,2%, а у кроликов с карциномой - 34,4%. Обезжиренный сухой остаток соответственно - 10,9% и 12,9%.

Сопоставим изменения исследованных химических компонентов костного мозга при наличии метастазов карциномы Брауна-Пирс с изменениями таких же компонентов на 3-й день после облучения и под влиянием пентоксила.

Содержание воды в костном мозгу при карциноме Брауна-Пирс по сравнению с нормой увеличилось; после облучения, как уже указывалось ранее, тоже имело место увеличение воды, в то время как под влиянием стимуляции пентоксилом содержание воды в костном мозгу уменьшалось.

Общий сухой остаток при карциноме Брауна-Пирс уменьшался; то же наблюдалось и после облучения, а под влиянием стимуляции пентоксилом общий сухой остаток увеличивался.

Обезжиренный сухой остаток при карциноме Брауна-Пирс несколько увеличивался; после облучения и под влиянием пентоксила этот показатель оставался без изменений.

Общие липиды в костном мозгу при карциноме Брауна-Пирс уменьшались; после облучения их содержание то же уменьшалось, а под влиянием пентоксила содержание общих липидов увеличивалось.

Фосфолипиды при карциноме Брауна-Пирс увеличивались; после облучения уменьшились, а при действии пентоксилом также увеличивались.

Холестерин в костном мозгу при карциноме Брауна-Пирс уве-

личивался; то же имело место после облучения; а при действии пентоксила содержание холестерина оставалось без изменения.

Содержание общего азота при карциноме Брауна-Пирс увеличилось; после облучения и при действии пентоксила не изменилось.

Содержание гликогена также увеличилось при карциноме Брауна-Пирс, оставаясь без изменения после облучения и увеличиваясь при действии пентоксила.

Эти соотношения можно представить схематически следующими образом:

	Вода	Общий сухой остаток	Обезжиренный сухой остаток	Общие липиды	Фосфолипиды	Холестерин	Общий азот	Гликоген
Карцинома	+	-	+	-	+	+	+	+
Облучение	+	-	0	-	-	+	0	0
Пентоксил	-	+	0	+	+	0	+	+

Знак - (минус) обозначает уменьшение,
+ увеличение, 0 - без изменений.

3. Взаимосвязь между отдельными химическими компонентами

Из приведенных данных видно, что при карциноме Брауна-Пирс сохраняется взаимосвязь между содержанием в костном мозгу воды и общих липидов. Она так же, как это видели (*Dietz*, 1949; Е.Н.Морозова, 1965 и др.) при другого рода воздействиях на организм, носит обратный характер. При карциноме Брауна-Пирс содержание в костном мозгу кроликов воды увеличивается, а содержание

общих липидов уменьшается. Увеличение воды и уменьшение общих липидов мы наблюдали и в опытах с облучением. В опытах же с пентоксилем имело место уменьшение воды и увеличение общих липидов. Таким образом, направление, в котором изменяются соотношения воды и общих липидов, не одинаково при разных способах воздействия на организм.

Еще больше выступают эти различия, если мы обратимся к соотношению других компонентов. Так, общие липиды при карциноме Брауна-Пирс уменьшаются, а фосфолипиды увеличиваются. При облучении тот и другой компонент уменьшались, а при действии пентоксила оба компонента увеличивались. Эти изменения при облучении и пентоксиле давали основание говорить, что между общими липидами и фосфолипидами костного мозга существует прямая связь. Но при карциноме Брауна-Пирс, если и можно говорить о наличии взаимосвязи между общими липидами и фосфолипидами, то лишь о такой, которая носит обратный характер.

Таким образом, карцинома Брауна-Пирс, по-видимому, вносит изменения в соотношения содержания в костном мозгу кроликов общих липидов и фосфолипидов, по сравнению с теми, какие имелись при облучении и действии пентоксила.

Соотношения обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена при карциноме Брауна-Пирс носили иной характер: все три показателя в этих опытах оказались повышенными. При облучении все эти показатели изменялись в одном направлении, но были не увеличенными, а уменьшенными. При пентоксиле же обезжиренный сухой остаток и общий азот оставались без изменения, а гликоген увеличивался. Здесь, таким образом, особенно высту-

пают различия во влиянии на взаимосвязь химических компонентов костного мозга различных воздействий на организм (карцинома Брауна-Пирс, облучение, пентоксил).

4. Взаимосвязь между химическими изменениями в костном мозгу и гемопоэзом

Морфологическая картина крови изучалась нами у подопытных животных до перевивки или карциномы Брауна-Пирс и после нее, когда определялось наличие метастазов опухоли (табл. 27).

Таблица 27

Морфология периферической крови кроликов до перевивки карциномы Брауна-Пирс

№ кро- лика	Нв г%	Эритроциты в тыс.	Цветной показатель	Лейкоциты
1	13,0	4300	0,9	5800
2	12,0	4010	0,9	8000
3	12,5	4170	0,9	5600
4	12,1	4500	0,8	8500
5	11,8	4105	0,8	7500
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	13,8	4250	0,9	9100
9	13,0	4230	0,9	7400
10	12,6	4160	0,9	7200
11	13,4	4230	0,9	8600
12	13,1	4000	0,9	8000
13	12,4	4210	0,9	7000
14	12,8	4070	0,9	5400
15	—	—	—	—
M	12,7	4180	0,88	7350
± m	0,17	38	0,11	369,5

Если сравнить средние данные, полученные в этой серии опытов со средними данными, полученными нами при исследовании морфологического состава периферической крови у здоровых кроликов, то можно видеть, что они достаточно близки между собой: гемоглобин 12,7 г% и 12,1%, количество эритроцитов - 4180000 и 4205000, цветной показатель - 0,88 и 0,82 и количество лейкоцитов - 7350 и 7860.

После перевивки карциномы, при наличии метастазов, в крови наступали отчетливые сдвиги (табл.28).

Таблица 28

Морфология периферической крови кроликов после перевивки карциномы Брауна-Пирс, при наличии метастазов (в день забоя животных)

№ кролика	Нв г%	Эритроциты : в тыс.	Цветной : показатель	Лейкоциты
1	9,4	2920	0,9	13800
2	8,2	2520	1,0	15100
3	10,0	2750	1,0	14200
4	10,6	3550	0,9	14500
5	8,0	2450	1,0	14500
6	7,6	2350	1,0	15750
7	7,2	2200	1,0	15000
8	10,4	2500	1,0	14500
9	10,8	3100	1,0	10100
10	8,6	2810	0,9	12000
11	10,3	3000	1,0	12000
12	9,6	2930	1,0	10200
13	10,8	3340	0,9	9000
14	10,3	3100	1,0	8000
15	—	—	—	—
M	9,4	2820	0,9	12700
± m	0,3	108	0,01	760
P%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%	меньше 0,1%

Если сравнить средние данные, характеризующие морфологический состав периферической крови кроликов до прививки карциномы и после нее, при наличии метастазов опухоли, то отчетливо выступают изменения, наступившие при опухолевом процессе. Гемоглобин снизился с 12,7 г% до 9,4 г%. Количество эритроцитов уменьшилось с 4180000 до 2820000. Цветной показатель несколько возрос - с 0,88 до 0,9. Увеличилось количество лейкоцитов с 7350 до 12700.

Таким образом, при карциноме Брауна-Пирс у кроликов мы, как и другие авторы (Лаш и Люстиг, 1936; М.Д.Подильчак, 1959), наблюдали в периферической крови гипохромную анемию и лейкоцитоз.

Эти гематологические изменения сопровождались наступлением при карциноме Брауна-Пирс следующих изменений химического состава костного мозга: в липидном составе наступало уменьшение общих липидов, увеличение фосфолипидов и холестерина; другие компоненты изменялись так: увеличивается содержание воды, обезжиренного сухого остатка, общего азота, гликогена и уменьшается содержание общего сухого остатка.

Но эти соотношения устанавливаются при анализе средних цифр.

Интересно проследить, как они выглядят при рассмотрении данных, касающихся отдельно взятых подопытных животных.

Обращает внимание значительный разброс данных, что, по-видимому, зависит от выраженности индивидуальной реакции того или иного животного.

Наиболее значительное падение гемоглобина и количества эритроцитов было у двух кроликов (кролики 6 и 7). У этих же кроликов отмечался и более выраженный лейкоцитоз.

Однако, сдвиги в химическом составе костного мозга были более выражены у других кроликов. Так, наибольшее падение общих липидов отмечено у кроликов 8 и 10-го. Наибольшее увеличение фосфолипидов костного мозга наблюдалось у кроликов 5 и 7-го. А наибольшее увеличение холестерина у кроликов 1, 5 и 12-го. Наибольшее падение общего сухого остатка было у 8-го кролика, а наибольшее увеличение обезжиренного сухого остатка у 13-го, увеличение общего азота у 10-го, гликоген у 12-го, воды у 8-го кролика.

Из приведенных данных можно видеть, что при анализе результатов исследований, касающихся отдельно взятых подопытных животных, установить непосредственные связи между изменениями морфологического состава периферической крови и изменениями химического состава костного мозга кролика при карциноме Брауна-Пирс не удастся. Однако, при анализе средних цифр известные связи намечаются, как мы это отмечали уже ранее в отношении морфологического состава периферической крови и химического состава костного мозга при облучении и действии пентоксила.

Выше мы сопоставляли изменения химического состава костного мозга при карциноме Брауна-Пирс с такими же изменениями при облучении и действии пентоксила. Здесь уместно сопоставить изменения картины периферической крови при этих трех воздействиях.

Как мы говорили, при карциноме Брауна-Пирс мы видели сочетание гипохромной анемии с лейкоцитозом. При облучении была отмечена также анемия (правда, менее выраженная) в сочетании с лейкопенией. При действии пентоксила красная кровь оставалась без изменений, а со стороны белой крови наступал лейкоцитоз. Как мы видим, изменения картины крови при каждом виде воздействия имели свои особенности. Это было отмечено и в отношении изменений химического состава костного мозга.

Эти сопоставления картины крови и изменений химического состава костного мозга приводят к вопросу о возможности связи между изменениями в красной и белой крови и тех или иных химических компонентов костного мозга.

При карциноме Брауна-Пирс в наших опытах обращает внимание наличие анемии и увеличения содержания холестерина в костном мозгу. Явления анемии и увеличения холестерина в костном мозгу мы наблюдали и при облучении. При действии же пентоксила не было изменений в красной крови и в содержании холестерина. Этот факт указывает на возможность существования связи, хотя бы опосредованной, между анемией и увеличением холестерина в костном мозгу.

В литературе имеются указания на изменения содержания холестерина в костном мозгу животных при нарушениях эритропоэза. Увеличение содержания холестерина в костном мозгу собак, морских свинок и кроликов при токсической анемии отмечал *Esposito* (1925). *Jastrowitz* (1927) наблюдал уменьшение содержания холестерина в костном мозгу кроликов при постгеморрагической анемии.

Krause (1943) у котлов обнаружили увеличение холестерина. Е.Н.Морозова (1965) у кроликов после кровопускания установила увеличение холестерина в костном мозгу и крови. Отмечено увеличение в костном мозгу кроликов холестерина при постгеморрагической и фенилгидразиновой анемии (Э.Я.Шешина, 1968).

Однако, механизм взаимосвязи между нарушениями эритропоэза и изменениями содержания холестерина остается не ясным и требует дальнейших исследований.

В наших опытах с карциномой Брауна-Пирс, кроме того, обращает внимание наличие лейкоцитоза и увеличение содержания в костном мозгу фосфолипидов. При облучении мы имели дело с лейкопенией и падением содержания фосфолипидов. При действии пентоксила мы опять столкнулись с лейкоцитозом (при отсутствии изменений со стороны красной крови) и увеличением в костном мозгу фосфолипидов.

Е.Н.Морозова (1965) на основании своих опытов на кроликах говорит о связи содержания фосфолипидов в костном мозгу с состоянием миелопоэза: при угнетении костномозгового миелопоэза (с развитием лейкопении) содержание фосфолипидов, по данным автора, уменьшается, а при усилении костномозгового миелопоэза содержание их в костном мозгу увеличивается.

Видимо, между содержанием в костном мозгу фосфолипидов и интенсивностью миелопоэза имеется определенная зависимость.

Заслуживают внимания при карциноме Брауна-Пирс увеличение, наряду с общим азотом, гликогена. При лучевой лейкопении мы не обнаруживали изменений в содержании обоих этих компонентов

костного мозга. При действии пентоксила вместе с лейкоцитозом мы видели увеличение содержания гликогена и общего азота.

А.М.Генкин (1939) высказывал предположение, что гликоген сосредоточен в лейкоцитах. Согласно *Wagner* (1946, 1947) гликоген крови сосредоточен в гранулоцитах. Эти и другие работы дают основание предполагать, что увеличение содержания гликогена в костном мозгу связано с усилением миелопоэза.

Итак, при карциноме Брауна-Пирс возникают такие изменения в морфологическом составе крови и химическом составе костного мозга кроликов, которые отличаются от таких же изменений при облучении и действии пентоксила. Несомненна возможность преимущественного изменения тех или иных химических компонентов костного мозга в связи с изменениями состояний эритро- и миелопоэза.

Данные, полученные в отношении изменений картины крови и химического состава костного мозга при экспериментальном раке, должны иметь значение и для клинической практики при лучевой терапии злокачественных новообразований и применении в этих условиях стимуляторов кроветворения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении химического состава костного мозга обращает внимание, что среди его компонентов значительное в количественном отношении место занимают липиды. Однако роль липидов в костном мозгу оценивается различно.

Hilditsch и др. (1940), *Huggins* и др. (1940), *Krause* (1943), *Kazencheksky-Hall* (1945), *Bernhard* и *Kozzodi* (1947), *Nevlin* и *McCoy* (1948), *Evans* и *Oppenheimer* (1955) и др. относят липиды костного мозга к числу жировых депо организма.

Dietz (1946, 1949), Е.Н.Морозова (1965), *Gones* и др. (1965), А.М.Генкин, Я.Г.Ушанский, Э.Я.Шешина (1969) и др. считают, что липиды играют существенную роль в гемопоетической функции костномозговой ткани.

Наряду с липидами среди компонентов костного мозга в количественном отношении стоит вода, которая находится в обратном отношении с липидами: чем больше в костномозговой ткани воды, тем меньше липидов и наоборот (*Jastrowitz*, 1927; *Krause*, 1943; *Dietz*, 1949; Е.Н.Морозова, 1965; И.Ф.Сейц и И.С.Дуганова, 1967; Э.Я.Шешина, 1968). Высказывалась такая точка зрения, что соотношение липидов костного мозга, с одной стороны, и воды и обезжиренного сухого остатка, с другой, ука-

зывает на функциональную активность костного мозга: она тем выше, чем меньше липидов и больше воды и сухого остатка и наоборот (И.Ф.Сейц и И.С.Луганова, 1967). Сухой остаток свободный от липидов состоит в основном из белков и в небольшом количестве содержит гликоген, глюкозу, глюкатион, аскорбиновую и лимонную кислоты (Е.Н.Морозова, 1965).

Липиды, их фракции (фосфолипиды, холестерин), а также соотношения липидов и воды изучались как в норме, так и при различных воздействиях.

Ряд авторов (Jastrowitz, 1927; Krause, 1943; Dietz и Heinberg, 1953; Л.С.Ротфельд и др., 1953; Е.Н.Морозова, 1965; Э.Я.Шешина, 1968 и др.) изучали их в условиях экспериментальных анемий. При этом основное внимание уделялось соотношению химических компонентов костного мозга с изменениями в морфологическом составе красной крови. Между тем, известно, что, например, при острой кровопотере наступает не только анемия, но и лейкоцитоз.

Э.Я.Шешина (1970) в целях стимуляции эритропоэза вызывала в эксперименте: постгеморрагическую и фенилгидразиновую анемию, кобальтовую полицитемию и хроническую гипоксическую гипоксию. При всех этих воздействиях направление сдвигов в количественном содержании основных химических ингредиентов костного мозга было одинаковым.

В связи со сказанным представляют интерес данные об изменениях химического состава костного мозга при других воздействиях, направление этих изменений, соотношение их с состоянием не только эритропоэза, но и миелопоэза.

Мы изучали изменения липидного состава костного мозга, а также некоторых других его компонентов в условиях воздействия на организм кроликов ионизирующего облучения, пентоксила и при экспериментальном раке.

Исследованием изменений химического состава костного мозга под влиянием ионизирующего облучения занимался ряд авторов (*Dietz* и *Steinberg*, 1949; *Altmann*, 1951; *Gutwak-Mann*, 1951, 1952; Б.С.Касавина и Е.Б.Спектор, 1956; В.З.Горкин, 1956; Р.Е.Либензон, 1957, 1959; Р.Е.Либензон и И.А.Цевелева, 1959, 1964; И.Лесли, 1957; *Gajtha* и др., 1958; Е.А.Диковенко, 1958; З.С.Туровский, 1959; Г.А.Критский и сотр., 1959-1967; *Davis* и *Colled*, 1961; С.П.Гроздов, 1968).

Однако почти в половине исследований изучалось содержание в костном мозгу облученных животных нуклеиновых кислот. Ряд авторов исследовали белки и некоторые другие компоненты. Лишь единичные исследования посвящены липидам и их фракциям, а взаимосвязи липидов и воды изучали лишь *Dietz* и *Steinberg* (1949). Эти авторы нашли, что у облученных животных содержание в костном мозгу липидов увеличивается, а воды уменьшается. Но они подвергали кроликов действию высоких доз облучения (3000 р).

Мы применяли облучение в малой дозе 200 р, при которой у кроликов не было отмечено признаков лучевой болезни. На 3-и сутки после облучения в химическом составе костного мозга были обнаружены явные отклонения от нормы, которые выражались в увеличении содержания воды, уменьшении содержания общих липидов и фосфолипидов, увеличении холестерина. В периферической

крови на 3-и сутки после облучения мы обнаружили явления анемии и лейкопении. На 8-е сутки после облучения химический состав костного мозга и морфологический состав периферической крови не отличался существенно от нормы.

Эти факты — наличие сдвигов в химическом составе костного мозга и морфологическом составе периферической крови на 3-и сутки после облучения и нормализация их на 8-е сутки — указывают на взаимосвязи, существующие между процессами кроветворения и химическим составом костного мозга.

Учитывая сложность соотношения морфологических изменений в периферической крови и костного мозга, а также регуляторных механизмов гемопоэза, надо думать, что эти взаимосвязи носят не непосредственный, а опосредованный характер.

Надо иметь в виду также то обстоятельство, что на 3-й день после облучения изменения в морфологическом составе периферической крови могут быть обусловлены не сдвигом в собственно гемопоэтических процессах, а выбросом на периферию клеточных элементов из костномозговых депо.

Другое воздействие, которое мы применяли в наших опытах, это воздействие пентоксилом самим по себе и пентоксилом в сочетании с облучением дозой 200 р. Известно, что в медицинской практике пентоксил и другие стимуляторы кроветворения применяют в целях лечения лейкопении, осложняющей, как правило, ход лучевой терапии.

В литературе мы нашли только две работы, в которых изучалось изменение химического состава костного мозга под влиянием

пентоксила (Е.А.Диковенко, 1961; Е.Н.Морозова, 1961). Е.А.Диковенко изучала влияние пентоксила на нуклеопротеидный обмен кровеносных органов при ионизирующей радиации. Е.Н.Морозова применяла пентоксил при эмбижиновой лейкопении, сопровождающейся падением содержания в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов.

Мы при применении одного пентоксила (15 мг на 1 кг веса животного в течение 5 дней) нашли в костном мозгу уменьшение содержания воды, увеличение общих липидов и фосфора фосфолипидов. Холестерин и общий азот оставался без изменения. Гликоген, который при облучении не изменялся, под влиянием пентоксила увеличился. В белой крови после применения пентоксила наступал лейкоцитоз со сдвигом влево. Красная кровь оставалась без изменения.

Приведенные данные дают основание считать, что изменения в химическом составе костного мозга, которые мы обнаружили при действии на организм животных пентоксилом, связаны, главным образом, с миелопоэтическими процессами. Отсутствие изменений в красной крови и в содержании в костном мозгу холестерина указывают, по-видимому, на связь между эритропоэзом и холестерином в костном мозгу.

Применение пентоксила с последующим облучением вызвали такие изменения в химическом составе костного мозга и морфологическом составе периферической крови, которые указывали на смягчающий, защитный характер действия пентоксила по отношению к влиянию облучения.

Изменения химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови при облучении как бы наслаивались на соответствующие изменения, наступавшие под влиянием предварительно введенного пентоксила.

Эти данные говорят в пользу возможности использовать предварительное введение пентоксила для предупреждения наступления лейкопении в ходе лучевой терапии в клинических условиях, в частности у онкологических больных.

При изучении изменений химического состава костного мозга под влиянием облучения и пентоксила перед нами возник вопрос о характере этих изменений при экспериментальном раке.

В литературе мы не нашли работ, которые были бы специально посвящены исследованию химического состава костного мозга при экспериментальном раке. Лишь в работе *Orr* и *Stickland* (1938), которые изучали дыхание и гликолиз костного мозга кроликов, применялись в ряде других воздействий также и перевивки карциномы Брауна-Пирс.

В наших исследованиях при наличии метастазов перевитой карциномы Брауна-Пирс были обнаружены следующие отклонения в химическом составе костного мозга кроликов: содержание воды увеличилось, общий липидов уменьшилось, фосфора фосфолипидов, холестерина, общего азота и гликогена увеличилось. В периферической крови при метастазах карциномы Брауна-Пирс наступали анемии и лейкоцитоз.

Сравнительные данные по химическому составу костного мозга при исследованных нами экспериментальных воздействиях представлены в таблице 29.

Таблица 29

Сравнительные данные по химическому составу костного мозга при исследованных экспериментальных воздействиях (в расчете на "сырой" вес)

Серия	Вода %	Общий сухой остаток %	Обезжи- ренный сухой остаток %	Общие липиды %	Фосфор фосфо- липид- доз мг%	Холес- терин мг%	Общий азот %	Глико- ген мг%	Картина пери- ферической крови
Контрольная (здоровые кро- лики)	42,8 ±1,02	57,2 ±0,95	10,9 ±0,44	46,2 ±1,01	10,85 ±0,93	113,5 ±1,61	1,57 ±0,06	67,2 ±0,83	нормальная
На 3-и сутки после облучения	64,0 ±3,76	36,0 ±3,76	11,37 ±0,88	24,6 ±3,8	4,3 ±0,5	167,2 ±14,25	1,58 ±1,2	67,2 ±1,0	анемия и лей- копения
На 8-е сутки после облучения	44,7 ±1,04	55,3 ±1,04	10,3 ±0,33	45,0 ±0,71	11,7 ±0,92	112,6 ±1,71	1,50 ±0,03	66,1 ±0,84	нормальная
После пентов- сила	38,0 ±0,71	62,0 ±0,71	10,7 ±0,26	51,8 ±0,63	24,6 ±0,63	115,0 ±2,13	1,61 ±0,01	78,7 ±0,25	лейкоцитоз (красная кровь нормальная)
Пентоксил + облучение	45,2 ±0,86	54,8 ±0,86	12,3 ±0,46	42,6 ±0,51	19,2 ±0,73	130,9 ±8,91	1,8 ±0,03	75,0 ±0,9	незначительные отклонения от нормы в сторону анемии и лейко- цитоза
Карцинома Брауна-Пирс	65,6 ±2,72	34,4 ±2,72	12,9 ±0,35	28,2 ±2,85	14,9 ±0,37	200,0 ±17,6	1,93 ±0,05	76,5 ±0,85	анемия и лейко- цитоз

В таблице 30 представлены изменения исследованных химических компонентов костного мозга в процентах от нормы.

Таблица 30

Изменение исследованных химических компонентов костного мозга в процентах от нормы

Серия	Вода	Общий сухой остаток	Обезжиренный сухой остаток	Общие липиды	Фосфор	Фосфолипиды	Холестерин	Общий азот	Гликоген
На 3-и сутки после облучения	+49,5	-37,0	+4,3	-46,7	-60,3	+47,3	+0,6	0	
На 8-е сутки после облучения	+4,4	-3,3	-5,5	-2,5	+7,9	-0,7	-4,4	-1,6	
После пентоксила	-11,2	+8,3	-1,8	+12,1	+126,7	+1,3	+2,5	+17,1	
Пентоксил + облучение	+5,6	-4,1	+12,8	-6,9	+76,9	+15,3	+14,6	+11,5	
Карцинома Брауна-Пирс	+53,2	-39,8	+18,3	-38,9	+37,3	+76,2	+22,9	+13,8	

В этой таблице можно видеть, что направление и степень изменений исследованных компонентов были неодинаковы в условиях различных воздействий на организм экспериментальных животных.

Так, содержание воды на 3-и сутки после облучения увеличилось на 49,5%, после пентоксила уменьшилось на 11,2%, а при карциноме Брауна-Пирс увеличилось на 53,2%. Общий сухой остаток

на 3-и сутки после облучения уменьшился на 37,0%, после пентоксила увеличился на 8,3%, а при карциноме Брауна-Пирс уменьшился на 39,8%.

Обезжиренный сухой остаток на 3-и сутки после облучения и при действии пентоксила существенно не изменился, но увеличился на 12,8% при комбинированном действии пентоксила и облучения, и на 18,3% при карциноме Брауна-Пирс.

Общие липиды уменьшились на 3-и сутки после облучения на 46,7%, после пентоксила увеличились на 12,1%, а при карциноме Брауна-Пирс уменьшились на 38,9%.

Фосфор фосфолипидов на 3-и сутки после облучения уменьшился на 60,3%, возрос на 126,7%, после пентоксила, на 76,9% после комбинированного действия пентоксила и облучения и на 37,3% при карциноме Брауна-Пирс.

Холестерин на 3-и сутки после облучения возрос на 47,3%, после пентоксила его содержание по сравнению с нормой не изменилось и возросло на 15,3% после комбинированного действия пентоксила и облучением и на 76,2% при карциноме Брауна-Пирс.

Общий азот не изменился на 3-и сутки после облучения и после пентоксила, но увеличился на 14,6% после комбинированного действия пентоксилом и облучением и на 22,9% при карциноме Брауна-Пирс. Гликоген остался без изменений на 3-и сутки после облучения и возрос на 17,1% после пентоксила, на 11,5% после комбинированного действия пентоксилом и облучением и на 13,8% при карциноме Брауна-Пирс.

Обращает внимание, что фосфолипиды ведут себя при облуче-

нии и карциноме Брауна-Пирс неодинаково (при облучении уменьшаются, а при карциноме увеличиваются), а холестерин изменяется при этих воздействиях однозначно (увеличивается).

В предыдущих главах мы уже указывали, что изменения содержания в костном мозгу этих липидных фракций, по-видимому, связаны с ходом костномозгового гемопоэза: изменения фосфолипидов с миелопоэзом, холестерина с эритропоэзом. Ниже мы еще раз вернемся к этим вопросам.

Различие в направлении и степени изменений при разных воздействиях сказывалось и на соотношении некоторых компонентов между собой.

Так, соотношение воды и общих липидов на 3-и сутки после облучения изменялось в довольно значительной степени (увеличение воды на 49,5% и уменьшение общих липидов на 46,7%), а после пентоксила эти изменения были не так значительными и шли в обратном направлении (уменьшение воды на 11,2% и увеличение липидов на 12,1%).

При карциноме Брауна-Пирс вода возросла на 53,2%, а липиды уменьшились на 38,9%. При этом сохранялся обратный характер изменения воды и липидов: увеличение воды связано с уменьшением липидов и уменьшение воды с увеличением липидов.

При этом вода и общие липиды (а также общий сухой остаток) при облучении и карциноме Брауна-Пирс изменялись однозначно (вода при том и другом воздействии увеличивается, а общие липиды и общий сухой остаток уменьшаются).

При действии же пентоксила изменения воды и общих липидов (и общего сухого остатка) шли, по сравнению с изменениями при

облучении и карциноме Брауна-Пирс, в противоположных направлениях. Ранее мы указывали, что наши данные о влиянии пентоксила говорят против принятого в литературе мнения, что увеличение содержания в костном мозгу воды и уменьшение липидов указывает на повышение функциональной активности костного мозга. По-видимому, направление и степень изменения содержания в костном мозгу воды и общих липидов отражают особенности влияния факторов на организм. В частности пентоксил, стимулируя миелопоэз, в то же время уменьшает в костном мозгу содержание воды и увеличивает содержание общих липидов.

Различным было и влияние применявшихся нами воздействий на морфологический состав периферической крови. При облучении на 3-и сутки обнаружилось анемия и лейкопения, после пентоксила — лейкоцитоз и отсутствие изменений со стороны красной крови, при карциноме Брауна-Пирс — анемия и лейкоцитоз.

Эти особенности морфологического состава периферической крови надо полагать отражают особенности изменений гемопоэтических функций костного мозга, с которыми, по-видимому, связаны и особенности изменений в его химическом составе.

Таким образом, намечаются взаимосвязи между изменениями химического состава костного мозга и морфологического состава периферической крови. Эти связи, как уже говорилось, носят не непосредственный, а опосредованный характер, но они имеют существенное значение с точки зрения клинической практики.

В свое время М.И.Аринкин (1928) указывал на необходимость биохимического изучения пунктата костного мозга человека, так

как наличие и соотношение отдельных компонентов периферической крови, вероятно, зависят и от химического состава костного мозга.

Мы видим значение наших экспериментов в том, что они подтверждают вероятность такой зависимости. Они побуждают к исследованиям химического состава пунктатов костного мозга в клинических условиях, в частности, при лучевой терапии, при применении стимуляторов кроветворения и при онкологических заболеваниях.

Результаты таких исследований в сопоставлении с результатами исследований морфологического состава периферической крови могут дать основание для важных в практическом отношении суждений о состоянии костномозгового гемопоэза.

Наши исследования побуждают поставить вопрос о возможности преимущественного значения изменений тех или иных химических компонентов костного мозга для эритро- и миелопоэза.

Это, прежде всего, касается фосфолипидов и холестерина. В литературе указывается, что эритроциты содержат лецитина в среднем 350 мг% и холестерина 150 мг% (Б.И.Збарский и др., 1951). Холестерин, входя в состав гемолипостроминовых комплексов, является необходимым пластическим субстратом эритроцитов.

В отношении лейкоцитов мы находим у И.Ф.Сейц и И.С.Лугановой следующие данные: фосфолипиды содержатся в количестве 802 мг%, холестерин - 300 мг%.

В полиморфноядерных лейкоцитах экссудата кролика среди липидов, составляющих 8,7% сухого веса клеток, фосфолипиды зани-

мают 62%, а свободный холестерин 5%. Известно, что большое количество фосфолипидов содержится в цитоплазматических гранулах.

В костном мозгу фосфор фосфолипидов содержится: по Е.Н.Морозовой (1960) в количестве 27,26 мг%, по Э.Я.Шешиной (1968) - 13,6 мг%, по нашим данным - 10,85 мг%; холестерин соответственно - 101,57 мг%, 111,8 мг% и 113,5 мг%. Но все эти данные касаются нормы. Очевидно, что в условиях патологии отношения должны быть иными.

Е.Н.Морозова (1965) при угнетении миелопоза наблюдала падение в костном мозгу содержания фосфолипидов, а при восстановлении миелопоза возвращение их до нормального уровня. Мы при лучевой лейкопении видели падение содержания фосфолипидов на 60,3% против нормального уровня. При лейкоцитозе, наступившем под влиянием стимуляции миелопоза пентоксилем у intactных кроликов, наблюдалось возрастание фосфолипидов на 126,7%, а при лейкоцитозе, наступившем при карциноме Брауна-Пирс, мы видели возрастание фосфолипидов на 37,3%. И если при облучении и карциноме Брауна-Пирс мы имели отклонения и в белой и красной крови, то при действии пентоксила на intactных кроликов красная кровь не изменялась и значительное увеличение фосфолипидов в костном мозгу, совпадало с лейкоцитозом.

Таким образом, напрашивается мысль о связи падения фосфолипидов с лейкопенией и их увеличения с лейкоцитозом.

Авторы, работавшие с экспериментальными анемиями (Е.Н.Морозова, 1965; Э.Я.Шешина, 1968 и др.) отмечали в костном мозгу увеличение холестерина. Мы также при анемиях (лучевой и раковой)

наблюдали возрастание холестерина. Но опять-таки в этих случаях анемия сочеталась с изменениями со стороны белой крови. Эти последние шли в разных направлениях (лучевая лейкопения и раковой лейкоцитоз), а изменения содержания в костном мозгу холестерина в обоих случаях шли в одном направлении — увеличения.

Заслуживает внимания еще два факта. При менее выраженной лучевой анемии повышение содержания холестерина было меньшим (на 47,3%), чем при более выраженной раковой анемии, при которой холестерин возрос на 76,2%.

Далее заслуживает внимания и тот факт, что при действии пентоксила на интактных кроликов не было изменений со стороны красной крови и содержания холестерина в костном мозгу. Все это может говорить, по-видимому, о преимущественной связи содержания холестерина с эритропозом, который в условиях анемии стимулируется. Само собой, что эти соображения о преимущественном значении фосфолипидов для миелопоэза и холестерина для эритропоэза имеют гипотетический характер и требуют дальнейших исследований.

Итак, наши исследования показали, что воздействие на организм кроликов малых доз облучения, пентоксила и карциномы Брауна-Пирс оказывают такое влияние на липидный состав костного мозга, а также на содержание в костном мозгу воды, общего азота и гликогена и на морфологический состав периферической крови, которое дает основание говорить о наличии связи между изменениями химического состава костного мозга и костномозговым гемопоэзом.

Обратные соотношения воды и липидов сохраняются при всех

применявшихся нами воздействиях. Однако, направление изменений этих компонентов было при разных воздействиях различным: при облучении и карциноме Брауна-Пирс вода увеличивалась, а липиды уменьшались; при действии пентоксила вода уменьшалась, а липиды увеличивались.

Полученные результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение, в частности, при разработке вопроса о предупреждении лейкопений, возникающих в ходе лучевой терапии онкологических заболеваний.

Наши исследования позволяют, кроме того, выдвинуть в качестве гипотезы, требующей дальнейших работ, вопрос о возможности преимущественного значения фосфолипидов для миелопоеза и холестерина для эритропоэза.

ВЫВОДЫ

1. При всех изучавшихся воздействиях на организм кролика (действие малых доз ионизирующей радиации, пентоксила и при развитии экспериментального рака в организме) наступают неодинаковые изменения как химического состава костного мозга, так и морфологии периферической крови. Однако между последними существует определенная корреляция.

2. На 3-и сутки после облучения животного рентгеновскими лучами в дозе 200 р при наличии в периферической крови анемии и выраженной лейкопении, содержание в костном мозгу общих липидов и фосфолипидов уменьшается, холестерина и воды увеличивается, обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген остаются без изменений.

3. На 8-е сутки после облучения животного той же дозой морфологический состав периферической крови и химический состав костного мозга не отличаются существенно от нормы.

4. Введение животному пентоксила вызывает в периферической крови отчетливый лейкоцитоз, без изменения красной крови. Содержание в костном мозгу общих липидов увеличивается, содержание фосфолипидов значительно увеличивается, холестерин остается без изменений, количество воды уменьшается, обезжиренный сухой остаток и общий азот остаются без изменений, количество гликогена возрастает.

5. После облучения животного малой дозой рентгена на фоне предварительного введения пентоксила, в периферической крови отмечаются незначительные отклонения от нормы в сторону анемии и лейкоцитоза; в костном мозгу содержание общих липидов несколько снижается, количество фосфолипидов отчетливо возрастает, количество холестерина и воды несколько увеличивается, увеличивается обезжиренный сухой остаток, общий азот и гликоген. Пентоксил предупреждает отрицательное действие малых доз облучения на гемопоэз и химический состав костного мозга животного.

6. После появления у животного метастазов перевитой карциномы Брауна-Пирс в периферической крови наступают выраженные анемии и лейкоцитоз; в костном мозгу содержание общих липидов уменьшается, содержание фосфолипидов, холестерина, воды, обезжиренного сухого остатка, общего азота и гликогена увеличивается.

7. Содержание в костном мозгу количества воды и липидов находятся при всех видах воздействия в обратных отношениях друг к другу: при увеличении количества липидов уменьшается количество воды и наоборот.

8. Полученные данные дают основание для испытания пентоксила в качестве профилактического средства против отрицательного действия лучевой терапии на гемопоэз и химический состав костного мозга.

СЕРТИФИКАТ

№ 1000000000

Приношу искреннюю благодарность за руководство
и постоянную помощь при выполнении настоящей работы
доктору биологических наук профессору А.М.ГЕНКИНУ,
доктору медицинских наук профессору Я.Г.УЖАНСКОМУ
и доктору медицинских наук профессору К.Н.ГРУЗДЕВОЙ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

а/ отечественная

1. А б д у л и н а Р.Н., Л а н г о З.А. Влияние пентоксила и тезана на картину периферической крови при лучевой болезни. Патолог. физиолог. и эксперим. терапия, 1958, 2, 1, 39.
2. А б д р а к м а н о в Ж.Н., У р у н б а е в С.У. Результаты клинического применения некоторых биологических соединений кобальта, железа и меди у онкологических больных при дистанционной телегамматерапии. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения". Л., 1967, 147.
3. А г л и н ц е в К.К. Дозиметрия ионизирующих излучений. М.-Л., 1950.
4. А к о е в И.Г. Результаты наблюдений за темпом эритропоэза у собак в различные сроки после однократных и повторных облучений. В кн.: Материалы научной конференции по проблеме "Лучевая болезнь". Л., 1966, 3.
5. А к о е в И.Г. Отдаленные последствия облучения в системе крови. Мед. радиология, 1968, 13, 1, 21.
6. А к с а м и т н а я И.А. Испытание влияния некоторых производных пиримидина на перевиваемую саркому Крокера у мышей. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 27.
7. А л д а н а з а р о в а А.Т., С т ы ч и н с к а я М.И., С а б д е н о в а Ш.С. Лечение пентоксилом свинцовой интоксикации в клинике и эксперименте. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 63.
8. А л е к с а н д р о в а М.Ф. Ранняя реакция крови на действие проникающего излучения в эксперименте на кроликах. Мед. радиология, 1956, 1, 4, 47.

9. А н и к и н Б.С. К патогенезу нарушений тромбоцитопоза при злокачественных новообразованиях. В кн.: Симпозиум по гематологии. Куйбышев, 1966, 19.
10. А н и ч к о в Н.Н. Русский врач, 1917, Цит. по Е.Н. Морозовой, 1968, 16, 4, 89.
11. А р е т и н с к и й Б.В. Влияние гипероксии на регенерацию крови при экспериментальных анемиях. Патолог. физиолог. и эксперим. терапия, 1958, 2, 6, 38.
12. А р е т и н с к и й Б.В. Влияние гипероксии на регенерацию крови при экспериментальных анемиях. Автореферат дисс., Свердловск, 1960.
13. А р и н д ж а н о в а М. О некоторых особенностях в исследовании белков костного мозга. В кн.: Материалы первой конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Средней Азии и Казахстана. Ташкент, 1956, 24.
14. А р и н к и н М.И. Методика исследования при жизни костного мозга. В кн.: Клиника болезней крови и кроветворных органов. Л., 1928.
15. А р н о л ь д о в а К.А. К вопросу о комбинированном действии пентоксила и коллоидной серы на гемопоэз кроликов с экспериментальной рентгеновской лейкопенией. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 67.
16. А р у т ю н я н Р.А. О механизмах возникновения экспериментальных анемий. Автореферат дисс., Ереван, 1966.
17. Б а б у ш к и н а Л.Г. О некоторых изменениях липидного обмена при экспериментальном и клиническом силикозе. Свердловск, 1966, Канд.дисс.
18. Б а л и ц к и й К.П., С о п о ц и н с к а я Е.Б. Роль гепарина крови в развитии и рассасывании карциномы Брауна-Пирс. Врач. дело, 1964, 12, 129.
19. Б а г д а с а р о в А.А., Р а у ш е н б а х М.О., Р о г а ч е в а Л.С., Ш е п ш е л е в и ч Л.Л., Ш а м ш и н а Е.В. Значение функционального состояния костномозгового кроветворения в развитии острой лучевой болезни. Проблемы гематол. и перелив. крови, 1956, 6, 9.

20. Бауман Е.А. О механизме радиобиологической лабильности гемоглобина. Радиология, 1961, 1, 5, 645.
21. Бегг Р. Взаимоотношения опухоль-организм. В кн.: Успехи в изучении рака. М., 1960, 5, 42.
22. Бесядовский Р.А. Влияние пентоксила на изменение функционального состояния центральной нервной системы у облученных животных. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 141.
23. Бельченко Д.И. Влияние гидрокортизона на глюкокиназную активность костного мозга. Вopr.мeд.химии, 1969, 15, 2, 138.
24. Бейбутов Ш.М. Состояние периферической крови и костного мозга при телегамматерапии больных раком пищевода. Мед.радиология, 1961, 2, 7.
25. Бейбутов Ш.М., Абасов И.Т. Изменения периферической крови и костного мозга в процессе лучевого лечения больных раком пищевода. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения". Л., 1967, 76.
26. Бельченко Д.И. К вопросу о регуляции глюкокиназной активности костного мозга. В кн.: Материалы VI Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков. Свердловск, 1969, 208.
27. Биланшвили Г.В. Изменения периферической крови у больных злокачественными новообразованиями в зависимости от развития процесса и влияния лечения. Л., 1967, 99.
28. Блинов М.Н. Некоторые биохимические показатели трупного костного мозга. Вopr.мeд.химии, 1964, 10, 2, 63.
29. Блинов М.Н. Дыхание, гликолиз и обмен гликогена в трупном костном мозгу. В сб.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1964, 36, 383.
30. Блохин Н.Н., Луганова И.С., Ротфельд Л.С. Углеводная функция печени при развитии лучевой болезни. Мед.радиология, 1956, 1, 6, 40.

31. Б о г о я в л е н с к а я М.П., М а л а н и н а В.Н.
Радиационные лейкозы. Мед.радиология, 1966, II, II, 43.
32. Б о л г о ж и н а Ш.Ж., Г е р м а н Э.И. Костномозговое
крововетворение при злокачественных опухолях. В кн.:
Вопросы онкологии и радиологии, Алма-Ата, 1965, 82.
33. Б о л г о ж и н а Ш.Х., Г е р м а н Э.И., К и р и л л о -
в а В.И. Костномозговое крововетворение при злокаче-
ственных опухолях. В кн.: Труды Казахского научно-иссле-
довательского института онкологии и радиологии, 1967,
3, 99.
34. Б о р о д и н Н.Г. Биохимия костного мозга при острых
кровопотерях. Научн.извест.Казанск.мед.ин-та, 1941,
8, 64.
35. Б о р о д и н Н.Г. Водный и жировой обмен костного мозга
после кровопотери и переливания крови. Извест.АН Ка-
захск.ССР, 1947/а/, 69.
36. Б о р о д и н Н.Г. Общий азот и минеральные вещества кост-
ного мозга при острых кровопотерях. Извест.АН Казахск.
ССР, 1947 /б/, 41, 74.
37. Б у т о м о Н.В. Влияние пентоксила на изменения лейкопоз-
а после воздействия на организм проникающих излучений.
В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского
применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону,
1961, 68.
38. Б у н и н П.А. Влияние проникающей радиации на образование
антител. Вопр.радиобиологии, 1957, 2, 329.
39. Б у р к а л о в А.П., Н и к б е р г И.И. Некоторые измене-
ния крови у лиц, работающих в сфере действия небольших
доз ионизирующих излучений. Труды мед.ин-та, Кишинев,
1964, 22, 11.
40. Б ы ч е н к о в а М.Н., З а л е с с к а я Л.П., П о л ь -
к и н а Р.И. Наблюдения о влиянии некоторых пиримиди-
новых производных на терапевтический эффект рентгеновых
лучей в опытах на опухоли Эрлиха. В кн.: Материалы кон-
ференции по проблеме медицинского применения пиримиди-
новых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 24.
41. В а й н ш т е й н Х.И. О некоторых изменениях крови при
злокачественных новообразованиях. В кн.: О болезнях
крови, Челябинск, 1960, 172.

53. Г о р и з о н т о в П.Д. Основные принципы и достижения экспериментальной терапии лучевой болезни. В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., 1960, 105.
54. Г о р и з о н т о в П.Д. Современное состояние вопроса профилактики лучевой болезни. В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., 1960, 324.
55. Г о р и з о н т о в П.Д. Актуальные вопросы проблемы патогенеза лучевой болезни. Мед.радиология, 1956, 1,1,9.
56. Г о р и з о н т о в П.Д. К проблеме изменения реактивности животных облученных ионизирующей радиацией. Патол. физиол. и эксперим.терапия, 1968, 4, 5.
57. Г о р к и н В.З. Изменения некоторых биохимических показателей в костном мозгу при воздействии ионизирующей радиации. В кн.: Материалы конференции научных работников биохимических лабораторий институтов ревматологии, ортопедии и восстановительной хирургии. М., 1956, 32.
58. Г р а е в с к а я Б.М., К е й л и н а Р.Я. Изменение углеводного обмена при общем рентгеновском облучении животного. Вест.рентгенолог.и радиолог., 1955, 4, 21.
59. Г р е х И.Ф. О значении некоторых исследований гемопоэза у больных злокачественными опухолями. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения". Л., 1967, 5.
60. Г р и г о р ь е в Ю.Г. К вопросу о применении стимуляторов кроветворения при лучевой лейкопении. Мед.радиология, 1956, 1, 6, 57.
61. Г р и н ш т е й н Д. Биохимия рака. М., 1951.
62. Г р о з д о в С.П. Изменения содержания кальция в тканях у кроликов при действии ионизирующей радиации и веществ, влияющих на окислительное фосфорилирование. Радиобиология, 1968, 8, 1, 23.
63. Г р у з д е в Г.П. К механизму поражения кроветворной ткани при действии ионизирующего излучения. Радиобиология, 1966, 6, 3, 483.

64. Г у б и н В.А. Культивирование *in vitro* костного мозга и селезенки кроликов облученных рентгеновыми лучами. Архив анатом., гистолог.и эмбриологии, 1960, II, 3.
65. Г у к а с я н А.Г. Картина крови при раковых новообразованиях. Клин.медицина, 1949, I, 58.
66. Д а н и л о в с к и й В.Я. Лецитин. В кн.: Материалы для физиологии и фармакологии. Харьков, 1938, 52.
67. Д в о р е ц к и й Л.И. Гематологические аспекты лучевой терапии. Мед.радиология, 1969, 6, 58.
68. Д ж а п а р и д з е Т.Н. Зависимость реакции кроветворной и свертывающей системы крови от доз облучения и ряда лечебных мероприятий. Автореферат дисс. Тбилиси, 1969.
69. Д ж и б л а д з е Н.В., Ц и н ц и н а д з е Н.А. Картина крови и костного мозга кролика в норме. Сообщ.АН Грузин. ССР, 1961, 27, 4, 487.
70. Д и к о в и н о в а Н.В. Абсолютное количество клеток костного мозга и миелограмма нормальных кроликов. Бюлл. эксперим.биологии и медицины, 1957, 9, 102.
71. Д и к о в е н к о Е.А. Изменение обмена нуклеиновых кислот во внутренних органах при воздействии рентгеновых лучей на головной мозг. Мед.радиология, 1958, 3, 2, 42.
72. Д и к о в е н к о Е.А. Влияние пентоксила на нуклеопротеидный обмен кроветворных органов в норме и при действии ионизирующей радиации. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных, Ростов-на-Дону, 1961, 15.
73. Д о м ш л а к М.П. Вопросы общей радиобиологии. М., 1966.
74. Е г о р о в А.П., Б о ч к а р е в В.В. Кроветворение и ионизирующая радиация. М., 1954.
75. Е г о р о в А.П. Значение анализов крови при лучевой болезни. В сб.: Биологическое действие излучений и клиника болезни. М., 1954, 18.
76. Е ш н и я з о в Н. К вопросу о картине крови у больных злокачественными новообразованиями разной локализации. Мед. журн.Узбекистана, 1964, 2, 23.

77. Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. Биологическая химия. М., 1951.
78. Збарский И.Б. О некоторых итогах и путях дальнейшего изучения биохимии рака. Вopr. онкологии, 1957, 3, 6, 753.
79. Зиновьев Ю.В. Изменения глюкокиназной активности костного мозга при острой кровопотере. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1968, 12, 2, 30.
80. Зиновьев Ю.В., Кукуй Л.М. Изменение глюкокиназной активности костного мозга при острой кровопотере и дыхательной гипоксии. В кн.: Материалы VI Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков, Свердловск, 1969, 244.
81. Иванов И.И., Балабуха В.С., Романцев Е.Ф., Федорова Т.А. Обмен веществ при лучевой болезни. М., 1956.
82. Игнатик В.И., Шестакова Т.И. К диагностике лейкомоидных реакций остролейкозного типа, возникающих при злокачественных новообразованиях. В кн.: Материалы объединенной научной сессии онкологических институтов МЗ СССР, АМН СССР и МЗ БССР, Минск, 1967, 23.
83. Истманова Т.С., Алмазов В.А. Лейкопении и агранулоцитозы. Л., 1961.
84. Калинин Б.Ю. К вопросу о влиянии пентоксила на иммунобиологические процессы. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 43.
85. Каляева Т.В. Влияние пентоксила на лейкопоз при лучевой лейкопении. В сб.: Рефераты по радиационной медицине, 1957, 2, 44.
86. Каляева Т.В. Влияние пентоксила на лейкопоз при лучевой болезни. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1959, 3, 1, 36.
87. Камиллов Ф.Х., Ефименко Г.П. Влияние 4-метилурацила на некоторые показатели липидного обмена при частичном голодании у белых крыс. Труды кафедр микробиол. и биохимии. Челябинск, 1969, 47.

88. К а р а в а н о в Г.Г. Материалы к свободной пересадке костного мозга. М., 1940.
89. К а с њ а н о в И.С., Е л п а т њ е в с к а я Г.Н. Влияние внешней температуры на течение лучевой болезни. Вест. рентгенол. и радиологии, 1955, 4, II.
90. К а с а в и н а Б.С., С п е к т о р Е.Б. Свободные аминокислоты костного мозга и их изменение под влиянием облучения рентгеновыми лучами. Мед. радиология, 1956, I, 3, 72.
91. К а с с и р с к и й И.А. Лейкемоидные реакции. М., 1951.
92. К е д р о в с к и й Б.В. Нуклеиновые кислоты в клетках поврежденного и больного организма. Успехи соврем. биологии, 1951, 32, 3, 309.
93. К и с е л е в П.Н., Б у н и н П.А. Влияние хронического непрерывного воздействия ионизирующей реакции на иммунитет. Мед. радиология, 1959, 4, 4, 36.
94. К и р п и ч н и к о в а Е.С. Влияние ионизирующей радиации на клетки костного мозга мышей. Журн. общей биологии, 1956, 17, 5, 340.
95. К л е ч и к о в Л.З. Уровень и функциональная активность лейкоцитов периферической крови больных злокачественными опухолями. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения". Л., 1967, 47.
96. К о м а р о в а О.И. Изменения морфологического состава крови у кроликов при воздействии Бета-излучения в условиях кровопотери. Мед. радиология, 1956, I, 6, 21.
97. К о н о п л е в В.П. Перевиваемая опухоль кроликов Брауна-Пирс. В кн.: Модели и методы экспериментальной онкологии. М., 1960, 158.
98. К р а с о в и ц к а я С.Э., Б л ю м е н ф е л ь д Л.А., С ы р о в а т к о Ф.А. Изменения функционального состояния гемоглобина при злокачественном и доброкачественном росте в организме человека. Патология, физиология и эксперим. терапия; 1961, 5, 2, 61.

99. К р и т с к и й Г.А. О промежуточном нуклеотидном обмене в костном мозгу в норме и после рентгеновского облучения. Биохимия, 1959, 1, 73.
100. К р и т с к и й Г.А., Р о й т м а н Г.И. Обмен нуклеотидов в костном мозгу в норме и после рентгеновского облучения. Биохимия, 1961, 26, 2, 148.
101. К р и т с к и й Г.А., К о в т у н Ю.П. О действии рентгеновского облучения на автолиз дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот костного мозга. Биохимия, 1962, 27, 2, 313.
102. К р и т с к и й Г.А. Нуклеотидный состав фракций ДНК костного мозга в норме и после рентгеновского облучения животного. Биохимия, 1967, 32, 3, 452.
103. К у б а т и е в А.А. К патогенезу анемии при экспериментальном опухолевом росте. В кн.: Материалы XVI научной сессии молодых научных работников, Баку, 1967, 82.
104. К у б а т и е в А.А. К динамике содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови кроликов при карциноме Брауна-Пирс. В кн.: Материалы XVI научной сессии молодых научных работников. Баку, 1967, 85.
105. К у з н е ц о в а Н.Н. О роли гуморальных факторов в реакции организма на воздействие ионизирующей радиации. Журн. общей биологии, 1957, 18, 1, 12.
106. Л а з а р е в Н.В., Ф е л и с т о в и ч Г.И. Пентоксил и его применение при алейкиях. М., 1954.
107. Л а з а р е в Н.В. Значение пиримидиновых производных для медицины. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 3.
108. Л е б е д и н с к а я С.И. Влияние симпатэктоми на метастазирование перевиваемой опухоли кролика Брауна-Пирс. Архив биол. наук, 1938/а/, 51, 3, 162.
109. Л е б е д и н с к а я С.И. Дальнейшие исследования о влиянии нервной системы на метастазирование перевиваемой опухоли кролика Брауна-Пирс. Архив биол. наук, 1938/б/, 51, 3, 169.

110. Л е в ч е н к о М.А. Метод определения холестерина в крови. Лаб.дело, 1955, 2, 28.
111. Л е щ и н с к и й А.Ф. О механизме действия некоторых стимуляторов лейкопоэза. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных, Ростов-на-Дону, 1961, 59.
112. Л е с л и И. Содержание нуклеиновых кислот в тканях и клетках. В кн.: Нуклеиновые кислоты. М., 1957, 47.
113. Л и б е н з о н Р.Е. Состав и обмен фосфорных соединений костного мозга нормальных кроликов. Вопр.мед.химии, 1956, 2, 2, 150.
114. Л и б е н з о н Р.Е. Изменение состава и обменных процессов костного мозга при воздействии ионизирующей радиации. В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии. М., 1957, 130.
115. Л и б е н з о н Р.Е., Ц е в е л е в а И.А. Чувствительность белков костного мозга облученных животных к протеолитическим ферментам. Биохимия, 1959, 24, 2, 263.
116. Л и б е н з о н Р.Е. Биохимические изменения при действии больших доз ионизирующей радиации. Биофизика, 1959, 4, 1, 90.
117. Л и б е н з о н Р.Е. Химический состав костного мозга человека. Вопр.мед.химии. 1961, 7, 4, 390.
118. Л и б е н з о н Р.Е., Ц е в е л е в а И.А. Обмен рибонуклеотидов в костном мозгу облученных кроликов. Радиобиология, 1964, 4, 4, 503.
119. Л и ф ш и ц Р.И. Некоторые данные о влиянии пентоксила на белки крови. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных, Ростов-на-Дону, 1961, 159.
120. Л и ф ш и ц Р.И. Исследование биологической активности пиримидиновых аналогов. В кн.: Труды кафедры микробиологии и биохимии. Челябинск, 1969, 25.
121. Л е щ и н с к и й Б.Д. Влияние никотиновой кислоты на белую кровь. В кн.: Труды ВММА, 1947, 8, 260.

122. Л ю б и ц е в И.П. Изучение особенностей реакции красной крови на действие ионизирующей радиации в малых дозах. В кн.: Материалы 2-й научной конференции молодых ученых. М., 1967, 123.
123. М а ч а б е л и М.С. О ранних изменениях в системе крови в процессе экспериментального онкогенеза. Тбилиси, 1960.
124. М е р г и н а Г.Р. Влияние имифоса на некоторые показатели крови здоровых и пораженных карциномой Брауна-Пирс кроликов. В кн.: Имифос, Рига, 1968, 71.
125. М е р е ж и н с к и й М.Ф., Ч е р к а с о в а Л.С. Основы клинической биохимии. М., 1960.
126. М е р и н г Л.Г., Б а р ч у к А.С. Состояние кроветворения при раке легкого по данным миелограммы. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения. Л., 1967, 39.
127. М и л е н к о в а Г.С., Ш е с т а к о в а Т.Н. Изменения в периферической крови у больных раком желудка, легкого. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения. Л., 1967, 35.
128. М о н ц е в и ч т е - Э р и н г е н е Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. Патолог. физиол. и эксперим. терапия, 1964, 8, 4, 71.
129. М о р о з о в а Е.Н. Влияние анемии, вызванной кровопусканием на содержание холестерина и его эфиров в костном мозгу. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1953/а/, 2, 35.
130. М о р о з о в а Е.Н. О пищевой гиперхолестеринемии у кроликов. Вопр. мед. химии, 1953/б/, 5, 56.
131. М о р о з о в а Е.Н. Холестерин-эстераза костного мозга. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1956, 6, 36.
132. М о р о з о в а Е.Н. Липиды костного мозга при экспериментальной лейкемии. Вопр. мед. химии, 1960, 6, 1, 73.

133. М о р о з о в а Е.Н. Влияние пентоксила на липиды костного мозга при экспериментальной лейкопении. Бюлл.экспер. биол.и медицины. 1961, 2, 54.
134. М о р о з о в а Е.Н. Влияние холина на экспериментальную лейкопению и содержание липидов в костном мозгу кролика. Вopr.мед.химии, 1963, 9, 4, 351.
135. М о р о з о в а Е.Н. Обмен липидов костного мозга в связи с его функцией. Автореферат дисс. Л., 1965.
136. М о р о з о в а Е.Н. Холестерин костного мозга. Вopr.мед. химии. 1968, 1, 15.
137. М о р о з о в а Е.Н. Фосфолипиды костного мозга. В кн.: Тезисы II-го Всесоюзного съезда биохимиков. Ташкент, 1969, 8.
138. М у р ч а к о в а А.Ф., М и щ е н к о А.С. Белки пунктата грудины и периферической крови здоровых людей. Лаб. дело, 1962, 11, 15.
139. М у р ч а к о в а А.Ф. Некоторые биохимические показатели трупного костного мозга. Проблемы гематолог.и перелив. крови, 1964, 9, 1, 31.
140. М у с и х и н Л.С. О клеточном составе костного мозга здоровых кроликов. Лаб.дело, 1963, 7, 50.
141. Н а р е п е х а О.М. Морфологические и биохимические изменения периферической крови облученных кроликов. В кн.: Механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Львов, 1965, 119.
142. Н е й ф а х С.А. О регулируемой скорости и максимальной скорости гликолиза. В кн.: Фосфорилирование и функция. Л., ИЗМ, 1960, 169.
143. Н у р я г д я е в С.К., О б р а м е н к о Р.Д., М а к с и м е н к о А.С. Изменение лейкоцитарного показателя у больных раком молочной железы в процессе лучевой терапии. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных заболеваниях". Л., 1967, 34.
144. О й в и н И.А. Статистическая обработка экспериментальных исследований. Патолог.физиолог.и эксперим.терапия, 1960, 4, 76.

145. Островский Ю.М. Микромодификации определения фосфора, лецитина и белковых фракций в крови. Лаб.дело, 1961, 11, 27.
146. Павлов А.Д. Действие эритропоэтических стимулов на синтез РНК и белка в костном мозгу и почках. В сб.: Вопросы патофизиологической регенерации крови. Свердловск, 1968, 3, 82.
147. Петрова А.С. Об изменении кровяных пластинок при острой лучевой болезни. Мед.радиология, 1956, 1, 4, 52.
148. Подильчак М.Д. Биологические особенности штамма кроличьей карциномы Брауна-Пирс. Вопр.онкологии, 1959, 5, 1, 103.
149. Полухина В.Д. К вопросу о влиянии тезан-25 и пентоксила на количество лейкоцитов периферической крови и костный мозг при бензольной интоксикации. Труды Омского мед.ин-та. Омск, 1956, 20, 181.
150. Попов В.Н. Системное поражение метастазами опухолей двигательного аппарата у кроликов /эпителиома Брауна-Пирс/. Архив биол.наук, 1937, 45, 1, 15.
151. Попов Ю.П. Своеобразная гематологическая картина при злокачественных новообразованиях. Врач.дело, 1962, 7, 135.
152. Потапов С.Л. Влияние комбинированного воздействия рентгеновского облучения и хризомаллина на костномозговое кроветворение. Мед.радиология, 1967, 12, 4, 16.
153. Прайс В., Гринфелд Р. Анемия при раке. В кн.: Успехи в изучении рака. М., 1960, 5, 393.
154. Прокорова М.И., Тупикова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л., 1965.
155. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследований. М., 1963.
156. Романова-Цховребова О.Д. Дыхание и гликолиз костного мозга при эритремии и миелоидной лейкемии. В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. М.-Л., 1948, 24-25, 234.

157. Рапопорт С.Я., Гасанов С.М. О механизме ранних лучевых поражений костного мозга. Биофизика, 1960, 5, 4, 454.
158. Рейслер А.В. Септическая ангина. М., 1943, 51.
159. Ривов Ф.И. Распределение витамина С между органами при перевиваемой злокачественной опухоли Брауна-Пирс. Архив биол. наук, 1938, 60, 3, 64.
160. Ротфельд Л.С., Александрова Н.М., Коган М.К. Сравнительные биохимические исследования костного мозга и периферической крови у здоровых и анемизированных кроликов. Вопр. мед. химии, 1953, 6, 147.
161. Рудзит В. О сдвигах лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови в период развития и роста экспериментальных злокачественных новообразований. Изв. АН Латв. ССР, 1960, 1, 161.
162. Савицкий И.В., Лещинский А.Ф. Влияние различных доз радиоактивного фосфора на белковый обмен. Мед. радиология, 1956, 1, 6, 82.
163. Сарапкина Т.П. О ферментативной активности и энзимном профиле крови и мочи при перевивной карциноме Брауна-Пирс. Омск, 1965, Автореферат дисс.
164. Свердлова Ф.А. Белковый обмен при развитии злокачественных новообразований. Архив биол. наук, 1939, 54, 3, 95.
165. Свидерская Т.А., Филипсон И.Н. Влияние ультрафиолетового и ионизирующего излучения на костномозговое кроветворение у морских свинок. Радиобиология, 1963, 3, 1, 45.
166. Сейц И.Ф., Луганова И.С. Содержание гликогена и его обмен в лейкоцитах человека в норме и при лейкозах. Вопр. мед. химии, 1962, 8, 4, 354.
167. Сейц И.Ф., Луганова И.С., Розанова Л.М. Дыхание, гликолиз и синтез гликогена в костном мозгу человека. Биохимия, 1964, 29, 1, 22.
168. Сейц И.Ф. Некоторые аспекты химизма и обмена лейкозных и раковых клеток. Вестник АМН СССР, 1965, 4, 10.

169. С е й ц И.Ф., Л у г а н о в а И.С. Биохимия клеток крови и костного мозга в норме и при лейкозах. М., 1967.
170. С е р г е е в а Л.И. К вопросу о профилактике изменений крови у больных раком пищевода и легких при телегамма-терапии. В кн.: Материалы к симпозиуму "Методы оценки патологии гемопоэза при злокачественных опухолях и некоторые пути ее профилактики и лечения". Л., 1967, 145.
171. С и б и р я к о в Л.Г. Влияние лейкофореза на лейкопоэз. В сб.: Вопросы патофизиол. регенерации крови. Свердловск, 1968, 3, 124.
172. С и п о в с к и й В.В. Прямое и "отраженное" действие лучей Рентгена на костный мозг. Вестн. рентгенол. и радиологии, 1934, 13, 4, 263.
173. С о к о л о в В.В., Г р и б о в а И.А. О костномозговом кроветворении при хроническом воздействии малых доз ионизирующей радиации. Мед. радиология, 1960, 5, 7, 10.
174. С о к о л о в В.В. Восстановление гемопоэза у кроликов при лучевом воздействии. Мед. радиология, 1961, 6, 2, 27.
175. С о к о л о в В.В. Состояние кроветворения при хроническом действии малых доз ионизирующей радиации. Автореферат дисс. М., 1964.
176. С о л о в ъ е в А.А. О метастазировании опухоли кролика Брауна-Пирс в зависимости от места прививки. Архив биол. наук, 1937, 45, 2, 139.
177. С т е п а н о в а Н.Г. Процессы углеводно-фосфорного обмена в костном мозгу морских свинок при гемолитической анемии, вызванной фенилгидразином. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, 1964, 6, 145.
178. С т е п а н о в Л.Г. К изучению трансплантации штамма злокачественной опухоли типа Брауна-Пирс и некоторых особенностей его развития. Акушерство и гинекология, 1941, 5, 3.
179. С т р е л и н Г.С. О некоторых закономерностях биологического действия ионизирующих излучений. Мед. радиология, 1956, 1, 1, 27.

180. Стржижовский А.Д. О влиянии ионизирующей радиации на возрастной спектр эритроцитов периферической крови кроликов. Булл.эксперим.биолог.и медицины, 1964, 5, 52.
181. Сухоруков Б.З., Ковалевский А.В. Характер изменений осмотической резистентности клеток костного мозга при различных дозах облучения животных. В кн.: Вопросы морфологии и реактивности организма в норме и патологии. Одесса, 1967, 239.
182. Телчаров Л., Влахов К., Маровски Т., Карпаров М. Изменения в костном мозгу у больных раком при рентгенотерапии. Мед.радиология, 1961, 2, 11.
183. Тепчов Г., Сахатчиев А., Балусов С. Изменения веса белых крыс после облучения целого организма смертельными дозами рентгеновых лучей. Вестн. рентгенол.и радиологии. 1955, 4, 27.
184. Терентьева Э.И., Зосимовская А.И., Казанова Л.И. Цитохимические исследования элементов кроветворения. Проблема гематологии и переливания крови, 1957, 5, 24.
185. Тиунов Л.А., Смирнов О.И., Карлинская Р.С. Действие некоторых пириимидиновых производных на рост саркомы Крокера. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 23.
186. Торопцев И.В., Соколова Н.В. Морфологическая характеристика лучевой болезни вызванной однократными воздействием лучами генерируемыми бетатроном с энергией 10^6 эв. Мед.радиология, 1956, 1, 4, 41.
187. Троицкий В.Л., Туманян М.А. Кролики как модель изучения аутоинтоксикаций при лучевой болезни. Вестн.рентгенол.и радиологии, 1955, 1, 3.
188. Троицкий Р.А. Опухоль Брауна-Пирс как экспериментальная модель. Вопр.онкологии, 1967, 13, 2, 99.
189. Тулюнов К.И. Выступление на XII Всесоюзном съезде терапевтов. В кн.: Труды XII Всесоюзного съезда терапевтов. М., 1949, 494.

190. Т у р о в с к и й В.С. Влияние местного облучения на содержание кислотно-нерастворимых фосфорных фракций в костном мозгу кролика. Мед.радиология, 1959, 4, 10, 17.
191. У с а ч е в а И.Н. О показателях периферической крови и костного мозга у здоровых собак. Бюлл.эксперим.биол. и медицины, 1957, 9, 105.
192. Ф а т е е в а М.Н. Начальные реакции организма человека на воздействие ионизирующей радиации. Мед.радиология, 1960, 8, 3.
193. Ф а у с т о в Л.А. Морфологические и гистохимические исследования аденогипофиза и коры надпочечников при росте карциномы Брауна-Пирс. Автореферат дисс. Омск, 1967.
194. Ф е л и с т о в и ч Г.И. Некоторые данные о действии и токсичности пентоксила. В кн.: Пентоксил и его применение при алейкиях, 1954, 4, 50.
195. Ф е л и с т о в и ч Г.И., К а р л и н с к а я Р.С. Пиримидины в онкологии. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 20.
196. Ф и л и п п о в С.А. Влияние пентоксила на некоторые иммунологические реакции. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 47.
197. Ф р и д э л л Дж. Экспериментальное изучение анемий при злокачественных опухолях. Труды 8-го международ.противоракового конгресса. М., 1968, 195.
198. Х а л а т о в С.С. Труды 7-го съезда российских терапевтов. М.-Л., 1925. Цитир.по Е.Н.Морозовой, 1968.
199. Х а у р а н и Ф.И., Т о к а н т и с Л.М. Механизм возникновения анемии у больных со злокачественными опухолями. Труды 8-го международ.противоракового конгресса. М., 1968, 463.
200. Х о л и н В.В. Зависимость морфологических изменений костного мозга животных от их возраста при воздействии рентгеновых лучей. Радиобиология и радиотерапия, 1966, 7, 6, 653.

201. Ч е р н о р у ц к и й М.В. К вопросу о влиянии нуклеиновой кислоты на животный организм. СПб, 1911.
202. Ч е р н и г о в с к и й В.Н., Ш е х н е р С.Д., Я р о - ш е в с к и й А.Я. Регуляция эритропоэза. Л., 1967.
203. Ч е р к а с о в а Л.С. Ионизирующее излучение и обмен веществ. Минск, 1962.
204. Ш а б а д Л.М. Очерки экспериментальной онкологии. М., 1947.
205. Ш а п и р о Н.И. К вопросу о роли повреждения кроветворных органов в ходе лучевой реакции. В кн.: Сборник работ по радиобиологии АН СССР. М., 1955.
206. Ш е ш и н а Э.Я. Обмен липидов и белка костного мозга при экспериментальных анемиях. В кн.: Вопросы патофизиологии и регенерации крови. Свердловск, 1968, 104.
207. Ш е ш и н а Э.Я. Изменение липидного состава костного мозга и печени при регенерации крови. Автореферат дисс. Свердловск, 1970.
208. Э б е р т Л.Я., Т е п л о в а С.Н. Влияние пентоксила на защитные силы организма. В кн.: Материалы конференции по проблеме медицинского применения пириимидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961, 33.
209. Я к о в л е в С.И. О действии тиамина на красную и белую кровь при длительном его применении. Труды ВММА, 1949, 15, 101.
210. Я н о в с к и й Д.Н. Картина крови и ее клиническое значение. Киев, 1957.

6) ИНОСТРАННАЯ

1. A b r a m s R., G o l d i n g e r J.M., G u s m a n -
B a r r o n E.S. Synthesis of protein and other cell
substances from acetic acid in isolated bone marrow.
Biochim. et biophys. acta, 1950, 5, 1, 74.
2. A c k e r m a n G.A. Histochemical demonstration of ami-
nopeptidase activity in the cells of the blood and
bone marrow from various haematological disorders.
Nature, 1963, 197, 4863, 189.
3. A c k e r m a n G.A., S n e e r i n g e r S.C. Histo-
chemical localization of sulfhydryl groups in the
cells of normal human blood and bone marrow. Lab. In-
vestig., 1960, 9, 3, 356.
4. A c k e r m a n G.A. Histochemical demonstration of in-
doxyl acetate esterase activity in normal human blood
and bone marrow. Lab. Investig., 1960, 9, 2, 298.
5. A l t m a n K.I., R i c h m o n d I.E. a. S a l m o n K.
A note on the synthesis of fatty acids bone marrow
homogenates as affected by X-radiation. Biochemica
et Biophysica Acta, 1951, v. 7, 460.
6. A l t m a n n K.I., S a l o m o n K., N o o n a n T.R.
Hemin synthesis in rabbit bone marrow homogenotes.
J. biol. chem., 1949, 177, 1, 489.
7. A r c h d e a c c n I.W. a. R o h r s H.C. N a a. K
levels in blood and marrow cells of normal and phe-
nylhydrazine - treated rabbits. Am. J. Physiol.,
1962, v. 203, 283.
8. A v e z z u G., D a l f i n o G. Consumo di ossigeno
da parte del Midollo osseo umano in vitro. Hematolo-
gica, 1960, 45, 91.
9. B e l a n g e r Z.F., S m i l e y R.K., M a r t i n -
V i l l a r J. A method for the estimation in vitro
survival of human estimation of in vitro survival of
human marrow cells, utilizing radioautographie detect-
ion of H-3 thymidine uptake. Canad. Med. Ass. J.,
1961, 85, 868.
10. B e n e s L., D r a s i l V. Incorporation of formate -
¹⁴C and orthophosphate - ³²P in bone marrow cells in
vitro. I. Effect of cytosine - deoxyriboside - ⁵¹-
phosphate. Folia Biol., 1962, 8, 1, 40.
11. B e t k e K. u. T o s b e r g P. Das Knochenmark, Zyto-
logie und Immunopathologie Transplantation. München,
1967.

12. B e s s i s M. The blood cells and their formation. The Cell. Biochemistry, Physiology, Morphology. N. J. - London, 1961, 5, 163.
13. B e r n h a r d K., K o r r o d i H. Über menschliches Knochenmark und Depofett. Helvetica Chimica Acta, 1947, 30, 6, 1786.
14. B i r d R.M., E v a n s J.D. Effect of PH on metabolism of rabbit bone marrow. J. Biol. Chem., 1949, 178, 289.
15. B l o o r W.R. Метод осаждения фосфолипидов. Вопросы мед. химии, 1960, вып. 1.
16. B o l l I. Haematologica. 1957, 18, 390. Цит. по Сейц И.Ф. и Лугановой И.С., 1967.
17. B r o w n W. and P e a r c e Z. Studies based on malignant tumor of the rabbit. J. Exp. Med., 1923, 37, 601.
18. B r e z a J. Studien über Knochenmarksatmung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1926, 117, 240.
19. C a r t e r R.E., F l e i s h a c k e r B., J a c k s o n W.Z. The intercellular substances of bone marrow. I. Preliminary studies of the physical and chemical character of the intercellular bone marrow substances in normal rabbits. Blood, 1961, 17, 650.
20. C a r t e r R.E., J a c k s o n W.Z. The intercellular substances of bone marrow. II. Variations in granulocytic and in erythrocytic hyperplasia. Blood, 1962, 20, 322.
21. C h e n g L.T. Die Lipide des Knochenmarks. Hoppe-Seyler's zeitschr. f. Physiol. Chemie. 1931, B. 201, H. 5/6, S. 209.
22. C o x E.V., M a t t h e w s D.M., M a y n e l l M.J., C o o k e W.T., G a d d i e R. Cyanocobalamin, ascorbic acid and pteroylglutamates in normal and megaloblastic bone marrow. Blood, 1960, 15, 376.
23. C r a d d o c k C.G. The production utilization and destruction of white blood cells. Progress in Hematology, New York and London, 1962, 3, 92. Bibliogr.
24. D a o u s t R., B e r t a l a u f f y F.D., L e b l o u d C.P. The rates of desoxyribonucleic acid synthesis and mitosis in lung. J. biol. chem., 1954, 207, 1, 405.

25. Davidson J.N., Leslie I., White J.C. Studies on the average content of nucleic acids in human marrow cells. *Biochem. J.*, 1950, 47, 16.
26. Davidson J.N., White J.C., Leaslie I. Nucleic acids of bone marrow cells with special reference to pernicious anaemia. *J. Path. Bact.*, 1953, 66, 291.
27. Davidson J.N., Leslie I., White J.C. Quantitative studies on the content of nucleic acids in normal and leukemic cells from blood and bone marrow. *J. Path. Bact.*, 1954, 63, 471.
28. Davidson J.N., Leslie I., White J.C. Quantitative studies on the content of nucleic acids in normal and leukaemic cells from blood and bone marrow. *J. Path. Bact.*, 1954, 63, 471.
29. Davidson J.N., Leslie I., White J.C. Cytoplasmic basophilia of marrow cells distribution of nucleic acids. *J. Path. Bact.*, 1948, 60, 1.
30. Davis W., Cole I. Сравнительное исследование действия рентгеновых лучей и быстрых нейтронов на содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты в костном мозгу *Radiat. Res.*, 1961, 14, 1, 109. /США/.
31. De Carvalho S. Effect of RNA from normal human bone marrow on leukaemic marrow in vivo. *Nature (London)*, 1963, 197, 1077.
32. Deutsch W., Laser R. Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel; zur Kenntnis der Nucleosidase. Verhalten einer Nucleosidase aus Rinderknochenmark zu einem Spaltprodukt der Thymusnucleinsäure. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1930, 186, 1.
33. Dietz A.A. Distribution of Bone Marrow, Bone and Bone-Ash in Rabbits. *Proc. of the Soc. of Experim. Biology and Medicine*, 1944, 57, 1, 60.
34. Dietz A.A. Composition of normal bone marrow in rabbits. *J. Biol. Chem.*, 1946, 165, 505.
35. Dietz A.A. Chemical composition of Normal Bone Marrow. *Arch. Biochemistry*, 1949, 23, 2, 211.
36. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemical composition of irradiated bone marrow. *Arch. Biochemistry* 1949, 23, 2, 222.
37. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemical composition of Rabbit Bone in Benzene Poisoning. *Arch. Biochemistry*, 1950 21, 2, 291.

38. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemical studies of Normal and Leukemic Bone Marrow. Blood, 1951, 6, 2, 175.
39. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemical composition of Bone Marrow after exposure of rabbits to Nitrogen Mustard. Arch. Biochemistry, 1952, 38, 129.
40. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemistry of Bone Marrow. VII. Composition of Rabbit Bone Marrow in Experimental Hemolytic Anemia. Arch. Biochemistry, 1953, 45, 1, 1.
41. Dietz A.A. a. Steinberg B. Chemistry of Bone Marrow. VIII. Composition of Rabbit Bone Marrow in Inanition. Arch. Biochemistry, 1953, 45, 1, 10.
42. Ehrlich P. Z. Klin. Med., 1883, 6, 33. Цитир. по Сейфу И.Ф. и Лыгановой И.С., 1967 г.
43. Ehrlich P. Encyklopädie der mikroskopischen Technik. Bd. 1. Berlin, Wien, Urban Schwarzenberg, 1903, Цитир. по Сейфу И.Ф. и Лыгановой И.С., 1967 г.
44. Esposito. Boll. de la Soc. Medico-chir. di Pavia. 1925, 35, 635. Цит. по Iastrowitz H., 1927.
45. Evans I.D. Acetoacetate and Esterase Activity in Normal Rabbit Bone Marrow in vitro. Am. J. Physiol., 1952, 171, 1, 48.
46. Evans I.D., Oppenheimer M.I. Effect of bleeding on rabbit marrow polyunsaturated fatty acids. Am. J. Physiol., 1955, 181, 3, 509.
47. Ferrebee J.W., Atkins L., Lochte N.Z., McFarland R.B., Jones A.R., Dammig G.J., Thomas E.D. The collection storage and preparation of viable cadaver marrow for intravenous use. Blood, 1959, 14 (2), 140.
48. Fiske C.H., Subbarow K. The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem., 1925, 66, 375.
49. Folch J., Ascoli J., Meath I.A. Le Baron F.N. Preparation of lipid extracts from brain tissue. J. Biol. Chem., 1951, 191, 2, 833.
50. Folch I., Lees M., Sloane-Stanely G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem., 1957, 226, 1, 497.
51. Friedkin M., Roberts D.W. The enzymatic synthesis of nucleosides. I. Thymidine phosphorylase in mammalian tissue. J. Biol. Chem., 1954, (a), 207, 1, 245.

52. Friedkin M., Roberts D.W. The enzymatic synthesis of nucleosides. II. Thymidine and related pyrimidine nucleosides. J. Biol. Chem., 1954, (6), 207, 1, 257.
53. Fujita A. Über den Stoffwechsel der Körperzellen. Biochem. Z., 1928, 197, 175.
54. Gavosto F., Pileri A., Maraini G. Protein metabolism in bone marrow and peripheral blood cells: evaluation of H³-D³-leucine uptake by high resolution autoradiographic technique. VII European Congr. Haemat., London, 1959 (a).
55. Gavosto F., Pileri A., Maraini G. Incorporazione di Timidina marcata contritio negli elementi del midollo osseo normale o leucemico. Indagini autoradiografiche. Haematologica, 1959 (6), 44, 977.
56. Gavosto F., Maraini G., Pileri A. Nucleic Acids and Protein Metabolism in Acute Leukemia cells. Blood, 1960, 16, 5, 1555.
57. Gavosto F., Maraini G., Perrelli G., Pileri A. Indagini sue metabolismo proteico del midollo osseo normale. Incorporazione di D³-leucina-H³ o di D³-fenilalanina - H³. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1960 (a), 36, 5, 237.
58. Gale E., Torrance S., Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. J. Clin. Invest., 1963, 42, 7, 1076.
59. Goldinger I.M., Lipton M.R., Guzman Barron E.I. Studies on biological oxidations XXII. The metabolism of the bone marrow. The journal of biol. chem., 1947, 171, 2, 801.
60. Gong I.K., Arnold I.S. Skeletal marrow volume in dog. Am. J. Physiol., 1965, 209, 2, 340.
61. Gong I.K. Effects of altitude acclimatization and marrow volume in dog. Am. J. Physiol., 1965, 209, 2, 347.
62. Gibbs R.P., Stowell R.E. Glicogen in human blood cells. Blood, 1949, 4, 569.
63. Herzog I., Levv W.A. a. Scheinberg L.C. Biochemical a. Morphologic studies of cerebral edema associated with intracerebral tumors in rabbits. J. of Neuropath. a. Experim. Neurol., 1965, 24, 2, 244.

64. H e l d i t s c h T.P., M u r t i K.S. The component acids of on bone marrow fat. Biochem. J., 1940, 34, 8, 1299.
65. H i d v e g i E.I., A r k y I., A n t o n e F. a. V a r t e r e s z V. Studies on the heterogeneity and metabolic activity of histones from rabbit bone marrow cells. The British Journal of Cancer, 1963, XVII, 2, 377.
66. H o l l i n g w o r t h J.W. Effects of -6- azauridine on regenerating bone marrow. Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 401.
67. H u g g i n s C., F a d y e n M.E., W i e g e E. A quantitative study of neutral fat, solids and water in the bone of marrow of normal and anemic limbs and the effect of centrifugation on marrow. Anat. Record, 1940, 76, 309.
68. J a s t r o w i t z H. Zur Chemie des Knochenmarks bei experimentellen Anämien. Zeitschr. f. d. Gesamte Experim. Medizin, 1927, 55, 3-4, 523.
69. J a s i n s k a J., M i c h a l o w s k i A. Influence of x-rays on the incorporation of deoxyribonucleic acid precursors into some mammalian cells in vitro Nature, 1962, 196, 1326.
70. К а т о К а н ъ и т и Acta med., 1962, 53, 10, 764. Нит. по р.ж. Биология, 1963, 154, 208.
71. K l e i n W. Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel, XXXVII über Nucleosidase. Z. Physiol. Chem., 1937, 231, 125.
72. K o r e n c h e w s k y V., H a l l K. Effect of sex hormones on the blood in rats. J. Endocrinal., 1945, 4, 103.
73. K r a u s e R.F. Changes induced by anemia in the bone marrow lipide cats. J. biol. chemistry, 1943, 149, 2, 395.
74. L a j t h a L.G. Bone marrow cell Metabolism. Physiol. reviews, 1957, 37, 1, 51.
75. L a j t h a L.G., O l i v e r R., K u m a t o r i T., E l l i s F. On the mechanism of radiation effect on DNK synthesis. Radiat. Res., 1958, 8. 1.
76. L a w r e n c e J.S. Physiology and functions of the white blood cells. J.AMA, 1955, 157, 14, 1212-1218.

77. Lochhead A.C., Kramer S., Goldberg A. Quantitative measurement of the iron-incorporating enzyme in relation to marrow cells and liver tissue in the rabbit. Brit. J. Haematol., 1963, 9, 1, 39.
78. Lund P.K., Abadi D.M., Mathies I.G. Lipid composition of normal human bone marrow as determined by column chromatography. J. Lipid Res., 1962, 3, 95.
79. Lutwak - Mann C. Acid-soluble P compounds in Bone Marrow. Biochem. J., 1947, 41, 30.
80. Lutwak - Mann C. Some Aspects of Phosphorus Metabolism in Bone Marrow. Biochem. J., 1951, 49, 300.
81. Lutwak - Mann C. Some Aspects of Phosphorus Metabolism in Bone Marrow 2. Changes in the content of phosphorus compounds and reducing substances in bone marrow and spleen, caused by ionizing radiation and other factors which depress the function of blood-forming tissue. Biochem. J., 1952, 52, 3, 356.
82. McCoy R.H. and Schultze M.O. Chemical studies related to hematopoietic activity of bone marrow. J. Biol. Chemistry, 1944, 156, 2, 479.
83. Menten M.L. Cancer Res., 1952, 12, 231. Цит. по Сейц И.Ф. и Лугановой И.С., 1967.
84. Menten M.L., Williams M. Nucleic acid content of bone marrow aspirated from patients with leukemia. Cancer Res., 1953, 13, 733.
85. Морезек А., Клара К.Н. and Отто Н.И. Регенерация костного мозга после рентгеновского облучения с терапевтической целью. Радиобиол., Радиотерапия, 1967, 8, 3, 311.
86. Морезек А. and Отто Н.И. К вопросу об изучении функции костного мозга при облучении. Радиобиол., Радиотерапия, 1967, 8, 3, 317.
87. Mulder E., De Gier J., Mandeenen L.I.M. Phosphatide patterns of bone marrow. Biochimica et Biophysica Acta, 1962, 59, 2, 502.
88. Naches T.F. Peptide synthesis in bone marrow insulin and thyroxin effects. Am. J. Physiol., 1962, 203, 693.
89. Newlin H.E., McCay C.M. Bone marrow fat storage in rabbits. Arch. Biochem., 1948, 17, 1, 125.

90. Norimitzu, Shimuzi. II Effect of suspending solution on the oxygen consumption of rabbit bone marrow. *Oxayama Zgalkai Zasshi.* 1958, 70, 2901, cit. chem. abstr., 1958, 53, 11, 10461.
91. Nye R.N. Bone marrow volume in rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1931, 29, 34.
92. Orr I.W. a. Stickland L.H. The metabolism of bone marrow. *The Biochemical Journal*, 1938, 32, 3, 567.
93. Perretta M., Piecher-Perretta M., Mingueli J. Glucose effect on the in vitro uptake of C-14 formate by the nucleic acids of rat bone marrow. *Arch. Biochem.*, 1964, (a), 105, 449.
94. Perretta M., Rudolph W., Aquirre G., Hodgson G. The metabolic pattern of ¹⁴C formate incorporation in vivo and in vitro into the nucleic acids of normal mouse spleen and bone marrow. *Biochim. Biophys. Acta*, 1964 (g), 87, 157.
95. Pietrusko R. Lipids of red bone marrow from rat epiphyses. *Biochim. Biophys. Acta*, 1962, 64, 562.
96. Rabinovitch M., Andreucci D. A histochemical study of "acid" and "alkaline" phosphatase distribution in normal human bone marrow smears. *Blood*, 1949, 4, 580.
97. Schubert I.G., Rinneberg H. Der zytochemische Nachweis von Adenosintriphosphat spaltenden Fermenten bei PH 7,2 in menschlichen Knochenmarksausstrichen. *Blut*, 1962, 8, 282.
98. Schultze M.O. The relation of copper to cytochrome oxidase and hematopoietic activity of the bone marrow of rats. *J. Biol. Chem.*, 1941, 138, 219.
99. Schretzenmayer R., Bruchler H. Über die Atmung des menschlichen Knochenmarks. *Klin. Wschr.*, 1936, 15, 28, 998.
100. Shirakawa S. Hemopoiesis and nucleic acid metabolism. III. Incorporation of C¹⁴ labelled formate into nucleic acid bases of rabbit bone marrow cells in vitro. *J. Ach. Int. Med.*, 1963, 10, 79.
101. Smellie R.M.S., Humphrey G.F., Kay E.R.M., Davidson S.N. The Incorporation of Radioactive phosphorus into the Nucleic Acids of Different Rabbit Tissues. *Biochem. J.*, 1955, 60, 2, 177.
102. Sperry W.M. A method for the determination of total lipides and water in brain tissue. *J. Biol. Chem.*, 1954, 209, 377.

103. S t e v e n s C.E., D a o u s t R., L e b l o u d C.P.
Rate of synthesis of desoxyribonucleic acid and mitotic rate in liver and intestine. J. Biol. Chem., 1953, 202, 1, 177.
104. S y k e s M.P., S a v e l N., C h u F.C.H., B o n a -
d o n n a G., F a r r o w I., M a t h i s M.
Отдаленные результаты действия терапевтического
облучения на костный мозг. 1964, 17, 9, 1144, /СПА/.
105. S y k e s M.P., C h u F.C.H., W i l k e r s o n .
Местные изменения костного мозга после лучевой
терапии. Radiology, 1960, 75, 6, 919, /СПА/.
106. T a k e u c h i N., I r a t a n i N., W e l l i s W.W.,
W e s t e r m a n M.P. Cholesterol biosynthesis in
rabbit blood and bone marrow effect of hematopoietic
stimulation and dietary cholesterol. Biochem. biophys.
acta, 1966, 125, 2, 375.
107. T h o r e l l B.O. Studies on the formation of cellular
substances during blood cell production. Acta Med.
Scandinavica, 1947, suppl. C.C. (200), 45, 104.
108. T h o m a s E.D., L o c h t e H.L. Desoxyribonucleic
acid synthesis by bone marrow cells in vitro. Blood,
1957, 12, 1086.
109. T o b i a s c h W. Über die Anwendung cytochemischer
Methoden in der Haematologia. Polica Haematologica,
1962, 70, 133.
110. U y c k i E.M., K e y H., S a l e r n o P.R. In vitro
leucine incorporation into protein of normal and
X-irradiated rabbit bone marrow cells. Am. J. Physiol.,
1960, 198, 3, 652.
111. V a l e n t i n e N.N. Quantitative Biochemical studies
on Leukocytes in Man. A review. Blood, 1951, VI, 9,
845.
112. W a c h s t e i n M. Alkaline, phosphatase activity in
normal and abnormal human blood and bone marrow cells.
J. Lab. Clin. Med., 1946, 31, 1.
113. W a c h s t e i n M. The distribution of histochemically
demonstrable glycogen in human blood and bone marrow
cells. Blood, 1949, 6, 4, 1, 54.
114. W a c h s t e i n M. Histochemical Demonstration of
Reducing Activity in Normal and Leukemic Blood and
Bone Marrow Cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950,
73, 2, 306.
115. W a g n e r R. The estimation of glycogen in whole blood
and white blood cells. Arch. biochem., 1946, 11, 249.

116. W a g n e r R. Studies on the physiology of the white blood cell. The glycogen content of leukocytes in leukemia and polycythemia. Blood, 1947, 2, 235.
117. W a r r e n C.O. The oxygen consumption of rabbit bone marrow in relation to its morphology. Am. J. Physiol., 1934, 110, 61.
118. W a r r e n C.O. Respiration and glycolysis of rabbit bone marrow in serum in relation to cellular components. Am. J. Physiol., 1940, 131, 176.
119. W a r r e n C.O. The metabolism of rabbit bone marrow in serum. Am. J. of Physiology, 1940, 128, 3, 455.
120. W a r r e n C.O. Respiration and glycolysis of bone marrow of rabbits exposed to lowered oxygen tension. Am. J. Physiol., 1941, 135, 249.
121. W a r r e n C.O., C a r t e r C.E. The pasteur effect in bone marrow studied with carbon monoxide-oxygen mixtures. J. Biol. Chem., 1943, 150, 267.
122. W a r r e n C.O. Role of bicarbonate in action of serum in supporting tissue respiration. J. Biol. Chem., 1944, 156, 559.
123. W h i t e J.C., L e s l i e I., D a v i d s o n I.N. Nucleic acids of bone marrow cells, with special reference to pernicious anaemia. J. Path. Bact., 1953, 66, 291.
124. Y a m a d a E.W. The phosphorolysis of nucleosides by Rabbit Bone Marrow. J. Biol. Chem., 1961, 236, 11, 3043.