

2254/2-79



сообщения  
Объединенного  
института  
ядерных  
исследований  
Дубна

CY132

F-61

11/vi-79

18 - 12262

М.В.Голованов, Н.А.Гундорин, С.Ф.Гундорина,  
Б.Отгоолой, М.В.Фронтасьева, В.П.Чинаева,  
А.С.Шиловцева

ПРИМЕНЕНИЕ

НЕЙТРОННОГО АКТИВАЦИОННОГО АНАЛИЗА  
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

1979

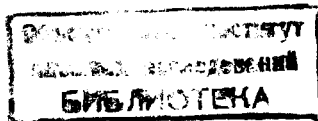
18 - 12262

М.В.Голованов\*, Н.А.Гундорин, С.Ф.Гундорина,  
Б.Отгоолой, М.В.Фронтасьева, В.П.Чинаева,  
А.С.Шиловцева\*

ПРИМЕНЕНИЕ  
НЕЙТРОННОГО АКТИВАЦИОННОГО АНАЛИЗА  
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

---

\* Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР.



Голованов М.В. и др.

18 - 12262

Применение нейтронного активационного анализа для изучения некоторых показателей водно-солевого обмена

Представлена методика экспрессного определения содержания макроэлементов К, Na, Ca, Mg, P, Cl в пораженных и непораженных тканях, а также биологических жидкостях подопытных животных (крыс) с целью изучения показателей водно-солевого обмена *in vitro* с чувствительностью ( $10^{-4}$  -  $10^{-6}$ ) г/г по сырому весу с ошибкой от 5% для Na и Cl до 15% для K и Ca. Полученные результаты свидетельствуют об изменении элементного состава в процессе развития карциносаркомы Уокера. На пятый день после перевивки отмечается существенный дефицит кальция в кости. Содержание Ca, Cl и Na в мышечной ткани, прилежащей к опухоли, и в самой опухоли в 2-3 раза выше, чем в мышечной ткани контрольной группы. На десятый день содержание кальция в головном мозге у подопытных животных в 4 раза меньше, чем у контрольных. Вследствие значительной величины природной дисперсии элементного состава тканей экспериментальных животных не удается дать полного количественного описания динамики его изменения в процессе развития карциносаркомы Уокера. В качестве источника нейтронов использовался реактор ИБР-30 с потоком тепловых и быстрых нейтронов до  $3 \cdot 10^{10}$  н/см<sup>2</sup>·с в канале пневмотранспорта.

Работа выполнена в Лаборатории нейтронной физики ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1979

Golovanov M.V. et al.

18 - 12262

Neutron Activation Analysis Application to the Investigation of Some Data on Water-Salt Exchange

The express method of K, Na, Ca, Mg, P, Cl macroelements content detection in invaded and noninvaded tissues and also in biological liquids of experimental animals (rats) is presented. Its aim is the investigation of some data on water-salt exchange *in vitro* over dry weight with an error from 5% for Na and Cl to 15% for K and Ca. The obtained results evidence for elements substituents changing in Walker's carcinosarcoma growth. On the fifth day after reinoculation the sufficient deficit of Ca in bone has been marked. Ca, Cl and Na content in muscle tissue adjoining to tumour and in the tumour itself is 2-3 times larger than in the muscle tissue of the control group. On the tenth day Ca content in brain was four time less than in the control group. Due to a considerable value of nature dispersion of the element content of experimental animals we have not managed to make a complete quantitative description of the dynamics of the element content in the experimental animals organs in the process of Walker's carcinosarcoma growth. The IBR-30 reactor with thermal and fast neutron flux density up to  $3 \cdot 10^{10}$  n/cm<sup>2</sup>·с in the pneumotransport channel has been used as a neutron source.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1979

Количественный анализ и обобщение данных о развитии опухолевых процессов необходимы для выявления закономерностей и критериев, характеризующих опухолевый рост. Эти исследования базируются на изучении динамических характеристик материала<sup>/1/</sup>.

Выявление закономерностей нарушения водно-солевого обмена в ранние стадии развития опухоли существенно для оценки интенсивности ее роста, эффективности противоопухолевого лечения и функционального состояния организма.

В ряде работ отмечается параллелизм между изменением содержания электролитов в организме и интенсивностью роста опухоли<sup>/2-6/</sup>. Публикуемые данные, однако, носят разрозненный характер и нередко противоречивы. Поэтому требуется дальнейшее изучение взаимосвязи изменения обменных показателей с возникновением и развитием опухолевого процесса.

В настоящей работе представлена методика экспрессного определения содержания макроэлементов: калия, натрия, кальция, магния, фосфора и хлора - в пораженных и непораженных тканях, а также биологических жидкостях подопытных животных с целью изучения показателей водно-солевого обмена.

Были использованы беспородные крысы-самцы в возрасте двух и пяти месяцев от одного и того же потомства самок питомника ОНЦ АМН СССР. Группа из девяти подопытных и семи контрольных животных находилась в идентичных условиях содержания и питания. Забор биологических материалов проводился в утренние часы в интервале между третьим и пятнадцатым днями после перевивки карциносаркомы Уокера. Ткани и биологические жидкости упаковывались в полиэтиленовые капсулы и хранились при температуре -20 °С. Высушивание проб проводилось в сублимационной установке ТГ-5.

Применение инструментального нейтронного активационного элементного анализа связано с известными его преимуществами: большой производительностью, надежностью и высокой чувствительностью.

Если длительности облучения и измерения одинаковы:  $T_{\text{обл.}} = T_{\text{изм.}} = T$ , а время выдержки много меньше периода полураспада радиоактивного нуклида:  $T_{\text{выд.}} \ll T_{1/2}$ , то количество элемента в пробе можно рассчитать по формуле

$$m = \frac{A}{6.025 \cdot 10^{23} \epsilon k \gamma \sigma} \frac{\lambda}{\Phi (1 - e^{-\lambda T})^2} \frac{N_e}{K_{\text{эф}}}$$

$m$  - количество элемента в граммах,  $A$  - массовое число изотопа,  $\epsilon$  - распространенность изотопа,  $k \gamma$  - квантовый выход,  $\sigma$  - сечение ядерной реакции,  $\text{см}^2$ ;  $\lambda = 0,693/T_{1/2}$  - постоянная распада,  $\text{с}^{-1}$ ;  $\Phi$  - плотность потока нейтронов,  $\text{н/см}^2 \cdot \text{с}$ ;  $N_e$  - число зарегистрированных импульсов в пике полного поглощения,  $K_{\text{эф}}$  - эффективность регистрации  $\gamma$ -квантов. Пороговую чувствительность рассчитывают исходя из предположения, что минимальное значение активности, уверенно выделяемое из фона, в три раза превышает стандартное отклонение фоновых отсчетов <sup>77</sup>:  $N_e \geq \sqrt{3} N_{\text{ф}}$ .

В табл. 1 приведены используемые реакции, соответствующие ядерно-физические константы, а также расчетный порог чувствительности для плотности потока  $10^{10} \text{ н/см}^2 \cdot \text{с}$  и  $T_{\text{обл.}} = T_{\text{изм.}} = 1 \text{ ч}$ .

Облучение проводится в канале пневмотранспорта импульсного быстрого реактора /ИБР-30/ Лаборатории нейтронной физики ОИЯИ в потоке тепловых и быстрых нейтронов  $/2 \div 3 \cdot 10^{10} \text{ н/см}^2 \cdot \text{с}$ .

Анализируемая проба облучается совместно с монитором, что вызвано необходимостью нормировки по плотности нейтронного потока. Используется реакция  $^{63}\text{Cu}(n, \gamma)^{64}\text{Cu}$ , в результате которой образуется радиоактивный нуклид меди-64 с периодом полураспада  $T_{1/2} = 12,7 \text{ ч}$ .

Необходимость проведения большого количества анализов выдвигает требование одновременного определения содержания всех шести элементов. Это несколько снижает чувствительность анализа, так как периоды полураспада образующихся радиоактивных нуклидов существенно различны - от 2,3 минуты для алюминия-28 до 14,9 часа для натрия-24 - и, следовательно,

Таблица 1

Ядерная реакция	Распространенность нейтрона в потоке изотопа %	Энергетический диапазон нейтронов	Сечение (барн)	Период полураспада $T_{1/2}$	Энергия $\gamma$ -кванта (МэВ)	Квантовый выход на 100 распадов	Абсолютная эффективность $K_{\text{эф}}$ (%)	Расчетный порог чувствительности $\frac{dN_e}{dt}$ (н)
$^{41}\text{K}(n, \gamma)^{42}\text{K}$	6,77	Т.Н.	1,3	12,4 ч	1,53	18	0,45	$0,082 \cdot 2,45 \cdot 10^{-5}$
$^{23}\text{Na}(n, \gamma)^{24}\text{Na}$	100	Т.Н.	0,53	14,9 ч	1,37 2,75	100	0,48 0,32	$0,100 \cdot 5 \cdot 10^{-7}$ $0,041 \cdot 4,8 \cdot 10^{-7}$
$^{48}\text{Ca}(n, \gamma)^{49}\text{Ca}$	0,19	Т.Н.	1,1	8,5 мин	3,1	89	0,31	$0,023 \cdot 5,15 \cdot 10^{-5}$
$^{26}\text{Mg}(n, \gamma)^{27}\text{Mg}$	11,2	Т.Н.	0,027	9,5 мин	0,84	70	0,81	$0,307 \cdot 3,13 \cdot 10^{-5}$
$^{37}\text{Cl}(n, \gamma)^{38}\text{Cl}$	24,5	Т.Н.	0,43	37,3 мин	1,64 2,17	30	0,65	$0,100 \cdot 5,2 \cdot 10^{-5}$
$^{27}\text{Al}(n, \alpha)^{24}\text{Mg}$	100	Спектр деления	0,001	2,3 мин	1,78	100	0,43 0,37	$0,090 \cdot 1,14 \cdot 10^{-6}$ $0,067 \cdot 1,45 \cdot 10^{-6}$

оптимальный временной режим: облучение - выдержка - измерение - для всех элементов одновременно недостижим. На основании результатов экспериментальной оптимизации был выбран режим:  $T_{\text{обл.}} = T_{\text{изм.}} = 15 \text{ мин.}$  Время выдержки определяется возможностями транспортировки облученного образца и составляет 30 с.

Гамма-кванты наведенной активности регистрируются коаксиальным Ge(Li)-детектором объемом 50 см с разрешением 3 кэВ по линии 1330 кэВ  $^{60}\text{Co}$ , размещенным в экспериментальном зале в непосредственной близости от нейтронного канала /рис. 1/.

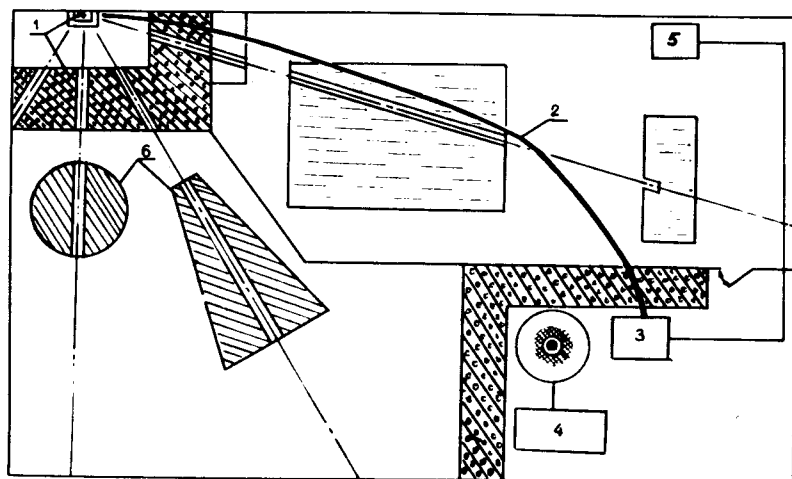


Рис. 1. Схема расположения пневмотранспортной системы и  $\gamma$ -спектрометра в экспериментальном зале ИБР-30. 1 - активная зона и биологическая защита; 2 - пневмотранспортный канал; 3 - стойка управления; 4 -  $\gamma$ -спектрометр; 5 - компрессор; 6 - экспериментальные установки.

Импульсный характер источника нейтронов определяет импульсное распределение во времени уровня фона. Поэтому для снижения средней интенсивности счета фона амплитудный анализатор импульсов, синхронизированный с импульсом мощности реактора, работает в режиме временного окна длительностью 213 мс с задержкой 13 мс и частотой запуска 4 Гц.

На рис. 2 показана блок-схема электронной аппаратуры. Информация об амплитудном спектре заносится в память 4096-канального анализатора импульсов, откуда она может быть

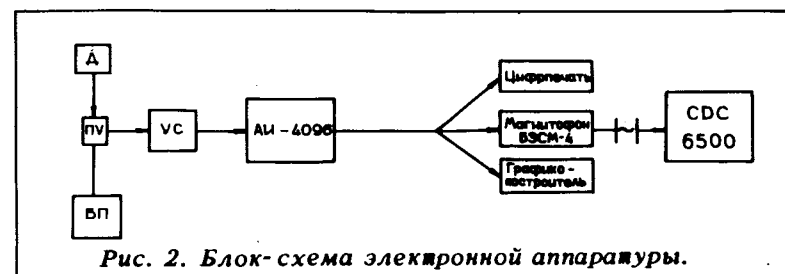


Рис. 2. Блок-схема электронной аппаратуры.

выведена на цифropечать, графopостроитель или переписана на магнитную ленту с участием ЭВМ БЭСМ-4. Типичный вид аппаратного  $\gamma$ -спектра приведен на рис. 3. Цифры, указывающие энергию  $\gamma$ -квантов тех пиков, которые используются в расчетах, заключены в рамку. Имеется возможность предварительной обработки спектров на осциллографе со световым карандашом с использованием программ предварительной обработки физической информации. Окончательная обработка проводится на ЭВМ CDC-6500. По программе SAMPO<sup>/8/</sup> вычисляется площадь под пиком, пропорциональная содержанию элемента, и ошибка, рассчитываемая из конечного  $\chi^2$  и матрицы ошибок. В основе расчета лежит стандартный анализ методом наименьших квадратов.

Для определения абсолютного содержания применены эталоны, химический состав и весовое количество элементов в которых приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Химическое соединение	KCl	KCl	CaO	MgO	NaHCO <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
Элемент	K	Cl	Ca	Mg	Na	P
Весовое количество /мг/	5,5	5,0	5,2	5,1	5,3	100

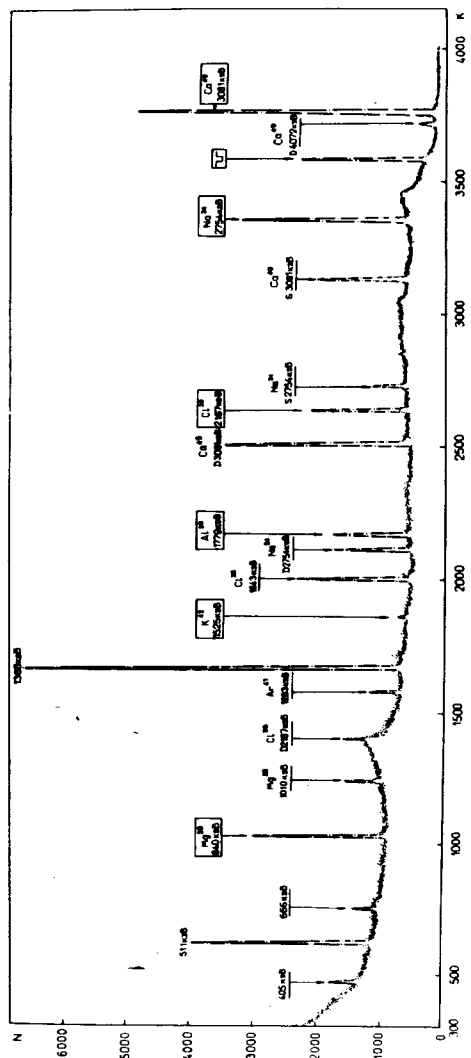


Рис. 3. Аппаратурный  $\gamma$ -спектр, полученный при анализе космической жидкости. k - номер канала, N - число импульсов в канале.

Чтобы избежать ошибок, связанных с неравномерностью плотности нейтронного потока по длине капсулы, геометрические параметры проб и эталонов выдержаны одинаковыми. В качестве матрицы-наполнителя в эталонах использована сахароза.

Из сравнения результатов обработки спектров исследуемой пробы и эталона на основе стандартных схем расчета<sup>9/</sup> вычисляются значения содержания определяемых элементов в миллиграммах на один грамм сырого веса.

В табл. 3 приводятся результаты анализа некоторых органов и тканей, усредненные по контрольной группе животных, а также данные других авторов. В качестве ошибки приведена аналитическая погрешность ( $\sigma_{ан.}$ ), которая складывается из статистических ошибок при анализе проб, эталона, мониторинга и ошибок при взвешивании и составляет в среднем 10%. Расхождение результатов, превышающее аналитическую ошибку, объясняется наличием природной дисперсии<sup>10/</sup>  $\sigma_{пр.}$ :

$$\sigma_{об.} = \sqrt{\sigma_{ан.}^2 + \sigma_{пр.}^2}$$

которая существенно зависит от степени однородности и представительности выборки. В нашей работе  $\sigma_{пр.}$  определяемая по девяти животным, составляет /15-30/%.

Представленные на рис. 4-6 результаты анализа мозга, костной ткани, мышечной ткани, прилежащей к опухоли мышечной ткани, центральной части опухоли и цельной крови указывают на наличие изменений элементного состава в процессе роста опухоли. Однако значительная ошибка не позволяет сделать надежных количественных оценок по всем шести элементам. Известные колебания элементного состава в зависимости от времени суток, времени года, возраста, пола, биогеохимической обстановки, ряда индивидуальных особенностей<sup>11,12/</sup> и результаты, полученные в настоящей работе, выдвигают жесткие требования к однородности подопытных животных и условий эксперимента при изучении взаимосвязи элементного состава с развитием опухолевого процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Применение нейтронного активационного анализа на реакторе ИБР-30 позволяет одновременно определять содержание

Таблица 3

Наименование ткани	Mg (мг/г)	K (мг/г)	P (мг/г)	Cl (мг/г)	Na (мг/г)	Ca (мг/г)
Кость	1,66±0,13	1,74±0,11	47±3	1,08±0,05	2,84±0,13	124 ± 7
Мозг	0,16±0,03	3,6±0,48	3,7±0,5	1,3±0,07	1,14±0,05	0,76±0,06
	0,34±/14/	3,85 /14/	3,89/14/	1,5 /14/	1,13/14/	
Печень	0,57±0,03	3,22±0,35	3,87±0,25	0,76±0,04	0,51±0,03	0,07±0,02
		1,5 /14/	3,81/14/	1,22/14/	0,58/14/	
Селезенка	0,17±0,01	4,52±0,5	4,41±0,34	1,32±0,07	0,61±0,03	0,23±0,05
		3,62±/14/	3,84/14/	1,92/14/	0,6/14/	

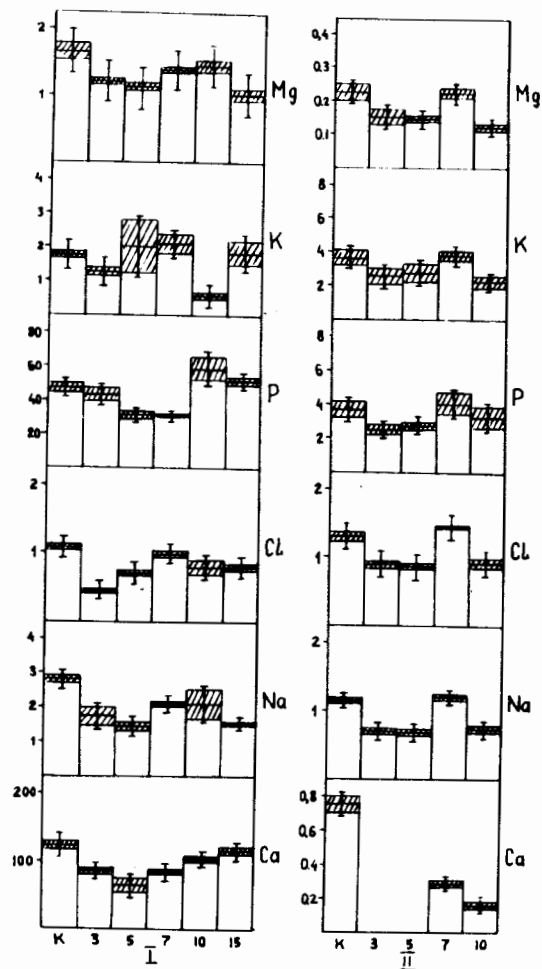


Рис. 4. Содержание основных макроэлементов в костной ткани /I/ и мозге /II/ у контрольных /K/ и подопытных животных на 3, 5, 7, 10, 15-й дни после перевивки в миллиграммах на 1 грамм сырого веса.

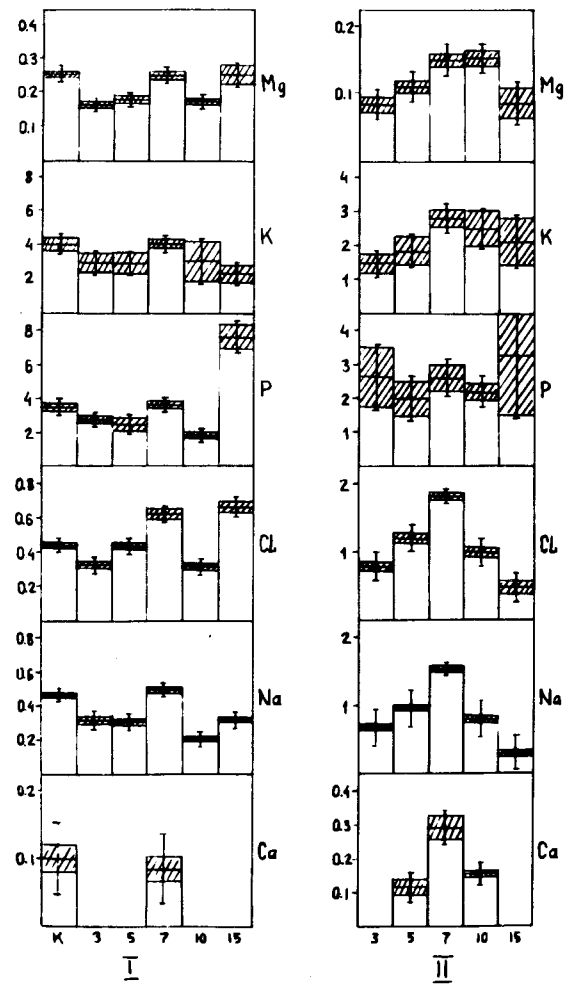


Рис. 5. Содержание основных макроэлементов в мышечной ткани /I/ и мышечной ткани, прилежащей к опухоли /II/, у контрольных /K/ и подопытных животных на 3, 5, 7, 10, 15-й дни после перевивки в миллиграммах на грамм сырого веса.

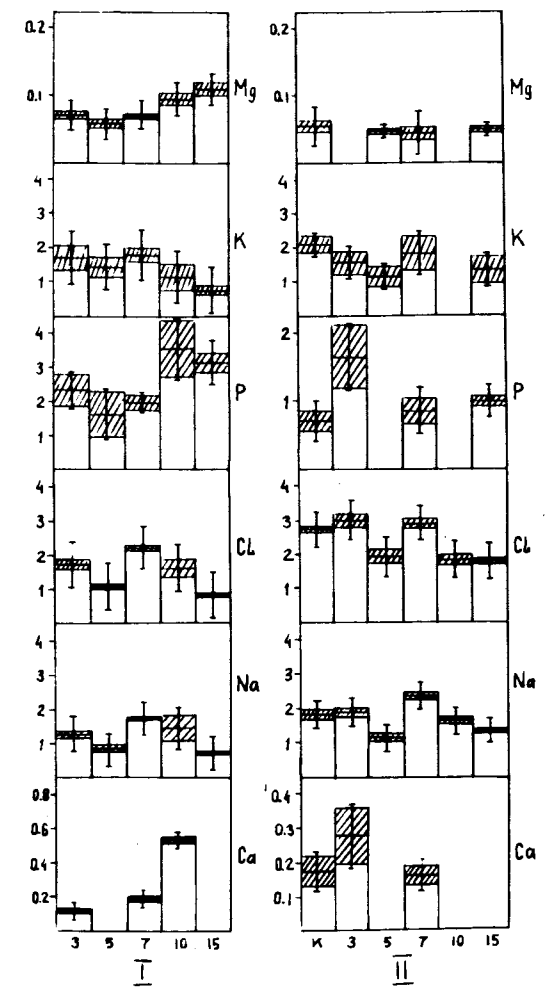


Рис. 6. Содержание основных макроэлементов в центральной части опухоли /I/ и целой крови /II/, у контрольных /K/ и подопытных животных на 3, 5, 7, 10, 15-й дни после перевивки в миллиграммах на 1 грамм сырого веса.



шести макроэлементов К, Na, Ca, Mg, P, Cl в тканях и биологических жидкостях подопытных животных *in vitro* с чувствительностью  $10^{-4}$  -  $10^{-6}$  г/г по сырому весу с ошибкой от 5% для Na и Cl до 15% для К и Ca.

2. Полученные результаты свидетельствуют об изменениях элементного состава в процессе развития карциносаркомы Уокера. На пятый день после перевивки отмечается существенный дефицит кальция в кости. Содержание кальция, хлора и натрия в мышечной ткани, прилежащей к опухоли, и в самой опухоли в 2-3 раза выше, чем в мышечной ткани контрольной группы. На десятый день содержание кальция в головном мозге у подопытных животных в 4 раза меньше, чем у контрольных.

3. Вследствие значительной величины природной дисперсии элементного состава тканей экспериментальных животных не удается дать полного количественного описания динамики его изменения в процессе развития карциносаркомы Уокера.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. "Наука", М., 1974.
2. Каудри Е. Раковые клетки. ИЛ., М., 1958.
3. Кавецкий Р.Е. Опухоль и организм. Государственное медицинское изд-во УССР, Киев, 1962.
4. Пашинский В.Г. Вопросы онкологии. 1970, т. XVI, с. 7.
5. Шиловцева А.С. В кн.: Функциональные исследования в клинической онкологии. М., 1968, с.81-84; Шиловцева А.С. В кн.: Механизмы регулирования жизнедеятельности организма в условиях патологии. Материалы V Всесоюзной конференции патфизиологов. Баку, 1970, с. 672.
6. Осинский С.П., Повжикова М.С. Вопросы онкологии, 1977, т. XXIII, с.1.
7. Егуазаров Б.Г., Корытко Л.А., Сельдяков Ю.П. Измерительная техника в инструментальном нейтронно-активационном анализе. Атомиздат, М., 1972.
8. Routti J.T., Prussin S.G. Nucl.Instr. & Meth., 1969, 72, p.125.
9. Активационный анализ. Сборник, ФАН, Ташкент, 1971.

10. Кист А.А. Биологическая роль химических элементов и периодический закон. ФАН, Ташкент, 1973.
11. Кист А.А. и др. О суточном постоянстве элементного состава крови человека. В сб.: Активационный анализ биологических объектов, ФАН, Ташкент, 1967.
12. Turkstra J. et al. J. of Radioanalytical Chem., 1977, 37, p.473-481.
13. Kostic K. et al. J. of Radioanalytical Chem., 1977, 37, p.403-413.
14. Кист А.А. и др. В кн.: Труды I Всесоюзного координационного совещания по активационному анализу. ФАН, Ташкент, 1962.

Рукопись поступила в издательский отдел  
21 февраля 1979 года.