

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИИ
ТРАНСУРАНОВЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

Ю.И. Москалев, Э.И. Рудницкая, Л.А. Булдаков, А.П. Нифатов,
Л.Г. Филиппова

Институт биофизики Министерства здравоохранения
Москва, Союз Советских Социалистических Республик

Abstract

In the experiments on rats and dogs we have studied late effects of malignant and neomalignant development after the intake of various compounds of Pu-239, Am-241 and Np-237.

It has been shown that dogs and rats after the intake of transuranium elements develop osteosarcomas, leucosis, tumours of lungs, liver, kidneys and other organs, sclerotic processes (contracted liver, nephrosclerosis, pneumosclerosis) at the sites of deposition or transition of the isotope and septical processes of various localization.

After the intake of Pu-239 the minimum osteosarcomogenic dose is within 5 rad and after Am-241 - 17 rad.

The maximum frequency of osteosarcoma development after the intake of Am-241 is 33% in rats and 100% in dogs. With the decrease of dose accumulated in the bone tissue the relative osteosarcomogenic efficiency is increased in dogs as compared to rats from 3 to 30 times. When the doses are close to minimum effective ones the osteosarcomogenic activity of Pu-239 is five-fold that of Am-241. The development of leucosis after the intake of transuranium elements is more often and occurs at earlier periods relative to control animals. The maximum yield of kidney tumours (2-4,5%) is observed with Am-241 when the doses used are within 35-200 rad. After the inhalation of soluble compounds of Am-241 the frequency of pneumosclerosis and lung tumour development is lower as compared to Pu-239. The routes of Am-241 and Pu-239 intake into the body do not affect the values of carcinogenic doses for the particular tissue. The minimum osteosarcomogenic and leucomogenic dose for nitrate of Np-237 after intravenous injection is below 0.1 Ci/kg.

Введение

Хорошо известно, что при поражении ионизирующей радиацией могут возникать опухолевые и неопухолевые формы отдаленных последствий¹⁻². В настоящем сообщении представляются результаты экспериментальных исследований по изучению отдаленных послед-

ствий у крыс и собак при попадании в организм различных доз $Pu-239$, $Am-241$, № -237

Результаты исследований

После инкорпорации трансураниевых элементов у животных чаще всего развиваются остеосаркомы¹⁻³. Частота возникновения остеосарком и сроки гибели животных определяются количеством вводимой активности. В диапазоне доз от 30 до 60 рад при поражении $Pu-239$ злокачественные опухоли костной ткани возникают после однократного интраперитонеального, подкожного, ингаляционного и длительного перорального введения.

После ингаляции плутоний пентакарбоната аммония остеосаркомы развились у 2 из 192 крыс, в скелете которых аккумуляровались дозы излучения, равные 3,6 и 6,4 рад, а после ингаляции цитрата $Pu-239$ у 2 из 157 крыс, в скелете которых аккумуляровалась доза излучения, равная 16,6 рад. Остеосаркомы не наблюдались у контрольных крыс. Минимальная остеосаркомогенная доза при инкорпорации $Pu-239$ находится в пределах 5 рад. Следует подчеркнуть, что продолжительность жизни крыс с остеосаркомами, в скелете которых аккумуляруются дозы излучения меньше 100 рад, обычно такая же как и контрольных животных, а иногда превышает ее. Так, например, после ингаляции цитрата $Pu-239$ в количестве 0,008 мккюри и плутоний пентакарбоната аммония в количестве 0,045 мккюри средняя продолжительность жизни крыс с остеосаркомами, в скелете которых аккумуляровались дозы излучения, равные соответственно 16,6 и 25,2 рад были равны 787 ± 69 и 736 ± 35 дней. Продолжительность жизни экспериментальных крыс без остеосарком оказались равной 635 ± 3 и 519 ± 11 дней, а контрольных крыс не получивших $Pu-239$, 571 ± 8 дней. Опыты по изучению отдаленных последствий при инкорпорации разных солей $Am-241$ поставлены на 1716 крысах и 55 собаках.

После инкорпорации америция-241 у крыс и собак также возникают остеосаркомы, частота и скорость развития которых зависит от радиационной дозы в костях. Частота возникновения остеосарком у крыс при введении америция-241 в виде лимоннокислой или азотнокислой соли также не зависит от пути поступления изотопа. При введении азотнокислой соли $Am-241$ наибольшая частота остеосарком у крыс обнаруживается при аккумуляции в скелете доз порядка 700-750 рад, в то время как в случае введения лимоннокислой соли при дозах 1600-3800 рад. При дальнейшем увеличении дозы процент остеосарком падает, что обусловлено вероятно сокращением продолжительности жизни крыс или тормозящим действием массивного альфа-облучения на регенерацию костной ткани. Снижение радиационной дозы также ведет к понижению частоты выхода остеосарком, которое сопровождается удлинением латентного периода необходимого для развития опухолей. Достоверное увеличение частоты остеосарком у крыс при поражении $Am-241$ обнаружено при аккумуляции в скелете за время жизни дозы, равной 17 рад.

Частота возникновения остеосарком у крыс значительно ниже, чем у собак. Если у крыс частота при инкорпорации $Am-241$ не превышает 33%, то у собак при дозах в скелете от 344-3320 рад остеосаркомы обнаруживаются у 100% животных.

I/ В работе приводятся средние дозы, аккумулярованные тканью к моменту гибели животного.

Относительно сравнительной чувствительности собак к остеосаркомогенному действию $Pu-239$ и $Am-241$ пока говорить преждевременно. Можно отметить, что остеосаркомы возникают у 100% собак при аккумуляции в скелете доз равных 330–3400 рад. При одинаковых тканевых дозах у собак частота остеосарком в 3–30 раз выше, чем у крыс (рис. 1). Наряду с остеосаркомами у собак, павших в отдаленные сроки после внутривенного введения $Am-241$, обнаружили развитие лейкозов, мезотелиомы брюшной полости, эндотелиомы печени, светлоклеточного рака почки. Мезотелиома брюшной полости (рис. 2) и эндотелиома печени развились у собаки, павшей на 882 сутки, после инъекции $Am-241$ в дозе 1 мкюри/кг. В печени и скелете этой собаки, аккумуляровались дозы излучения, соответственно, 186 и 1000 рад. После инъекции такой же дозы $Am-241$ у собаки, павшей на 1429 сутки от начала опыта, обнаружили остеонхондросаркому бедра с множественными метастазами и светлоклеточный рак почки; доза в печени и скелете к моменту гибели составляла соответственно 236 и 1600 рад.

Сравнительный анализ экспериментальных данных свидетельствует о существовании некоторых различий в остеосаркомогенной эффективности $Pu-239$ и $Am-241$ (рис. 1). При инкорпорации $Pu-239$ остеосаркомы у животных возникают по сравнению с $Am-241$ при меньших средних дозах в скелете. При дозах близких к минимально эффективным частота остеосарком при поражении $Pu-239$ (2,5%), заметно выше, чем при воздействии $Am-241$ (0,5%). Максимальная частота остеосарком (≈ 30 –40%) у крыс при поражении $Am-241$ и $Pu-239$ оказалась практически одинаковой, и наблюдалась при аккумуляции в костной ткани примерно одинаковых тканевых доз (рис. 1). При низких дозах остеосаркомогенная активность $Pu-239$ приблизительно в 5 раз выше таковой у $Am-241$. Одним из моментов, определяющих более низкую частоту развития остеосарком у крыс при введении $Am-241$ по сравнению с $Pu-239$, является различие в микрогеометрии распределения их в костной ткани⁵⁻⁸. Следует подчеркнуть, что при инкорпорации подостро и хронически эффективных доз $Am-241$ у подопытных животных (крысы, кролики, собаки) развились в печени изменения типа цирроза с выраженной портальной гипертензией на фоне своеобразных изменений сосудистой системы⁹⁻¹⁰.

У крыс после инкорпорации $Am-241$ часто возникают лейкозы (рис. 3), радиационные дозы в скелете в пределах от 325 до 4650 рад. Лейкозы у подопытных животных по сравнению с контрольной группой возникают в более ранние сроки. Средний латентный период для лейкоза у контрольных крыс составляет 600 дней, а у подопытных он не превышает 500 суток. После инкорпорации $Am-241$ лейкозы чаще всего обнаруживаются у крыс, павших на 240–400 сутки, т.е. при сокращении продолжительности жизни на 30%. Интересно отметить, что лейкозы у собак также развивались значительно раньше, чем остеосаркомы при выраженном сокращении продолжительности жизни. Два случая лейкоза были обнаружены у собак павших на 204 и 371 сутки после внутривенного введения хлорида $Am-241$ в дозах 7,5 и 2,5 мкюри/кг при аккумуляции в костной ткани доз излучения, равных, соответственно 1870 и 1130 рад. Материалы рис. 3 свидетельствуют об отсутствии линейной зависимости доза-эффект для лейкемогенного действия $Am-241$ и существовании практического порога при дозах равных и ниже 70 рад на скелет. Истинную дозу на костный мозг предстоит оценить. Как видно из табл. 1 среднетканевые дозы в почках, при которых найдено учащение опухолей почек, сравнительно малы; 1,7–2750 рад. Максимальная частота опухолей почек обнаружена

при дозах 34–68 рад. Низкие тканевые дозы, при которых возникают опухоли, не являются истинными поскольку рассчитаны без учета неравномерности распределения америция в почке. Об этом свидетельствуют результаты гистоауторадиографических исследований (рис. 4). Повидимому, радиационные дозы в отдельных участках почки могут быть в 10–100 раз выше, чем среднетканевые, рассчитанные по данным средней концентрации изотопа в почечной ткани. Опухоли почек возникают не только у крыс, но и у собак, о чем упоминалось выше. Особенно высок процент опухолей почек был обнаружен у крыс при пероральном введении $Am-241$, когда в почках аккумуляровались дозы 84 и 268 рад (табл. I).

После ингаляции (собаки) или интратрахеальным введением (крысам) $Am-241$ у животных развивается различная патология со стороны легких. Это слабо выраженный пневмосклероз и опухоли легких. Тяжесть и частота этих заболеваний при поражении $Am-241$ несравненно ниже, чем после ингаляции $Pu-239$. Относительно меньшая частота возникновения патологии в легочной ткани при поражении цитратными и азотнокислыми соединениями $Am-241$ обусловлена сравнительно быстрой элиминацией изотопа из легких¹¹. Анализ материалов по бластомогенному действию $Am-241$ показывает, что наряду с возникновением "типичных" для америция опухолей скелета, почек и лейкозов у животных возрастает так же суммарная частота опухолей мягких тканей. Эксперименты по биологическому действию $Np-237$ были проведены с внутривенным введением крысам (156 крыс) азотнокислой соли. Внутривенное введение $Np-237$ в дозах $\leq 0,2$ мкк/кг не влияет на естественную продолжительность жизни животных. У животных павших в отдаленные сроки, наблюдается вся гамма отдаленных последствий, характерных для инкорпорации трансурановых элементов¹².

Остеосаркомы развивались у крыс после инкорпорации $Np-237$ в дозах 0,1; 0,5; 1 и 5 мккюри/кг. У части животных опухоли были множественными. При наименьшей из использованных доз $Np-237$ остеосаркомы были обнаружены у 2-х из 7 крыс, павших на 780 и 782 сутки, в скелете которых аккумуляровались дозы излучения, равные соответственно, 98 и 104 рад. Указанные дозы, повидимому не являются минимально остеосаркомогенными. Описано возникновение остеосарком при аккумуляции в скелете крыс и более низких доз¹³. Учащение случаев возникновения лейкозов типа гемоцитобластозов отмечено у крыс после внутривенного введения изотопа в дозах 0,5; 2,0 и 5,0 мккюри/кг. При инкорпорации нуклида в дозе 0,5 мккюри/кг лейкозы были обнаружены у 3 из 13 крыс, павших на 164, 367 и 420 сутки от начала опыта. В костной ткани этих крыс аккумуляровались дозы излучения равные 100–300 рад. При введении $Np-237$ в дозах 0,1 и 0,2 мккюри/кг у крыс, павших в отдаленные сроки развития лейкоза не наблюдали.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой биологической эффективности $Pu-239$, $Am-241$, $Np-237$. Среди неопухолевых форм преобладают склеротические процессы в местах депонирования изотопа или транзита (цирроз печени, нефросклероз, пневмосклероз), различные воспалительные процессы. Опухолевые формы преимущественно наблюдаются в местах наибольшего отложения изотопа и среди них чаще всего остеосаркомы, лейкозы, новообразование печени, почек и раки легких. Различные уровни отложения $Pu-239$ и $Am-241$ в печени и неодинаковый характер микрораспределения в костной ткани, вероятно, лежат в основе относительно большей остеосаркомогенной эффективности у крыс $Pu-239$ по сравнению с $Am-241$. Большая частота выхода опухолей почек в экспериментах с $Am-241$ также, повидимому, обусловлена различными уровнями

депонирования изотопа в почках и характером его микрораспределения. В основе большей остеосаркомогенной эффективности для собак по сравнению с крысами также вероятно лежат различия в микрогеометрии поглощения альфа-излучения в костной ткани сравниваемых животных.

Библиография

1. В.Н. Стрельцова (1964). Бластоогенное действие ионизирующей радиации. Москва, Медицина.
2. Ю.И. Москалев (1971). Отдаленные последствия лучевых поражений. Сб. работ под ред. Ю.И. Москалева. Москва, Атомиздат.
3. Л.А. Булдаков, Э.Р. Любчанский, Ю.И. Москалев, Л.П. Нифатов (1969). Проблемы токсикологии плутония. Москва, Атомиздат.
4. Yu.I. Moscalev (1972). Pu²³⁹ Problems of its biological effect. Health Physics, v. 22, 723-729.
5. Ю.И. Москалев, Э.И. Рудницкая (1971). Некоторые аспекты биологического действия Am-241. В кн. "Отдаленные последствия лучевых поражений под ред. Ю.И. Москалева, с. 509-517.
6. D.M. Taylor (1962). Some aspects of the comparative metabolism of Pu and Am in rats. Health Physics. 8, 6, 673.
7. R.D. Lloyd, C.W. Mays, and as. Americium-241 studies in beagles. Health Phys. 18, 2, 149-156 (1970).
8. Э.И. Рудницкая (1971). Морфология некоторых процессов в отдаленные сроки при поражении Am-241. В кн. "Отдаленные последствия лучевых поражений", ст. 408-414.
9. Э.И. Рудницкая, Ю.И. Москалев (1970). Микрораспределение и морфологические изменения у крыс при внутривенном введении америция-241. Ж. Радиобиология, т. X, в. 4, 570-57.
10. Э.И. Рудницкая, Ю.И. Москалев (1972). Действие подостроэффективных доз Am-241 на кроликов. Ж. Радиобиология, т. X, 788-790.
11. A.P. Nifatov, L.A. Buldakov, and as. (1972). Some late effects after a single inhalation of Pu²³⁹ and Am²⁴¹ in dogs. Health Phys. v. 22, p. 875.
12. Ю.И. Москалев, Э.И. Рудницкая и др. (1971). Биологическое действие Np-237, ж. Гигиена и санитария, 2, 42-47.
13. T.G. Levdiv, V.K. Lemberg, L.A. Buldakov and as. (1972). Biological effectiveness of Np²³⁷. Health Phys. v. 22, 643-645.

Подписи к рисункам

1. Частота возникновения остеосарком у крыс и собак при поражении Pu-239 и Am-241, в зависимости от дозы, аккумулярованной в костной ткани к моменту гибели. 1/Am-241 собаки; 2/Pu-239 собаки; 3/Am-241 (цитрат)-крысы; 4/Am-241 (нитрат)-крысы; 5/Pu-239 (цитрат)-крысы.
2. Мезотелиома брюшной полости. Окр. гем.-эоз., x400.
3. Частота возникновения лейкозов у крыс в зависимости от дозы, создаваемой Am-241 в костной ткани. х-контроль; о-опыт.
4. Гистоавтограмма мозгового слоя почки AmCl₃, доза 12,5 мкюри/кг, смерть на 100 сутки. Окраска гем.-эоз., x140.