

МАТЕРИАЛЫ К ТОКСИКОЛОГИИ КАЛИФОРНИЯ-252

Заликин Г.А., Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., Жорова Е.С.,
Семенов А.И., Петрович И.К., Трифонов В.И.

Институт биофизики Министерства здравоохранения.
Москва. СССР.

Abstract

The report contains data on accumulation, distribution and elimination of various compounds of Cf-252 from the body of animals and characterizes its biological action after a single intravenous injection of acutely, subacutely and chronically effective doses. Symptoms of acute, subacute and chronic injury by Cf-252 are described and characteristics of its blastomogenic efficiency as a function of dose is given.

Введение

Вследствие высокой токсичности и все возрастающего практического применения, в последние годы все большее внимание привлекают вопросы токсикологии трансурановых элементов. Большинство исследований посвящено вопросам распределения и ускорения выведения этих изотопов из организма (1-5). Биологическое действие трансурановых элементов исследовано совершенно недостаточно, и в первую очередь, это касается Cf-252. В настоящей работе приводятся результаты экспериментов на крысах по распределению и биологическому действию различных доз Cf-252.

Материалы и методы

Опыты по распределению Cf-252 выполнены на белых беспородных крысах-самках весом 190±10,0. Изучали кинетику обмена азотно, соляно, лимоннокислой солей и полимерной формы Cf-252. Концентрация цитратного иона в растворе составляла 0,2%. Полимерную форму калифорния получали кипячением невесомых количеств препарата в растворе гидроокиси (NaOH), pH раствора 10,0. Удельная активность изотопов была в пределах 1,2-1,3 мкС-мл. Растворы изотопа вводили внутривенно в объеме 0,5 мл и перораль-

но при помощи металлического зонда в объеме 1 мл. Через определенные промежутки времени после введения радионуклида животных забивали декапитацией и определяли содержание активности в органах и тканях параллельно двумя методами по гамма-излучению в пробах не подвергавшихся никакой обработке кроме высушивания и по α -активности в слое твердого люминофора после озоления и мокрого сжигания биопроб.

Опыты по изучению биологического действия калифорния поставлены на 450 крысах-самках в возрасте 6 месяцев со средним весом 230 ± 15 г.. Азотнокислую соль $Cf-252$ крысам вводили внутривенно (РН раствор $\sim 3,0$) в дозах от 0,064 до 0,0005 μC /г. На каждую дозу использовали от 13 до 90 крыс, а в качестве биологического контроля — 75 крыс. Изучали влияние $Cf-252$ на продолжительность жизни, периферическую кровь, частоту и скорость развития опухолевых и неопухолевых форм отдаленных последствий. Величины ЛД50 для различных сроков определяли методом пробит-анализа. В случае необходимости вносили поправки на смертность и частоту соответствующего патологического процесса в контроле.

Результаты исследования

Результаты опытов показали, что после внутривенного введения $Cf-252$ преимущественно накапливается в печени и скелете (табл. I). Максимальный уровень накопления радионуклида в печени при введении растворов нитрата, хлорида и цитрата отмечен через 24 часа после инкорпорации изотопа и составил соответственно 63,0; 56,5 и 47,3%. Для гидроокиси максимум накопления в печени обнаружен через 1 час (75,7%).

При введении нитрата во все сроки опыта содержание изотопа в печени было выше, чем при введении хлорида и цитрата. Это различие четко выявляется во все сроки опыта, но особенно рельефно выражено на 32 и 64 сутки.

Однако несмотря на некоторые различия в уровнях отложения ритм выведения $Cf-252$ из печени для растворимых солей тождественен. Растворимые соли $Cf-252$ из печени выводятся фазно с эффективными периодами полувыведения равными в среднем $2,47 \pm 0,09$; $8,7 \pm 0,93$; $43,4 \pm 5,0$. Доли активности, выводимой с каждой фазой, соответственно равны 0,3; 0,53 и 0,17.

Кинетика накопления разных солей $Cf-252$ в органах имеет также свои особенности.

Через 1 час после введения содержание в скелете растворимых соединений $Cf-252$ составило 11-16%, а уровень накопления гидроокиси был значительно ниже (3,7%). Максимальное содержание $Cf-252$ при введении солей нитрата и хлорида приходится на 32 сутки и составляет 30% от введенного количества, а при введении изотопа в цитратном комплексе — на 16 сутки и составляет 38,6%. Максимальный уровень накопления $Cf-252$ в скелете при введении полимерной формы составляет 18,1%.

Через час после введения растворимых солей содержание $Cf-252$ в легких не превышает 3%, при введении полимерной формы в легких содержится 13,8%. Через 24 часа это различие исчезает.

В селезенке уровень накопления растворимых солей $Cf-252$ находится в пределах 1-1,5%, а при введении полимерной формы оно достигает 5,4%. Высокое содержание полимерной формы $Cf-252$ в селезенке отмечали до 32 суток опыта. В почках наблюдается обратная картина: содержание $Cf-252$, введенного в форме растворимых солей, составляет 5,3-2%, а гидроокиси 0,6-1,2%.

Обнаружено относительно более высокое содержание цитратного комплекса $Cf-252$ в мышцах (до 10%), коже (до 11%) через 24 часа после введения изотопа. Самая высокая концентрация $Cf-252$ отмечена в печени через час после введения изотопа. Для растворимых солей она достигала 7,8%, а для полимерной формы 10% от введенной активности. Во все сроки опыта концентрация $Cf-252$ в костной ткани находилась на уровне двух процентов. Максимальная концентрация активности в скелете отмечена на 16 сутки опыта при введении цитрата $Cf-252$.

Высока концентрация $Cf-252$ в щитовидной железе, через час после введения она составила 1,82%. В мышцах концентрация изотопа не превышала во все сроки опыта 0,08%.

Опыт с пероральным введением проведен с азотнокислым раствором $Cf-252$. В опыте использованы крысы разного возраста (табл.2)

Обнаружена отчетливая зависимость величины всасывания $Cf-252$ от возраста. У крысят 7-дневного возраста величина всасывания составляет 1,1-1,6%, в возрасте месяца 0,21-0,25%, у взрослых 0,14-0,17%.

Резорбированная доля $Cf-252$ в относительно больших количествах откладывается в скелете. Доля изотопа в скелете тем выше, чем моложе животные. Так у недельных крыс в скелете содержалось от 80 до 90% резорбированного $Cf-252$, у месячных от 64 до 86%, а у взрослых от 48 до 64%.

Результаты экспериментов по биологическому действию свидетельствуют о высокой токсичности $Cf-252$.

Средняя продолжительность жизни крыс при введении $Cf-252$ в дозе 0,0005 $\mu C/g$ не отличается от контроля. В костной ткани и печени этих животных аккумулируются дозы излучения равные, соответственно, 257 и 30 рад.

Величины остро (ЛД50/30 - 0,012 $\mu C/g$) и подостро (ЛД50/60 - 0,011 $\mu C/g$) эффективных доз при инъекции $Cf-252$ одинаковы, а хронически эффективные (ЛД50/360 - 0,006 $\mu C/g$) ниже их. По величинам остро-эффективных доз $Cf-252$ токсичнее других трансурановых элементов: $Pu-239$, $Am-241$ и $Cm-244$ величины ЛД50/30 для которых равны, соответственно, 0,06; 0,11 и 0,11 $\mu C/g$ (1, 4, 5). Указанные различия в токсичности трансурановых элементов наиболее отчетливо выявляются при сравнении величин остроэффективных доз. Хронически эффективные дозы (ЛД50/360) для $Pu-239$ (0,011 $\mu C/g$) и $Am-241$ (0,01 $\mu C/g$) в два раза ниже, а для $Cm-244$ (0,0044 $\mu C/g$) практически такие же как для $Cf-252$ (0,0055 $\mu C/g$). Причины большей эффективности $Cf-252$ при введении больших доз не ясны и подлежат дальнейшему изучению.

Динамические наблюдения за составом периферической крови показали, что при введении $Cf-252$ в дозах равных и выше 0,004 $\mu C/g$ у животных развивается типичное для лучевого заболевания угнетение органов кроветворения, наиболее отчетливо выраженное на 7-28 сутки (доза в костях ~ 35-125, печени ~ 90-177, селезенке ~ 18-65 рад) после инкорпорации изотопа. Степень угнетения кроветворения зависит от количества введенной активности и срока наблюдения. По сравнению с действием рентгеновских и гамма-лучей (5) лейкопения, вызванная $Cf-252$, характеризуется более медленным развитием, относительно большим угнетением миелопоэза и меньшим подавлением лимфопоэза.

По результатам гематологических исследований оценены уровни доз, вызывающих уменьшение количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и эритроцитов на 50% на 3, 7, 14 и 30 сутки.

Величины ЕД 50% на 7-30 сутки для лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов оказались практически одинаковыми и в среднем равны 0,015; 0,017 и 0,018 $\mu C/g$, а для эритроцитов 0,048 $\mu C/g$.

По этому показателю эритроциты приблизительно в 3 раза более устойчивы. Изменения в количественном составе лейкоцитов, лимфоцитов и эритроцитов в течение первых двух недель опыта отсутствуют при введении $Cf-252$ в дозах равных и ниже $0,002 \mu C/g$ (доза в костях 37; в селезенке 15; печени 15 рад, а в случае нейтрофилов при дозах равных и ниже $0,004 \mu C/g$).

При дозах, равных $0,0005-0,002 \mu C/g$, изменения в составе периферической крови отсутствуют на протяжении 16 месяцев наблюдения. При введении указанных количеств изотопа в костной ткани, печени, почках и селезенке за 16 месяцев аккумулируются дозы излучения, равные, соответственно, 129-1030; 15-119; 14-58 и 13-107 рад.

В поздние сроки у самок крыс развиваются опухоли молочных желез. У крыс, затравленных $Cf-252$, опухоли молочных желез обнаруживаются в более ранние сроки и в большем проценте случаев, чем у контрольных животных. При введении $Cf-252$ в дозе $0,008 \mu C/g$ первые опухоли молочных желез обнаружили через 4,7 месяца (у 2 из 19 живых крыс), при дозе $0,004 \mu C/g$ через 5,1 месяца (у 2 из 50 крыс), при дозе $0,002 \mu C/g$ через 4,7 месяца (у 1 из 82 крыс), при дозе $0,001 \mu C/g$ через 7,5 месяцев (у 2 из 74 крыс), при дозе $0,0005 \mu C/g$ через 10 месяцев (у 1 из 61 крысы) и в контроле через 7,5 месяцев (у 1 из 56 крыс).

На рис. 1 приведены данные о сроках обнаружения опухолей молочных желез у 10% крыс. В контроле указанную частоту опухолей молочных желез наблюдали через 16,6 месяцев, при введении $Cf-252$ в дозах $0,0005$; $0,001$; $0,002$; $0,004$ и $0,008 \mu C/g$, соответственно, через 11; 9; 10; 8 и 4,7 месяца. Зависимость срока появления опухолей молочных желез у 10% крыс от дозы $Cf-252$ в полном логарифмическом масштабе имеет линейный характер. Время обнаружения опухолей молочных желез у 10% контрольных крыс (16,6 месяцев) соответствует средней продолжительности жизни этих животных (16,8 мес.). Экстраполированная из рис. 1 доза $Cf-252$, которая не повлияет на спонтанную частоту опухолей молочных желез и среднюю продолжительность жизни крыс равна $0,0002 \mu C/g$. При поражении животных этой дозой $Cf-252$ за время жизни крысы в скелете аккумулируется поглощенная тканевая доза равная ~ 100 рад, а в печени 12 рад.

Результаты аутопсий показали, что гибель животных в острой стадии интоксикации (до 30 суток) наступает в результате аплазии органов кроветворения, развития геморрагического синдрома и некробиотических нарушений в паренхиматозных органах.

Ведущими в картине острого лучевого поражения $Cf-252$ являются нарушения костномозгового гемопоэза. У всех крыс, получивших $Cf-252$ в количестве $0,064-0,008 \mu C/g$ и павших на 9-11 сутки (доза в скелете 915-520 рад соответственно) костный мозг опустошен. В имбибированной эритроцитами строме костного мозга у этих животных располагались единичные кроветворные клетки необычного вида - более крупные, чем обычно, базофильные и хроматофильные эритробласты содержали избыточное количество цитоплазмы. Во многих эритроблестах наблюдалась плазматизация цитоплазмы (рис. 2а).

Необычно крупные клетки миелоидного ряда полигональной или неправильной формы имели неоднородную цитоплазму, где среди облаковидных базофильных комплексов располагались слабобазофильные участки. Крупные ядра этих клеток были близки к ядрам гемоцитобластов и миелобластов. Отдельные ядра имели бобовидные или палочкообразное строение. Встречались митозы с мостами, трехполюсные митозы. Общим для всех этих новообразованных клеток был

диссонанс в степени зрелости ядра и цитоплазмы и крупные размеры.

У крыс получивших 0,016 $\mu\text{C}/\text{г}$ Cf-252 с течением времени клеточность костного мозга возрастала за счет формирования вышеописанных миелобластов. К 15 дню в костном мозге появлялись метамиелоциты и мегакарициты, но многие из них распадались. Все вышеизложенное свидетельствует не только о крайней напряженности восстановления костномозгового миело и эритропоэза у животных с острым поражением Cf-252 близким по типу к реактивному ретикулезу, но и о дефективности и неполноценности репарации миелопоэза и в меньшей степени эритропоэза.

Костномозговая недостаточность в острой фазе поражения Cf-252 не купировалась селезеночным кроветворением, так как селезеночный эритро и миелопоэз у животных-носителей остроэффективных количеств Cf-252 в течение первых 30 дней отсутствовал. Лимфоидные фолликулы селезенки у этих животных были опустошены, в них сохранялись лишь центральные артерии и небольшое количество малых лимфоцитов, концентрически расположенных вокруг артерии на ретикулярном каркасе фолликула. Многие лимфоциты распадались. Клеточная популяция красной пульпы была представлена ретикулярными клетками, набухшим эндотелием синусов, гистиоцитами и множеством макрофагов с гемосидерином.

Реакция паренхиматозных органов в острой фазе поражения Cf-252 характеризовалась некробиотическими изменениями в сочетании с проявлениями регенераторных процессов. У 9 из 27 подопытных крыс (33%) в течение первых 10-15 суток наряду с диффузным лизисом отдельных печеночных клеток развились очаги микронекрозов в центральных и интермедиарных частях долек и интенсивное крупнокапельное ожирение гепатоцитов в периферических отделах долек. Развитию некрозов гипоксической природы предшествовали циркулярные нарушения в виде резчайшего расширения центральных вен и капилляров центральной части дольки и спазма ветвей печеночной артерии в перипортальных прослойках. В эти же сроки проявлялся полиморфизм печеночных клеток — появлялись клетки крупнее обычных гепатоцитов с большим ядром.

В почках, наряду с явлениями повреждения структурных элементов органа: пикноз ядер эндотелия артерий, разрыхление стенок, вакуолизация мышечных клеток артерий, периваскулярные отеки, резкая гиперемия вен, спадение петель капилляров клубочков, увеличение просветов боуменовых капсул, зернистое перерождение эпителия извитых канальцев, к 9-22 дню наблюдались признаки восстановления эпителия извитых канальцев, о чем свидетельствует появление многоядерных клеток в извитых канальцах и клеток с необычно крупными ядрами.

Реакция эндокринных органов (щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников, яичников) характеризовалась нарушениями кровообращения — расширением и полнокровием венозно-капиллярной сети, кровоизлияниями, отеками. В паренхиме эндокринных органов в острой фазе поражения наблюдалась утилизация гормонов без их воспроизведения. Так, например, щитовидные железы этих животных состояли в основном из мелких фолликулов, выстланных низким кубическим эпителием, не содержащим коллоида. В надпочечниках гипертрофированный корковый слой состоял преимущественно из однородных клеток с мелкопенистой цитоплазмой.

Хроническая фаза поражения Cf-252 (дозы 0,016-0,008 $\mu\text{C}/\text{г}$) характеризовалась склеротическими изменениями внутриорганных артериальных ветвей, прецирротическими и цирротическими изменениями печени, сосудистым нефросклерозом разной степени выраженности, гипопластическим состоянием костномозгового кроветворения

с атипизмом регенерации и образованием опухолей костной и кроветворной ткани, опухолей печени, почек, молочных желез и эндокринных органов.

Для костномозгового гемопоэза животных с хроническим поражением Cf-252 характерна меньшая, чем в норме, клеточность гемопоэза. В костном мозге чередовались гипопластические очаги с незрелым миелопоэзом с фокусами более зрелого миелопоэза и комплексами эозинофильных клеток (рис. 2б, в). Очаговые пролифераты из эозинофильных клеток встречались не у всех животных. Эритропоэз, представленный оксифильными эритробластами и нормобластами, несколько превышал миелопоэз.

Атипизм костномозгового миелопоэза у крыс с хроническим лучевым поражением Cf-252 характеризовался сочетанием необычно крупных (особенно ядра) и необычно мелких клеток, диссонансом между степенью зрелости ядра и цитоплазмы (по цитоплазме клетки соответствовали метамиелоцитам и лейкоцитам, а по ядру промиелоцитам, миелоцитам или миелобластам и наоборот), разрывом между зрелыми и незрелыми клетками с отсутствием промежуточных форм (рис. 2г), уменьшением количества мегакариоцитов и обилием клеток с гиперсегментированными ядрами.

На вышеописанном фоне костномозгового гемопоэза при введении Cf-252 в дозах 0,016 и 0,008 мс/г у 3 из 12 крыс (25%) развился фиброз костного мозга, у 42% животных сформировалось предлейкемическое состояние с наличием *hyatus leucemicus* и обилием эозинофильных клеток с ядрами миелобластов (рис. 2в). У 2 из 12 крыс (17%) развился миелолейкоз, у 1 (8%) — эритробластоз и у одной крысы (8%) хронический лимфолейкоз.

Приведенные выше данные свидетельствуют о нарушении процессов дифференцировки миелоидных клеток костного мозга при сохранности их пролиферативных потенций. В основе особенностей костномозгового кроветворения в хронической фазе поражений Cf-252 помимо непрерывного прямого действия изотопа на популяцию кроветворных клеток лежали и сосудистые изменения.

У 50% крыс с хроническим лучевым поражением имел место эктопический гемопоэз в селезенке, печени и шейных лимфоузлах. У крыс с хроническим лучевым поражением лимфопоэз в лимфатических узлах осуществлялся с некоторым напряжением, о чем свидетельствовало превалирование больших лимфоцитов и лимфобластов в фолликулах.

Селезенка, за исключением случаев лейкоза и случаев с интенсивным незрелым компенсаторным гемопоэзом, как правило, была атрофирована. Строма ее во всех случаях содержала массу макрофагов с гемосидерином, что свидетельствовало о повышенной гибели эритроцитов у описываемых животных.

В хронической фазе поражения Cf-252 наблюдались либо прецирротические изменения печени с гибелью комплексов печеночных клеток вследствие резчайшего ожирения или некроз, с разрастанием соединительной ткани, различными формами регенерации гепатоцитов, перипортальным склерозом, либо выраженный постнекротический цирроз печени (у 4 из 12 крыс) с формированием регенераторных аденом (рис. 3а) и холангиом. Особенностью регенерации печеночной паренхимы в этих случаях является отсутствие долькового строения и мозаичность новообразованной ткани, состоящей из комплексов клеток различного калибра и образование гепатоцитов с несколькими ядрами (рис. 3б), а также гепатоцеллюлярных симпластов. В генезе цирроза печени определенную роль играли вначале спазмы, а затем склеротические изменения ветвей печеночной артерии.

Аналогичная реакция имела место и в почках, где у всех крыс к двухсотому дню и позже возникал нефросклероз сосудистого генеза различной степени выраженности (рис. 3в). Необходимо подчеркнуть, что на всех этапах формирования нефросклероза в канальцах почек осуществлялась регенерация эпителия с формированием крупноядерных и многоядерных клеток (рис. 3г).

В щитовидной железе, паращитовидной железе, надпочечниках и гипофизе в хронической фазе поражения на фоне угнетения функциональной активности (отсутствие коллоида в щитовидной железе, паренхиматозная перестройка ее и т.д.) шла пролиферация новообразованного эпителия, формирующего очаговые гиперплазии и аденоматозные узелки.

Таким образом, в хронической стадии поражения $Cf-252$ для всех изученных систем общим является снижение и искажение дифференцировочных потенций клеток с сохранением их пролиферативной способности, осуществляющееся на фоне недостаточности и дефектности сосудистой сети и склерозирования соединительной ткани. Осуществление регенераторных процессов в этих условиях реализуется всеми способами, присущими физиологической регенерации с доминированием явлений полиплоидизации.

Гиперпластические процессы наблюдали в молочной и паращитовидной железах. У части крыс, павших в отдаленные сроки, обнаружены различные воспалительные процессы: бронхопневмония, бронхоэктатическая болезнь, гнойный отит.

Опухолевые формы отдаленных последствий были представлены новообразованиями молочных желез, костей, легких, печени, почек, надпочечников и гипофиза.

При введении $Cf-252$ в дозах 0,008; 0,004; 0,002; 0,001 и 0,0005 $\mu C/g$ суммарная частота опухолей у крыс, павших после 200 суток, составляла соответственно 54,5% (у 6 из 11 крыс), 36,0% (у 13 из 36 крыс), 51,7% (у 28 из 54 крыс), 53% (у 19 из 36 крыс) и 28% (у 9 из 32 крыс), а в контроле 8,3% (у 1 из 12 крыс). Чаще всего развивались опухоли молочных желез и костей. Остеосаркомы локализовались в различных костях скелета, но преимущественно в бедре. При введении $Cf-252$ в дозах от 0,001 до 0,008 $\mu C/g$ у 127 крыс, павших после 200 дня, остеосаркомы развились у 18 крыс (14,1%) после аккумуляции в скелете к моменту гибели поглощенных тканевых доз от 494 до 3240 рад. Средняя продолжительность жизни крыс с остеосаркомами зависела от введенной активности и при введении изотопа в дозах 0,008; 0,004; 0,002 и 0,001 $\mu C/g$ составляла, соответственно, 360; 373; 441 и 463 дня, а первые случаи гибели крыс с остеосаркомами при введении указанных доз изотопа наблюдали на 322, 329, 386 и 392 сутки.

Результаты работы позволяют оценить уровни доз $Cf-252$, не влияющие на среднюю продолжительность жизни ($\leq 0,0005 \mu C/g$), количественный состав эритроцитов ($\leq 0,004 \mu C/g$), лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов ($\leq 0,002 \mu C/g$), появление опухолей молочных желез ($\leq 0,0002 \mu C/g$) и остеосарком.

В заключение следует подчеркнуть, что $Cf-252$ избирательно откладывается в печень и костную ткань. В отличие от других трансурановых элементов он обладает большей токсичностью и обуславливает более выраженное и длительное нарушение восстановительных процессов.

Таблица 1.
Содержание калифорния-252 в органах и тканях крысы после внутривенного введения растворов различных солей изотопа (% от введенного количества)

Орган, ткань	:	Сроки исследования, сутки							
		1 час	1	4	8	16	32	64	
Кровь	1 ^{x)}	22,3±5,9	1,4±0,1	0,7±0,0					
	2	12,8±0,6	1,6±0,2	0,4±0,1					
	3	9,8±2,9	0,4±0,1	-					
	4	2,2±0,5	0,5±0,1	0,5±0,1					
Печень	1	43,8±3,3	63,0±3,1	44,2±5,0	32,2±2,1	11,3±3,9	8,9±1,2	5,3±1,2	
	2	38,0±4,4	56,5±4,2	34,2±7,7	34,5±2,8	20,2±3,6	3,5±0,2	2,3±0,0	
	3	35,4±3,5	47,3±2,6	25,5±3,2	15,1±1,6	12,3±1,4	3,7±0,8	2,0±0,5	
	4	75,7±4,3	54,0±3,1	43,2±3,7	11,4±3,1	15,5±3,7	6,4±2,2	2,6±0,4	
Почки	1	2,3±0,3	2,6±0,1	3,6±0,8	1,8±0,2	1,0±0,3	1,1±0,1	1,9±0,1	
	2	3,2±0,7	3,5±0,2	2,7±0,2	1,7±0,4	1,3±0,1	0,7±0,2	0,4±0,0	
	3	5,3±1,2	4,0±0,3	3,9±0,3	2,3±0,2	1,6±0,1	1,2±0,2	0,8±0,0	
	4	0,6±0,0	1,3±0,1	1,1±0,1	1,0±0,3	1,1±0,4	0,7±0,2	0,4±0,1	
Селезенка	1	1,2±0,1	1,7±0,2	1,3±0,0	1,7±0,1	0,2±0,0	1,5±0,3	1,2±0,2	
	2	1,0±0,2	1,4±0,1	0,9±0,2	1,7±0,4	1,0±0,1	0,7±0,2	0,7±0,2	
	3	1,9±0,2	0,7±0,1	0,6±0,2	0,4±0,0	0,4±0,1	0,5±0,0	0,3±0,1	
	4	4,6±1,1	3,6±0,4	5,4±0,5	2,9±1,2	2,7±0,7	0,7±0,3	1,0±0,4	
Легкие	1	3,0±0,2	0,4±0,0	0,3±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0	
	2	3,2±0,7	0,5±0,2	0,5±0,0	0,6±0,1	0,2±0,0	0,1±0,0	0,1±0,0	
	3	1,2±0,2	0,4±0,1	1,1±0,1	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0	
	4	13,8±1,3	0,9±0,1	0,9±0,1	0,3±0,0	0,3±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	
Скелет	1	11,1±0,7	19,0±0,5	20,9±0,5	26,1±1,3	17,9±3,3	29,6±3,7	28,1±2,2	
	2	12,6±2,4	22,5±2,3	21,3±2,0	25,1±1,3	28,5±1,8	30,4±2,4	27,0±1,7	
	3	16,1±1,9	24,6±4,5	19,6±1,8	29,4±3,6	38,6±2,1	34,7±2,3	26,6±1,8	
	4	3,7±0,3	10,4±0,4	18,1±2,4	16,6±4,0	18,0±4,0	14,6±2,1	15,6±5,0	
Мышцы	1	8,3±0,3	3,7±0,4	2,8±0,0	1,8±0,1	1,8±0,6	2,0±0,6	3,0±0,7	
	2	3,5±0,6	2,7±0,4	4,1±1,0	2,1±0,5	3,4±0,3	1,9±0,5	1,3±0,5	
	3	10,0±1,8	9,6±1,0	6,2±0,5	5,4±0,6	5,5±1,2	4,0±0,1	2,7±0,3	
	4	3,6±0,5	3,4±0,4	1,3±0,4	3,8±1,9	3,0±0,0	-	-	
Кожа	1	4,7±0,9	3,7±0,9	2,8±0,0	4,1±0,4	1,9±0,0	2,4±0,6	-	
	2	5,2±0,8	4,7±0,5	3,5±0,8	2,7±0,6	2,2±0,1	-	0,31	
	3	8,2±0,4	11,0±0,7	10,2±2,4	5,4±1,2	1,00	3,7±0,7	4,1±0,7	
	4	3,1±0,0	4,8±0,7	-	5,0±0,0	-	-	-	

x) 1 - нитрат, 2 - хлорид, 3 цитрат, 4 - гидроокись.

Таблица 2
Содержание калифорния-252 в органах крыс различного возраста после перорального введения раствора азотно-кислотной соли изотопа
(% введенной активности)

Орган	Время после введения		
	1 сутки	4 сутки	8 сутки
Возраст крысят 7 дней			
1. Легкие	0,015 ±0,003	0,005 ±0,0007	0,0034±0,0013
2. Селезенка	0,0053±0,0012	0,0046±0,0008	0,0038±0,0003
3. Печень	0,070 ±0,020	0,045 ±0,0034	0,021 ±0,002
4. Почки	0,043 ±0,0121	0,027 ±0,0012	0,033 ±0,005
5. Скелет	0,538 ±0,130	0,710 ±0,018	0,460 ±0,062
Возраст крысят 30 дней			
1. Легкие	0,0037±0,0014	0,0018±0,0002	0,0022±0,0003
2. Селезенка	0,0028±0,0006	0,0015±0,0001	0,0016±0,0001
3. Печень	0,027 ±0,0013	0,013 ±0,0014	0,0067±0,0008
4. Почки	0,012 ±0,004	0,0053±0,0001	0,0023±0,0002
5. Скелет	0,079 ±0,015	0,088 ±0,0074	0,072 ±0,012
Взрослые крысы			
1. Легкие	0,0013±0,0002	0,0012±0,0005	
2. Селезенка	0,0010±0,0001	0,0007±0,0001	
3. Печень	0,045 ±0,003	0,017 ±0,001	
4. Почки	0,0062±0,0003	0,0049±0,0003	
5. Скелет	0,048 ±0,006	0,043 ±0,006	

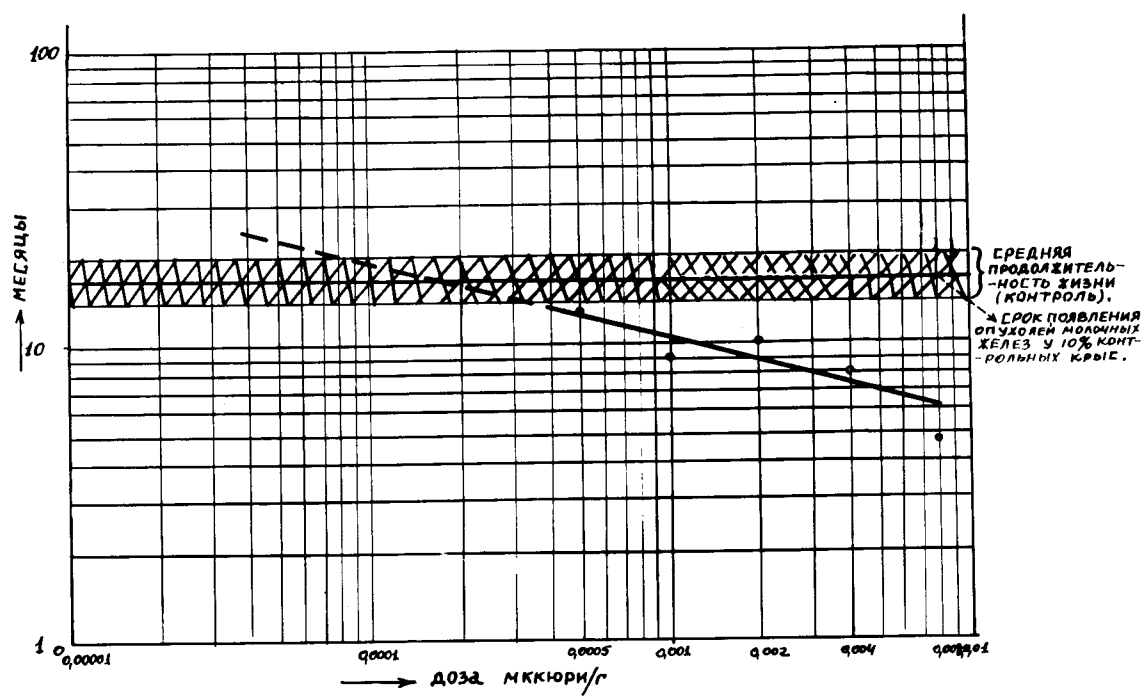


Рис. I. Зависимость срока обнаружения опухолей молочных желез у 10% живых крыс от дозы $Cf-252$.

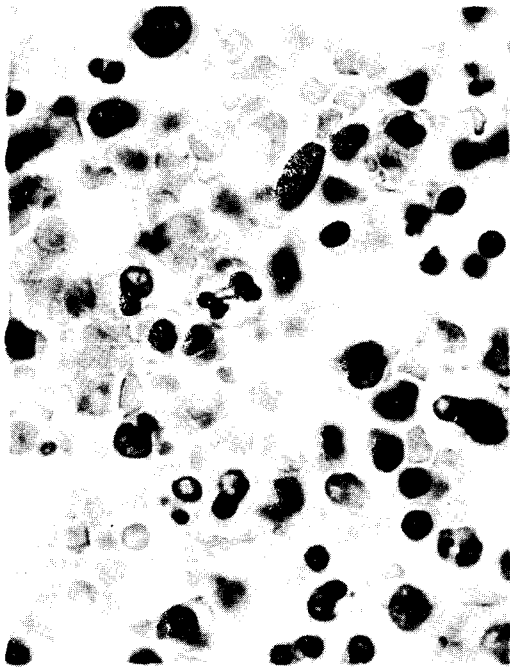
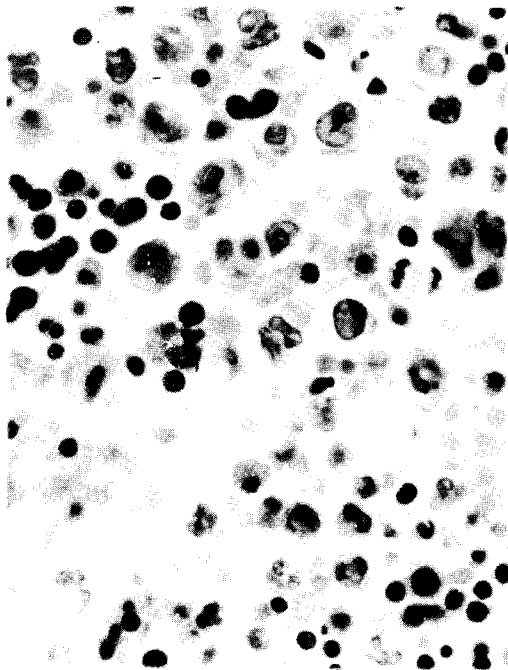


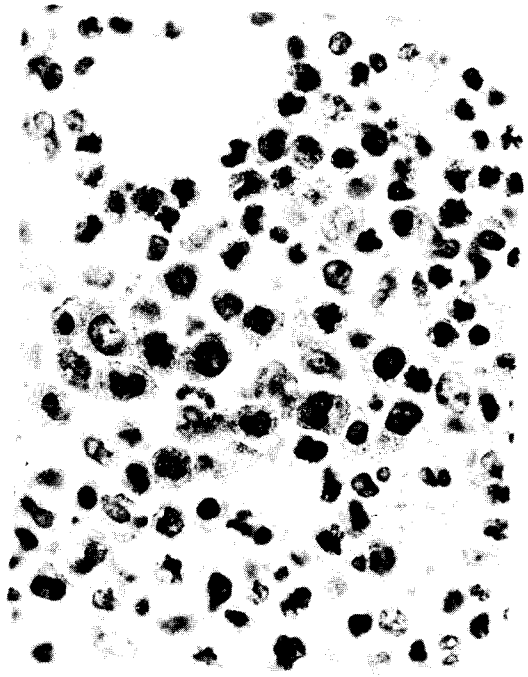
Рис. 2. Состояние гемопоэза у крыс с поражением Cf-252. Гематоксилин-эозин.

- а) Гемопоэз в опустошенном костном мозге. Крупные ретикулярные клетки, атипичные эритробласты. 0,064 $\mu\text{C}/\text{г}$. 9 сутки. $\times 1000$.
- б) Гипопластический костный мозг. Плазматизация эритробластов. Необычно крупные атипичные миелобласты и лейкоциты. 0,008 $\mu\text{C}/\text{г}$. 322 сутки. $\times 900$.
- в) Очаг из атипичных эозинофилов с ядрами типа миелобластов и миелопитов. 0,016 $\mu\text{C}/\text{г}$. 178 сутки. $\times 900$.

а



б



в

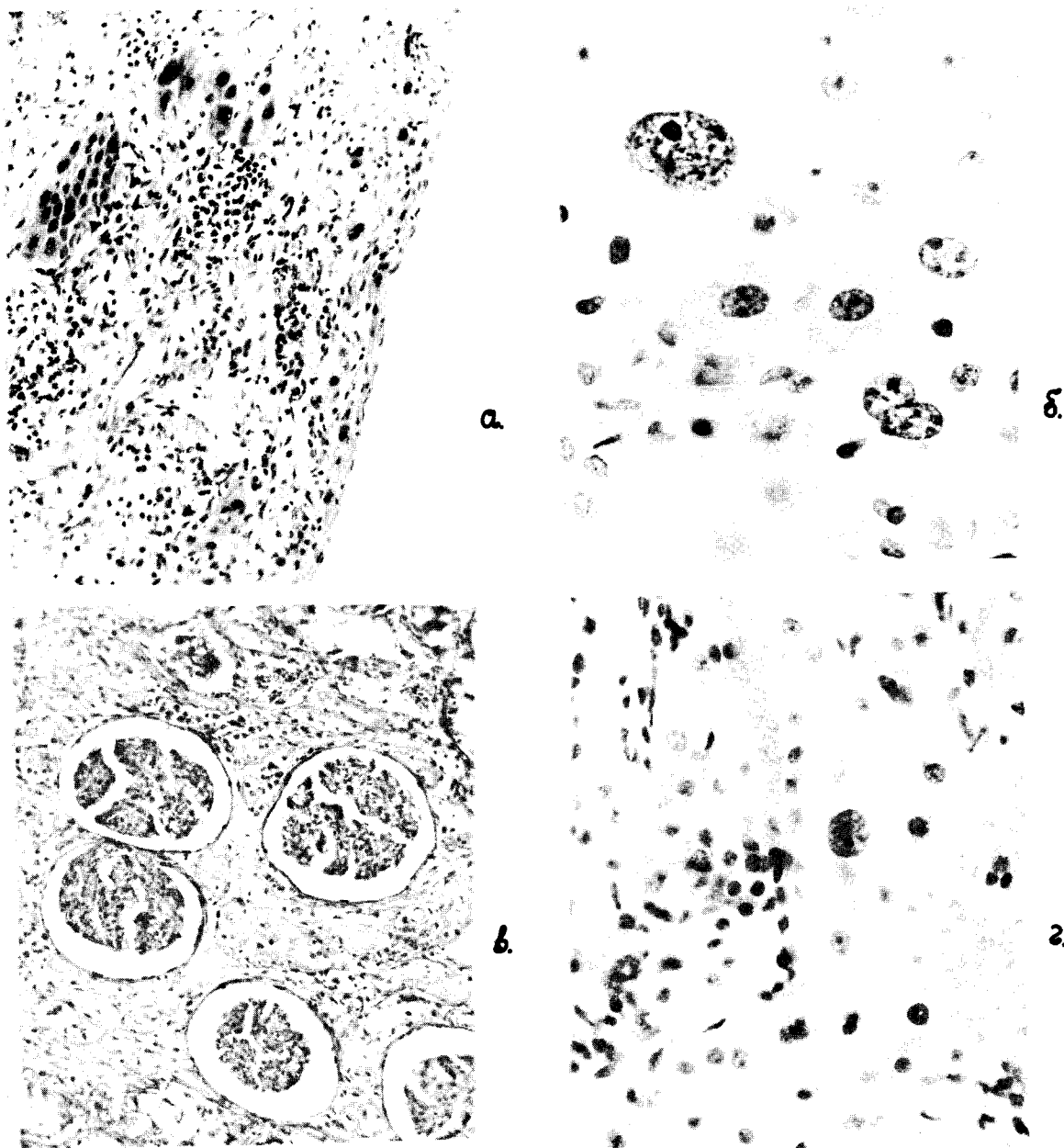


Рис. 3. Склеротические и восстановительные процессы в органах крыс с хроническим лучевым поражением Cf-252.

- а) Постнекротический цирроз печени с узловатыми регенератами.
0,008 $\mu\text{C}/\text{г}$. 500 суток. х 400. Гематоксилин-эозин.
- б) Регенерация в цирротической печени. Полиплоидные гепатоциты.
0,016 $\mu\text{C}/\text{г}$. 500 суток. х 400. Гематоксилин-эозин.
- в) Нефросклероз. 0,008 $\mu\text{C}/\text{г}$. 178 суток. х 200. Моллери.
- г) Формирование необычно крупных эпителиальных клеток с некробиозом эпителия в склеротической почке.
0,016 $\mu\text{C}/\text{г}$. 178 сутки. х 500. Гематоксилин-эозин.

Литература

1. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П.
Проблемы токсикологии плутония-239.
Атомиздат, Москва, 1969.
2. Заликин Г.А., Москалев Ю.И., Петрович И.К.
Распределение и биологическое действие америция-242.
Радиобиология 8(1), 65, 1968.
3. Заликин Г.А., Москалев Ю.И., Петрович И.К., Рудницкая Э.И.
Биологическое действие америция-241.
Радиобиология 9(4), 599, 1969.
4. Москалев Ю.И., Рудницкая Э.И., Заликин Г.А., Петрович И.К.
Биологическое действие азотнокислого нептуния-237.
Гигиена и санитария 36 (2), 42, 1971.
5. Москалев Ю.И., Петрович И.К.
Реакция периферической крови в зависимости от условий
лучевого воздействия.
Радиобиология 01, № 6, 881, 1971.