

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ВНЕШНЕМ БЕТА ОБЛУЧЕНИИ
Ю.И. Москалев, В.И. Шелеснова, И.А. Миловидова
Институт биофизики Министерства здравоохранения
Москва Союз Советских Социалистических Республик

Abstract

⁹⁰Sr-⁹⁰Y source of external beta irradiation on life duration, frequency and rate of skin and mammary tumour development and cataracts (whole-body irradiation and irradiation of the front and back parts of the body) has been studied in the experiment on white strainless rats. The effective dose values of acute (LD_{50/30}), subacute (LD_{50/120}) and chronic (LD_{50/360}) radiation exposure were lower after whole-body irradiation (4750, 4680 and 3240 rad respectively) than after irradiation of the front (5960, 5120 and 4310 rad) or back (6910, 5830 and 5380 rad) parts of the body.

Benign (adenoma of sebaceous glands, fibroma) and malignant (basalioma, flat-cell cancer, sebaceous gland cancer, sarcoma) skin tumours, benign (adenoma, adenofibroma, fibroadenoma, fibroma) and malignant (cancer, sarcoma) mammary tumours and cataracts developed at late periods in the irradiated parts of the body after the use of all above doses. Frequency and rate of skin and mammary tumour development and cataracts were proportional to the irradiation dose.

Введение

Особенности клинических проявлений и количественные закономерности поражающего действия внешнего бета-излучения в зависимости от дозы и условий лучевого воздействия были предметом многих исследований¹⁻³.

В этих работах достаточно подробно описана клиника поражающего действия бета-излучения, установлены уровни доз вызывающих ранние, а в ряде случаев и поздние реакции кожи, описана зависимость этих реакций от глубины проникновения излучения в кожу и объема облучаемой поверхности. Меньше внимания было уделено изучению развития отдаленных последствий в зависимости от дозы и локализации лучевого воздействия. Данные об уровнях оптимальных и минимальных бластомогенных доз для кожи противоречивы, отсутствуют сведения о возможности развития опухолей молочных желез под влиянием внешнего бета излучения, мало данных о катарактогенном действии бета-лучей.

Настоящая работа посвящена анализу влияния общего внешнего бета-облучения, облучения передней или задней половины тела

крысы на продолжительность жизни, частоту и скорость развития опухолей кожи, молочных желез и катаракт.

Материалы и методы исследования

Для тотальных и парциальных облучений крыс использовали специально сконструированный для облучения мелких лабораторных животных бета-облучатель, детально описанный в работе⁴. Всего в опытах использовано 760 самок белых беспородных крыс в возрасте 3-4 месяцев, весом 180-220 г. Животных облучали в широком диапазоне доз от 600 до 7200 рад. В опытах применяли общее облучение, облучение передней или задней половины тела. При облучении половины тела необлученную часть тела защищали экраном из свинца толщиной 5 мм. При облучении в дозах 600, 1200 и 2400 рад в каждом варианте опыта было по 30, при облучении в дозах 3600, 4800, 6000 и 7200 рад по 15 крыс, а в контроле 25 крыс. Кроме того в офтальмологических исследованиях имелась дополнительная группа животных, состоявшая из 285 крыс облучавшихся тотально в дозах 800, 1600, 3200 и 4500 рад. На каждую дозу было взято по 60 крыс а в качестве контроля 45 животных.

При оценке биологического действия бета излучения применяли клинические, офтальмологические и морфологические методы исследования. У животных выявляли сроки развития эпилепсии, эпидермита и изъязвлений. Локализацию, частоту и скорость развития опухолей молочных желез и кожи учитывали ежемесячно путем визуального осмотра и пальпации. Частоту опухолей молочных желез выражали в процентах от числа живых крыс в момент обследования. По данным динамики вымирания крыс при помощи метода пробит-анализа определяли среднюю продолжительность жизни животного и величины ЛД50% для различных сроков. Секционный материал фиксировали в 10% формалине, парафиновые срезы толщиной 5 μ окрашивали гематоксилин-эозином. Глаза животных обследовали клинически с помощью электрического офтальмоскопа и лупы +15Д. Степень помутнения хрусталика определяли по классификации американских авторов⁵.

Результаты исследований

Продолжительность жизни. Динамика вымирания облученных крыс зависит от дозы и условий лучевого воздействия. При облучении животных в дозах равных и меньше 3600 рад изменения в средней продолжительности жизни крыс отсутствуют. При общем облучении в дозе 4800 рад крысы начинают погибать через 19 дней, при облучении передней половины - через 23, а при облучении задней половины тела - через 98 дней. При общем облучении все крысы пали в промежутки времени между 16-30 днем, при облучении передней половины тела в течение месяца погибло 60% (9 из 15 животных), а при облучении задней половины тела - 33% крыс (5 из 15 животных).

При дозе 7200 рад гибель животных при общем бета-облучении, облучении передней или задней половины тела начинается практически в одинаковые сроки на 15, 17 и 14 день, соответственно. Однако, при общем облучении все крысы пали в течение 15-22 дней, при облучении передней и задней половины тела в течение месяца пало соответственно 73% (11 из 15 животных) и 60% (9 из 15 животных) крыс.

ЛД50/30 при общем бета-облучении оказалась равной 4750 рад, при облучении передней и задней половины тела, соответственно, 5960 и 6910 рад. Большая биологическая эффективность общего внешнего облучения выявляется при сравнении не только острых, но также подостро и хронически эффективных доз. Так, величины ЛД50/360 (3240 рад) и ЛД50/480 (2660 рад) при общем бета облучении оказа-

лись в 1,3-1,2 и 1,5-1,7 раза ниже, чем при облучении, соответственно, передней (4310 и 3200 рад) и задней (5380 и 3940 рад) половины тела. Облучение задней половины тела менее эффективно не только по сравнению с облучением всего тела, но и с облучением передней половины его. Табл. 1.

Клиническая картина поражения. Одним из наиболее тяжелых последствий воздействия β -лучей являются поражения кожи, степень выраженности которых зависит от дозы. При дозах 600-1200 рад, как при общем, так и при местном воздействии изменения кожи выражены слабо. На 21-25 сутки после облучения наблюдается незначительная эпилляция, которая полностью восстанавливается через 1-2 месяца после облучения. При общем облучении в дозе 2400 рад на 14-20 день развивается эпилляция, за которой следует дерматит и изъязвления кожи. Через 1,5 месяца у 2-х крыс развилась лучевая язва. Изменения кожи при тотальном облучении животных в дозе 3600 рад характеризовались развитием эпилляции (на 10-12 день), эпидермита (на 15-20 день) и лучевых язв (на 30-35 день). Наиболее выраженная картина поражений кожи развивается при дозе 4800 рад.

Опухоли кожи. У крыс, павших в отдаленные сроки (через 8-10 месяцев) после облучения развиваются опухоли кожи как эпителиального, так и соединительно-тканного происхождения. У контрольных крыс опухолей кожи не наблюдали. При общем бета-облучении опухоли кожи развиваются при дозах равных и выше 600 рад, при облучении передней половины тела - при дозах 1200 рад, а при облучении задней половины тела - при дозах 2400 рад. При общем облучении опухоли кожи возникают примерно с одинаковой частотой в передней и задней половинах тела, при облучении половины тела только в облученных частях, что свидетельствует о ведущей роли прямого действия радиации в генезе этого типа новообразований. Максимальную частоту и мультицентрическое развитие опухолей независимо от условий лучевого воздействия наблюдали при облучении животных в дозе 3600 рад и выше. Гистологические данные представлены в табл. 2. Плоскоклеточный рак, как правило, развивался на фоне выраженных изменений кожи, таких как дерматит и лучевая язва, базалиомы - напротив, формировались при отсутствии изменений со стороны кожного покрова. У одного и того же животного нередко возникали опухоли различного гистологического строения. Плоскоклеточный рак может сочетаться с формирующейся базалиомой, фибромой с саркомой и т.д.

Опухоли молочных желез. Частота, скорость возникновения и локализация опухолей молочных желез зависят от дозы и условий облучения. При общем бета-облучении опухоли молочных желез возникают примерно с одинаковой частотой в передней и задней половинах тела, в то время как при облучении половины тела почти исключительно в облученных частях. Первые опухоли молочных желез у контрольных животных обнаружили в среднем через $13,8 \pm 2,4$ месяца после начала эксперимента. При общем облучении в дозах 600-2400 рад они появлялись значительно раньше (через 6,0-9,6 месяцев), чем у контрольных животных. При облучении в дозах 1200 и 2400 рад опухоли молочных желез были обнаружены раньше в задней половине тела (через 6,0-7,6 месяцев); в передней половине тела они были выявлены, соответственно, через 9,4 и 11,2 месяцев. При дозе 3600 рад опухоли молочных желез в передней и задней половинах тела развивались примерно в те же сроки (через 13,3 и 12,2 месяца), что и у контрольных крыс. Следовательно при больших дозах общего бета-облучения опухолей молочных желез появляются позже, чем при меньших уровнях лучевого воздействия.

При общем бета-облучении максимальную частоту опухолей молочных желез в передней (40%) и задней (43%) половинах тела обнаружили через 16-18 месяцев при дозе 1200 рад. У контрольных животных в это время частота опухолей составляет 12,6%. В опыте с облучением половины тела существенно различаются сроки появления первых опухолей молочных желез в облученных и необлученных частях тела. Так, при облучении передней половины тела в дозах 600, 1200, 2400 и 3600 рад первые опухоли молочных желез в облученной части тела были обнаружены, соответственно, через 7,9; 5,7; 9,4 и 9,2 месяца, а в необлученной задней половине - через 18,9; 12,7; 17,9 и 20 месяцев, т.е. в те же сроки или даже несколько позже, чем у контрольных крыс. При облучении задней половины тела в указанных выше дозах первые опухоли в облученных железах были обнаружены, соответственно, через 7,9; 6,8; 7,6 и 7,4 месяца, а в передней необлученной половине - через 12,7; 11,2; 11,2 и 9,2 месяца. Морфологическому исследованию было подвергнуто 92 опухоли молочных желез. Табл. 3. Доброкачественные опухоли были представлены фиброаденомами, аденомами, фибромами, аденофибромами. Злокачественные - раками (криброзный, аденокарцинома) и саркомами. Доброкачественные опухоли молочных желез часто формировались на фоне кистозно-фиброзной мастопатии. В нескольких случаях они находились в стадии малигнизации. Опухолям молочных желез часто сопутствуют кистозные изменения яичников и увеличение гипофиза. Указанные изменения наряду с прямым действием радиации, вероятно, также играет определенную роль в генезе опухолей молочных желез.

Катаракты. Изменения в хрусталике крыс, характерные для так называемой лучевой катаракты, возникают и развиваются в прямой зависимости от дозы как при облучении всего тела, так и передней половины его. При облучении задней половины тела типичных для лучевого воздействия изменений в хрусталике обнаружено не было. Начальные изменения (I-я степень помутнения) в хрусталике в диапазоне от 800 до 4500 рад были выявлены в пределах от 11,5 до 41 недели. Скрытый период появления начальных катарактальных изменений зависит от дозы: при дозе 800 рад I-я степень была зафиксирована через 41 неделю от момента облучения, а при дозе 4500 рад - через 11,5 недель. Через 46 недель после начала облучения в дозах 1600, 3200 и 4500 рад катаракты обнаружили в 100% случаев, в то время как при дозе 800 рад только в 27%. Даже через 63 недели при этой дозе катаракты выявили только в 44% случаев. Динамика развития помутнения в хрусталике при воздействии в дозах от 800 до 4500 рад представлена графически (рис. 1). Материалы настоящего исследования находятся в хорошем соответствии с данными ряда авторов.

Заключение

Отчетливое увеличение новообразований кожи и молочных желез обнаружено при облучении бета-лучами в дозах, равных и выше 600 рад, а катаракт при дозах равных и выше 800 рад. Катаракты, опухоли кожи и молочных желез возникают в результате прямого действия радиации на радиочувствительные структуры ткани, о чем свидетельствует возникновение указанной патологии только в облученных частях тела (опухоли кожи, катаракты) или более раннее развитие и появление в большем проценте случаев (опухоли молочных желез) по сравнению с адекватным контролем.

Таблица №1
Величина ЛД 50% для различных сроков в зависимости от условий облучения крысы бета-лучами $Sz_{90} - \gamma_{90}$ (с доверительными интервалами для $p=0,05$).

ЛД 50%	Общее облучение	Облучение половины тела	
		передняя	задняя
30	4750 (4350 - 5155)	5950 (5455 - 6465)	6910 (6297 - 7523)
60	4680 (4257 - 5103)	5340 (4969 - 5711)	6250 (5713 - 6787)
120	4680 (4228 - 5132)	5125 (4741 - 5509)	5830 (5326 - 6334)
240	3310 (3110 - 3510)	3800 (3416 - 4184)	5500 (4933 - 6067)
360	3240 (2800 - 3510)	4310 (3645 - 4975)	5380 (5023 - 5767)
480	2660 (2272 - 3048)	3200 (2837 - 3563)	3940 (3405 - 4475)

Таблица №2
Микроскопическая характеристика опухолей кожи

Доза облучения (рад)	кол-во вскрытых животных	кол-во животных с опухолями	Общее число опухолей	Доброкачественные опухоли		Злокачественные опухоли			
				аденома слюнных желез	фиброма	базалиома	плоско-клеточный рак	рак слюнных желез	саркома
600	34	1	2	—	—	2	—	—	—
1200	33	2	3	—	1	2	—	—	—
2400	43	6	10	—	—	2	5	—	3
3600	33	18	24	1	1	3	13	1	5
4800	8	5	10	—	—	—	6	2	2
6000	3	2	4	—	—	—	1	—	3
7200	3	2	3	—	—	—	—	—	3
Контроль	9	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего	166	36	56	1(1,8%)	2(3,6%)	9(16,1%)	25(44,6%)	3(5,3%)	16(28,6%)

Таблица №3
Микроскопическая характеристика опухолей молочных желез

Доза облучения (рад)	кол-во вскрытых животных	кол-во животных с опухолями	Общее кол-во опухолей	Доброкачественные опухоли				Злокачественные опухоли	
				аденома	адено-фиброма	фибро-аденома	фиброма	рак	саркома
600	34	7	10	1	2	7	—	—	—
1200	33	22	30	2	6	15	2	4	1
2400	43	22	29	1	5	17	—	5	1
3600	33	14	17	—	2	7	1	5	2
4800	8	2	2	—	—	1	—	1	—
7200	3	1	1	—	—	—	—	—	1
600-7200	154	68	89	4(4,5%)	15(16,9%)	47(52,7%)	3(3,4%)	15(16,9%)	5(5,6%)
Контроль	9	3	3	—	1	2	—	—	—
Всего	163	71	92						

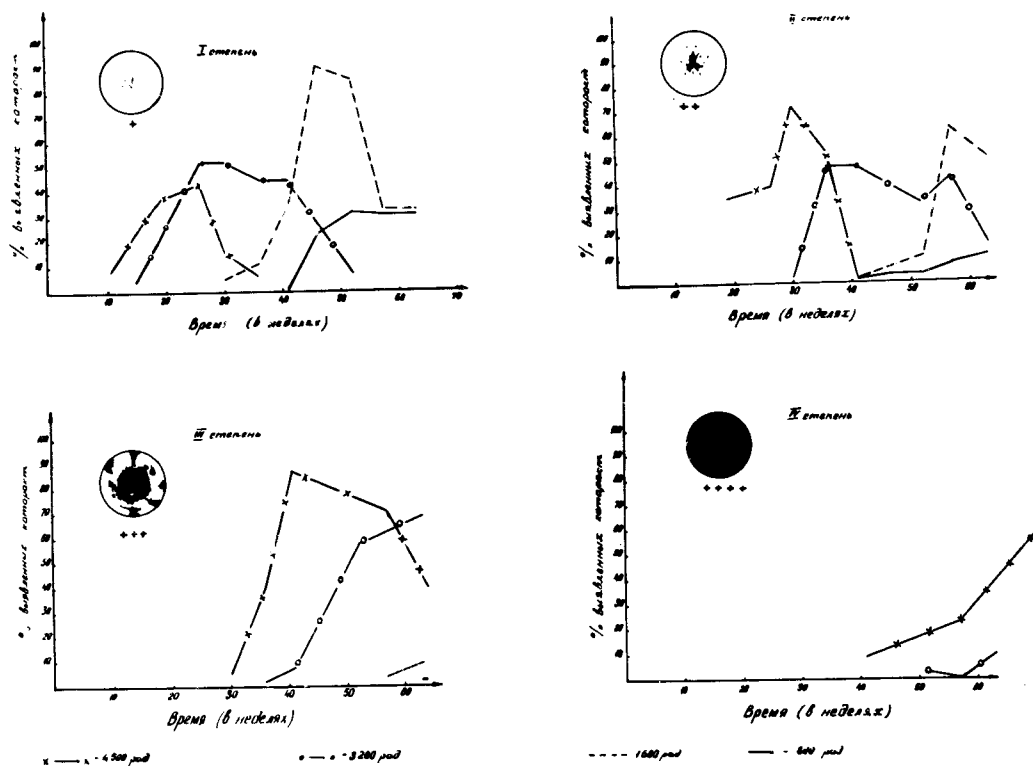


Рис. I. Динамика развития помутнения в хрусталике при облучении в дозах 800-4500 рад.

Библиография

1. J. Raper, P. Henshaw, R. Smider (1951). In Effects of external beta radiation (by ed R. Zirkle New York Chap.3, p.62).
2. Ю.В. Себрант (1970). Биологическое действие внешнего бета-облучения. Москва, Атомиздат.
3. Н.Г. Даренская, Г.М. Правдина, И.К. Рейтаровский (1971). Зависимость клинических проявлений поражения крыс от величины дозы тотального внешнего β -облучения. В сб. "Вопросы общей радиобиологии". Москва, Атомиздат, стр. 79-89.
4. В.С. Грамматикати, В.И. Мостинская, Е.С. Страшненко (1971). Бета-установка для тотального облучения мелких лабораторных животных. В сб. "Вопросы общей радиобиологии". Москва, Атомиздат, стр. 14-18.
5. K.W. Christenberry, J. Furth (1951). Induction of Cataracts in Mice by slow Neutrons and x-rays "Proc. Soc. Exp. Biol. Med". 77, 3, 559-560.
6. A.C. Upton, K.W. Christenberry, J. Furth (1953). Comparison of Local and Systemic Exposures in Production of Radiation Cataract "A.M.A. Arch. Opth. 49, 2, 164-167.
7. D. Cogan, J. Goff, E. Graves (1952). Experimental Radiation Cataract "A.M.A. Arch. Opth. 47, 5, 584-592.
8. G. Merriam (1956). The Effects of Beta Radiation on the Eye "Radiology" 66, 2, 240-245.
9. И.А. Миловидова, Ю.И. Москалев (1972). Изменения в хрусталике крыс при действии общего внешнего β -облучения. Р радиобиология, т. 12, 2, стр. 301-303.