ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР им. А.И. БУРНАЗЯНА
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО РОССИИ»

В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, П.Г. Нисимов,
И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко, М.М. Цапков.

РАДИОБИОЛОГИЯ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ

Под общей редакцией
доктора медицинских наук В.С. Калистратовой

Москва 2012 г.

УДК – 577.34
ББК – 28.07
Р – 153

Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С., Цапков М.М. «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов». Под ред. В.С. Калистратовой. Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012 – 464 с. Рис. 123, табл. 136, список лит. 672 названия.

В книге «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» обобщен многолетний экспериментальный и теоретический научный опыт отечественных и зарубежных ученых в области радиобиологии и токсикологии радиоактивных веществ.

Проведен анализ и систематизация научных исследований по биологическому действию наиболее важных в практическом отношении и опасных для здоровья радионуклидов по разделам: физико-химическая характеристика, пути поступления и особенности поведения в организме, биологическое действие, модификация, нормирование. Приведены данные о равномерно распределяющихся радионуклидах – ^{137}Cs, ^{14}C, ^{3}H, ^{210}Po, а так же о нуклидах с органным типом распределения – ^{238,239}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{252}Cf, ^{89,90}Sr, ^{106}Ru, ^{238}U, ^{224,226}Ra, ^{131}I; продуктах ядерного деления, комбинированных и сочетанных воздействиях с факторами радиационной и нерадиационной природы.

Впервые систематизированы и обобщены материалы по проблеме малых доз, порогового и беспорогового действия радиоактивных веществ. Проанализирован большой пласт работ, связанный с выполнением исследований по предотвращению поступления и ускорению выведения основных дозообразующих нуклидов из организма животных и человека.

Книга предназначена для радиобиологов, специалистов по радиационной гигиене, токсикологов, эпидемиологов и клиницистов, служб радиационной безопасности, а также для читателей, интересующихся действием ионизирующих излучений на организм животных и человека.

Kalistratova V.S., Belyaev I.K., Zhorova E.S., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S., Tsapkov M.M. "Radiobiology of incorporated radionuclides." Edited by Kalistratova V.S. Publisher Burnasyan FMBC of the FMBA of Russia, 2012 - 464 p.
Figures 123, tables 136 , References 672.

In the book "Radiobiology of incorporated radionuclides" a long-term experimental and theoretical research experience of Russian and international in the field of radiobiology and toxicology of radioactive substances has been summarized.

The book presents the analysis and systematization of research on the biological action of the most important in practical terms and hazardous to people's health radionuclides. They are described according to the following sections: physico-chemical characteristics, the ways of exposure, peculiarities of behavior in the organism, biological effects, modification, regulation. The data on uniformly distributed radionuclides - ^{137}Cs, ^{14}C, 3H, ^{210}Po are given as well as on the type of nuclides with the organ type distribution - ^{238,239}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{252}Cf, ^{89,90}Sr, ^{106}Ru, ^{238}U, ^{224,226}Ra, ^{131}I; on products of nuclear fission, combined exposure with the effects of radiation and non-radiation factors.

For the first time the material on the problem of low-dose, zero-threshold and threshold of action of radioactive substances have been summarized. We analyzed a lot of studies on intake prevention and accelerated excretion of the main dose-forming nuclides from animals and humans organism.

The book is meant for radiobiologists, experts in radiation hygiene, toxicologists, epidemiologists and clinicians, services of radiation safety, as well as for those interested in the effects of ionizing radiation on animals and human beings.

This work was initiated and supported by the Federal Medical-Biological Agency (FMBA of Russia). Recommended by the expert commission of FMBA of Russia.

Работа выполнена по инициативе и финансовой поддержке Федерального медико-биологического агенства (ФМБА) России. Рекомендована к печати экспертной комиссией ФМБА России.

ISBN - 978-5-9903385-3-1

ПРЕДИСЛОВИЕ

Системные исследования в области биологического действия радиоактивных веществ как нового антропогенного фактора возможного воздействия на людей и влияния на биоту стали развёртываться в 40-50 годах XX века после открытия в 1934 году Ирен и Фредериком Жолио-Кюри искусственной радиоактивности и осуществления Энрико Ферми 2 декабря 1942 года управляемой цепной реакции деления тяжёлых ядер на первом экспериментальном атомном реакторе, размещённом под трибунами Чикагского стадиона. В рамках новаций XX века атомная наука и техника заняли особое место в истории человечества. Открытие нового вида энергии – энергии, высвобождаемой в результате внутриядерных превращений, и её практическое освоение в феноменально короткие временные сроки явили собой уникальный исторический прецедент.

Это, в свою очередь, радикально изменило геополитическую обстановку в мире и психологию человечества в связи с появлением атомного и водородного оружия. Создание ядерного оружия (а именно это, к сожалению, было изначально и целью прагматической реализации научных достижений в данной области) было немыслимо без создания принципиально новой промышленно-технологической отрасли – радиационно-опасной атомной индустрии, конечным продуктам которой являлось получение обогащенного урана и плутония. Применение США без всякой военной необходимости атомных бомб по мирному населению японских городов Хиросима (6 августа 1945 г.) и Нагасаки (9 августа 1945 г.) стали беспрецедентным импульсом для экстенсивного расширения исследовательских работ во всём мире в области радиобиологии и радиотоксикологии, радиационной медицины и радиационной безопасности.

Последовавшие затем широкомасштабные испытания атомного и водородного оружия в трёх средах, которые привели к глобальному радиоактивному загрязнению биосферы, а также отдельные радиационные инциденты и аварии в научных лабораториях и на объектах атомной промышленности, - лишь актуализировали проблему.

Наряду с этим, бурное развитие мирного использования и применения ядерных материалов – источников ионизирующих излучений в подавляющем большинстве стран мира в различных областях науки и техники и, особенно, в медицине и сельском хозяйстве обусловили перманентный интерес к этой области науки и практики. По понятным причинам, основные фундаментальные работы в области изучения биологического действия ионизирующих излучений (в данном контексте – радиоактивных веществ) их регламентации (нормирования), разработки способов и методов защиты человека и биоты от их воздействия и т.п., - прежде всего, были развёрнуты в ядерных державах США и СССР.

Основными научно-исследовательскими центрами в СССР по разработке этих проблем были ордена Ленина Институт биофизики АМН СССР, а затем Минздрава СССР (ныне – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

Федерального медико-биологического агентства) и его филиалы № 1 и № 4 (ныне – Южно-Уральский институт биофизики ФМБА и Научно-практический центр радиационной медицины ФМБА), лаборатория Б Минсредмаша (г. Сунгуль Челябинской области), Опытная научно-исследовательская станция (ОНИС-21) Минсредмаша, научно-исследовательские институты Министерства обороны и Военно-Морского Флота (включая соответствующие подразделения на атомных полигонах), Институт радиационной гигиены (г. С.-Петербург), Военно-Медицинская Академия (г. С.-Петербург).

Предлагаемая читателю монография «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» под общей редакцией доктора медицинских наук В.С. Калистратовой по своей структуре и логике изложения, объёмом анализируемых материалов (672 источника научной литературы) является одной из первых попыток в отечественной литературе обобщения мировых знаний в этой области радиобиологии, радиационной медицине и гигиене. В сущности, это энциклопедический труд и важный справочный материал, базирующийся в основном на результатах широкомасштабных исследовательских работ, выполненных в Институте биофизики (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) и его филиалах № 1 и № 4.

Обращает на себя внимание не только предметное представление собственных данных экспериментальных исследований (правда, иногда в излишнем детализированном изложении в ущерб работам других авторов), но и объективная трактовка заключения и выводов цитируемых работ отечественных и зарубежных авторов.

Отличительной особенностью монографии следует считать изложение собственной научной позиции по целому ряду острых дискуссионных вопросов, по которым до сих пор бытуют противоположные суждения или диаметральные взгляды в радиобиологии.

Речь идёт, прежде всего, о трактовке действия так называемых малых доз ионизирующих излучений в контексте наличия порога или беспороговости их биологического действия в реализации канцерогенных или генетически обусловленных эффектов инкорпорированных радионуклидов. Авторы, базируясь, в основном на экспериментальных материалах института и его филиалов, поддерживают концепцию пороговости. Это, в свою очередь, имеет непосредственное значение для возможной модификации всей философии нормирования (регламентации) радиоактивных излучений.

Следует особо отметить, что достижения отечественных учёных в области радиобиологии радионуклидов и в разработке методов и способов защиты организма человека от воздействия радиоактивных веществ по целому ряду направлений носят приоритетный характер.

Поэтому издание в последующем этой книги на английском языке, несомненно, встретит благожелательные отклики и позитивную реакцию наших зарубежных коллег, но ещё раз подчеркнёт научную и практическую значимость достижений отечественных учёных в этой актуальной области науки.

Академик РАМН Л.А.Ильин

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМАД аэродинамический медианный диаметр по активности частиц аэрозолей
в/в внутривенное введение
в/б внутрибрюшинное введение
ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС допустимое содержание радионуклида в органе или ткани
ДПР дочерние продукты распада
ДТПА (пентацин) диэтилентриаминпентауксусная кислота
ДЭЭТА диаминдиэтиловый эфир тетрауксусной кислоты
ЕРАФ естественный радиационный фон
ЖКТ желудочно-кишечный тракт
ИИ ионизирующее излучение
и/т интратрахеальное введение
КГ критическая группа
ЛБЗ линейная беспороговая зависимость
$ЛД_{50}$ полулетальная доза (гибель 50% животных)
ЛПЭ линейная передача энергии
МЗУА минимально значимая удельная активность
МЗА минимально значимая активность
МКРЗ международная комиссия по радиационной защите
НКРЗ национальная комиссия по радиационной защите
НРБ нормы радиационной безопасности
НКДАР научный комитет по действию атомной радиации
НТО окись трития
ОСТ органически связанный тритий
ОБЭ относительная биологическая эффективность
ПГП предельное годовое поступление радионуклидов в организм
ПД предел дозы, предельно-эквивалентная доза для ограниченной части населения за календарный год
ПДК предельно допустимая концентрация
ПЖ продолжительность жизни
ПЯД продукты ядерного деления
РАФ радиационный фон
РЗЭ редкоземельные элементы
СПЖ средняя продолжительность жизни
Т 1/2 период полураспада
$Т_б$ биологический период полувыведения
ЧАЭС Чернобыльская атомная электростанция
ЩЖ щитовидная железа
ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 8

Глава 1. Радиобиология нуклидов, равномерно распределяющихся в организме 13

1.1 Тритий и его соединения 16

1.2 Углерод 14 31

1.3 Цезий 134, 137 41

1.4 Полоний 210 56

Глава 2. Биологическое действие радионуклидов с органным типом распределения в организме 81

2.1 Стронций 89, 90 84

2.2 Рутений 106 102

2.3 Уран 235, 238 123

2.4 Радий и его изотопы 147

2.5 Радон и продукты его распада 154

2.6 Радиоактивные изотопы йода 165

Глава 3. Закономерности биологического действия трансурановых нуклидов 185

3.1 Закономерности распределения и выведения трансурановых нуклидов при различных путях поступления в организм 187

3.1.1 Поступление в органы дыхания 187

3.1.2 Поступление в желудочно-кишечный тракт 199

3.1.3 Поступление через неповреждённые и травмированные кожные покровы 201

3.1.4 Распределение в органах и тканях при внутривенном и внутрибрюшинном способах введения 203

3.1.5 Распределение и выведение трансурановых нуклидов из организма человека 205

3.1.6 Микрораспределение ТУН при различных путях поступления 207

3.2 Закономерности биологического действия трансурановых нуклидов при различных путях поступления 221

3.2.1 Изменение продолжительности жизни 221

3.2.2 Клиническая картина и вопросы патогенеза поражения 225

3.2.3 Состояние обмена веществ в организме 230

3.2.4 Патологическая анатомия острого и подострого поражения 236

3.2.5 Опухолевые и неопухолевые формы отдаленных последствий 244

3.3 Проблемы экстраполяции биологических эффектов ТУН с животных на человека. 260

Глава 4. Продукты ядерного деления урана и плутония. 268

4.1 Комбинированные и сочетанные воздействия радиации 293

Глава 5. Проблема малых доз, концепция беспорогового и порогового действия радионуклидов при их инкорпорации 303

5.1 Зависимость доза-эффект индукции опухолей у экспериментальных животных, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения 307

5.2 Влияние модифицирующих факторов на зависимость доза-эффект при действии ионизирующего излучения 326

5.2.1 Значение гистологического типа тканей в проявлении бластомогенных эффектов радиации 326

5.2.2 Роль радиочуствительности в проявлении порогового эффекта радиации 331

5.2.3 Зависимость биологических эффектов от мощности дозы внутреннего облучения 333

5.3 Детерминированные эффекты при воздействии инкорпорированных радионуклидов 339

Глава 6. Предотвращение поступления и ускорение выведения радионуклидов из организма человека и животных 351

6.1 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через лёгкие 358

6.2 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через кожные покровы 375

6.3 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через пищеварительный тракт 387

6.4 Современные проблемы декорпорации радионуклидов из организма человека 414

Заключение 416

Список использованных источников 419

ВВЕДЕНИЕ

В монографии «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» обобщён многолетний экспериментальный и теоретический научный опыт отечественных ученых в области радиобиологии и токсикологии радиоактивных веществ.

Впервые учеными ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были получены основополагающие данные по кинетике обмена и биологическому действию большинства радионуклидов таблицы Д.И.Менделеева, которые легли в основу нормирования ионизирующего излучения и определили возможность безопасной работы с радионуклидами на производствах атомной промышленности. Учёными института разработаны основы нормирования и проведения исследований по проблемам радиобиологии и токсикологии опасных для здоровья радионуклидов. Итоги 65 летних трудов учёных ФМБЦ им. А.И. Бурназяна по изучению биологического действия важнейших в практическом отношении радионуклидов обобщены в десятках монографий по радиобиологии, радиационной гигиене и медицине. Материалы использованы Национальной Комиссией по радиационной защите при подготовке НРБ, МКРЗ, а также представлены в публикациях НКДАР ООН. В работе предполагается систематизировать результаты исследований на протяжении всего времени существования Института биофизики, а затем ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, а также проанализировать современное состояние проблемы по радиобиологии инкорпорированных радионуклидов по данным отечественных и зарубежных учёных.

Накопленные в процессе многолетней работы фактические данные позволяют проанализировать и систематизировать материалы об особенностях ранних и поздних реакций млекопитающих на воздействие радионуклидов в зависимости от пути поступления, типа излучения, характера распределения, длительности удержания в организме, физических свойств и химической формы вводимого соединения, дозы и других факторов как на клеточном, так и организменном или системном уровнях. В эксперименте или эпидемиологических исследованиях показано, что радионуклиды могут поступать в организм человека через органы дыхания, кожные покровы, раны, ожоговые поверхности, перорально, что путь поступления оказывает влияние на скорость всасывания, распределение, выведение и биологическое действие.

Основополагающими в области изучения кинетики обмена радионуклидов явились разработки Ю.И. Москалева. Им было показано, что существует определенная связь между валентностью элементов и их распределением. Ю.И. Москалевым установлено, что одновалентные катионы (Li, Na, K, Rb и Cs) равномерно распределяются в организме, двухвалентные (Be, Ca, Sr, Ba и Ra) преимущественно накапливаются в скелете. Трех- и четырехвалентные катионы (La, Ce, Pm, Hf, Th, Am) - в печени. Пяти-, шести- и семивалентные элементы (F, Cl, Br, Te, Nb, Sb, Po) откладываются в почках или распределяются равномерно.

На основании этого все радионуклиды по характеру своего распределения условно разделены на четыре группы:

1. остеотропные - ^{32}P, ^{45}Ca, ^{90}Sr, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{140}Ba, ^{226}Ra, ^{238}U, ^{239}Pu (цитрат);
2. преимущественно накапливающиеся в органах с ретикулоэндотелиальной тканью - ^{140}La, ^{144}Ce, ^{147}Pm, ^{227}Ac, ^{239}Th, ^{239}Pu(нитрат);
3. специфически участвующие в обмене веществ и избирательно накапливающиеся в отдельных органах и тканях: ^{131}I в щитовидной железе, ^{59}Fe в эритроцитах, ^{65}Zn в поджелудочной железе, ^{90}Mo в радужной оболочке глаза;
4. равномерно распределяющиеся по всем органам и тканям: ^{3}H, ^{40}K, ^{86}Rb, ^{95}Nb, ^{106}Ru, ^{137}Cs.

Такая классификация нуклидов по кинетическим параметрам позволила создать концепцию критического органа, т.е. органа, подвергающегося наибольшей опасности вследствие значительного облучения. В результате накопления научных фактов о биологическом действии радионуклидов сформировался вывод о том, что биологическая опасность поступления радионуклидов в организм определяется величиной поглощенной дозы и ее пространственно-временным распределением, а так же вывод о том, что внутреннее облучение отличается рядом особенностей биологического действия по сравнению с внешним облучением:

- облучение, особенно с учетом микрораспределения поглощенной дозы, характеризуется неравномерностью вследствие различий в органотропности радионуклидов и наиболее интенсивному облучению подвергаются органы их поступления и основного депонирования.
- облучение носит протяженный характер. Даже при однократном поступлении радионуклида облучение организма продолжается длительный период, иногда в течение всей жизни индивидуума с постоянной или постепенно падающей мощностью дозы, зависящей от величины эффективного периода полураспада.
- при инкорпорации радионуклидов все время нахождения их в организме параллельно происходят процессы повреждения и восстановления. Динамика процессов определяется количеством введенных радионуклидов и ритмом их поступления в организм.

За многие годы радиобиологических исследований, проведенных в ФМБЦ, установлены неоспоримые факты, имеющие огромное научное и практическое значение. Радиоактивные вещества, попадая в организм, могут оказывать острое, подострое и хроническое лучевое воздействие. Одним из важных критериев оценки повреждающего действия нуклидов является продолжительность жизни - интегральный показатель компенсаторно-приспособительных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды и эндогенные нарушения. Накоплена обширная информация о влиянии инкорпорированных радионуклидов на продолжительность жизни облучаемых объектов. Получены кривые доза-эффект, время-эффект. Оценены дозы, вызывающие гибель

животных в острой, подострой и хронической стадиях поражения, дозы, не влияющие или увеличивающие (на 10-15%) продолжительность жизни. Научными коллективами, под руководством Д.О. Закутинского, Ю.И. Москалева, Л.А. Булдакова и др. установлено:

- при инкорпорации радионуклидов с коротким эффективным периодом полураспада (НТО, ^{137}Cs, ^{24}Na, ^{90}Y, ^{140}Ba, ^{95}Nb) достаточно закономерным является малое различие между острыми, подострыми и хронически эффективными дозами. Кривые доза-эффект имеют пологий характер;

- при парентеральном введении радионуклидов с большим периодом полураспада (^{89}Sr,^{90}Sr,^{144}Ce, ^{147}Pm), особенно при воздействии долгоживущих α-излучателей (^{226}Ra, ^{239}Pu, ^{238}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np, ^{252}Cf, ^{244}Cm, ^{210}Po), выявляется резкое различие между острыми, подострыми и хронически эффективными дозами;

- острые, подострые и хронически эффективные количества для α-излучателей (^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{210}Po) значительно ниже, а диапазон доз, вызывающих уменьшение продолжительности жизни, значительно шире, чем при инкорпорации β-излучателей (^{90}Sr, ^{144}Ce, ^{147}Pm и других радионуклидов);

- при инкорпорации слаборастворимых соединений радионуклидов на первый план, как правило, выступают местные процессы, зависящие от локализации радионуклида. Влияние на продолжительность жизни таких соединений зависит от пути их поступления, в то время как в случае хорошо резорбируемых из депо излучателей (НТО, ^{137}Cs, ^{131}1) оно не зависит от пути поступления.

Биологическое действие радионуклидов зависит не только от величины поглощенной дозы, но и от мощности дозы, которая оказывает влияние на формирование отдаленных эффектов, скорость восстановительных процессов. Интенсивность облучения определяется ритмом, поступления нуклида. Повреждающий эффект радионуклида при дробном введении проявляется в меньшей степени, чем при однократном введении в той же дозе. Это отчетливо показано для ^{239}Pu, ^{90}Sr, ^{131}I и других нуклидов в работах Л.А. Булдакова, Э.Р. Любчанского, В.С. Калистратовой, В.Л. Шведова и др.

Результаты проведенных исследований явились основой для разработки норм радиационной безопасности при воздействии радионуклидов, оценки риска воздействия, прогноза и мер профилактики отдаленных последствий.

Уникальны научные данные, характеризующие закономерности развития и формирования отдаленных последствий, вызванных радиоактивными веществами (В.Н. Стрельцова, Ю.И. Москалев, Л.А. Булдаков, В.С. Калистратова, Г.А. Заликин, В.Ф.Журавлев, П.Г. Нисимов, А.М. Лягинская и др.). При уменьшении дозы в органах от α-излучения в 2 раза бластомогенная эффективность снижается также в 2 раза, а при уменьшении дозы от β-излучения в 2 раза бластомогенная эффективность снижается в 10 раз (Ю.И. Москалев). Дана характеристика клиники отдаленных последствий и дозовые зависимости возникновения опухолевой и неопухолевой патологии для радионуклидов с

разным типом распределения в органах и тканях, установлена роль пути и ритма поступления нуклидов в формировании отдаленных последствий.

Показано, что неопухолевые формы отдаленных последствий представлены тремя группами патологических процессов: апластические и гипопластические состояния паренхиматозных структур различных органов, склеротические процессы (цирроз, нефросклероз, пневмосклероз, хронические лучевые дерматиты, катаракты и т.д.) и дисгормональные нарушения (В.Н. Стрельцова, В.К. Лемберг, Ю.Н. Павленко-Михайлов, Е.С. Жорова и др.). Установлено, что в патогенезе склеротических процессов важное место принадлежит прямому действию радиации на паренхиматозные клетки, сосуды и соединительнотканные структуры соответствующего органа. При инкорпорации радионуклидов склеротические изменения возникают, прежде всего, в местах избирательного депонирования радионуклидов. Так, циррозы возникают у животных-носителей гепатотропных радионуклидов (^{144}Ce, ^{147}Pm, ^{140}La, ^{241}Am, ^{239}Pu), при поражении равномерно распределяющимся α-излучателем ^{210}Po. Сосудистый нефросклероз возникает у крыс, получивших внутрь ^{210}Po или ^{95}Nb, ^{137}Cs, ^{106}Ru излучатели.

Особое место в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях занимают канцерогенные эффекты ионизирующей радиации, которые позволяют изучать механизм и патогенез лучевого канцерогенеза, разрабатывать меры по снижению заболеваемости и профилактике отдаленной патологии и разрабатывать научно обоснованные рекомендации допустимых уровней воздействия различных видов и источников ионизирующих излучений.

В этом плане важными в научном и практическом отношении являются следующие полученные в эксперименте факты.

1. Повреждающее действие α-излучения на клеточные структуры, ответственные за бластомогенные превращения их, в отличие от γ-излучения полностью суммируется во времени.

2. Отдаленные последствия воздействия ионизирующей радиации в относительно малых дозах или дозах, вызывающих хроническое течение поражения, являются критерием для переноса экспериментальных данных с животных на человека (Ю.И. Москалев).

3. Уровни бластомогенных доз для возникновения новообразований (костей, печени, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта) у различных видов млекопитающих, в том числе и человека, практически равны или весьма близки (Ю.И. Москалев).

4. Уровни бластомогенных доз у одного и того же животного для новообразований различных тканей, возникновение которых связано с прямым действием данного вида излучения (опухолей костей, печени, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта) равны или близки, что свидетельствует о возможности прямого переноса экспериментальных данных с животных на человека. Это указывает на то, что структуры клеток, ответственные за их опухолевое перерождение, весьма консервативны, так как обладают

одинаковой радиочувствительностью и радиопоражаемостью у животных разных видов, в том числе и человека, а также у разных клеток одного и того же вида животных с различной физиологической функцией.

5. Эффект сочетанных воздействий радиации и различных факторов эндогенной и экзогенной природы, в том числе радиации и химических канцерогенов, так же как и самой радиации при различных режимах воздействия ее, может быть синергическим, аддитивным, ингибиторным. Модификация бластомогенного эффекта при сочетанном воздействии двух канцерогенных факторов существенно зависит от уровней доз воздействующих агентов (Ю.И. Москалев, В.А. Книжников, К.Н. Муксинова и др.).

6. Мощность дозы оказывает существенное влияние на форму кривой доза-эффект, частоту и скорость развития отдаленных последствий при воздействии излучений с низкой ЛПЭ.

В представленной монографии проведен анализ и систематизация фундаментальных отечественных и зарубежных исследований исследований в области биологического действия наиболее важных в практическом отношении и опасных для здоровья радионуклидов. Последние достижения в области изучения радиобиологии нуклидов в соответствующих разделах глав монографии приводятся по разделам: физико-химическая характеристика, пути поступления и особенности поведения в организме, биологическое действие, модификация, нормирование. Впервые проанализированы и обобщены материалы по вопросам философии нормирования инкорпорированных радионуклидов, в частности, по проблеме малых доз, порогового и беспорогового действия радионуклидов при их инкорпорации, а так же проанализирован большой пласт работ, связанный с выполнением исследований по предотвращению поступления и ускорению выведения основных дозообразующих нуклидов из организма животных и человека.

Глава 1. Радиобиология нуклидов, равномерно распределяющихся в организме

Все радиоактивные и нерадиоактивные изотопы химических элементов I группы, II побочной группы, III главной подгруппы периодической системы Д.И. Менделеева распределяются в организме равномерно, за исключением серебра, поступающего преимущественно в печень вследствие коллоидообразования в условиях организма.

Знание типа распределения радиоактивных веществ необходимо для оценки доз облучения органов и тканей при поступлении изотопов в организм.

Равномерно распределяющиеся нуклиды вызывают повреждения, напоминающие действие гамма-облучения. Вместе с тем, вследствие разных скоростей обмена в организме, энергий излучений, разных путей выведения из организма и всё же некоторой неравномерности распределения радионуклиды различаются токсичностью и повреждающим действием.

Наиболее важными в практическом отношении, а так же наиболее изученными радиоактивными изотопами с равномерным типом распределения является окись трития (НТО), ^{14}C, ^{137}Cs, ^{210}Po.

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в течении нескольких десятков лет проводились исследования по изучению биологического действия, кинетики обмена, комбинированного действия нуклидов и внешнего облучения, модифицирующего влияния физиологических (вид, пол, возраст, беременность), химических и экологических (эндемия, нитраты и нитриты) факторов на формирование биологических эффектов и доз облучения от указанных выше нуклидов.

В работах И.Ю. Москалёва с соав. показано, что при инкорпорации радионуклидов с коротким эффективным периодом полураспада НТО, ^{137}Cs, ^{24}Na, ^{90}Y, ^{140}Ba,^{95}Nb достаточно закономерным является малое различие между острыми, подострыми и хронически эффективными дозами. Кривые доза-эффект имеют пологий характер.

Особое значение имеет то, что большое внимание уделялось изучению биологического действия, радиационно-экологической значимости глобальных радионуклидов, таких как НТО, ^{14}C.

В этой области работали и получили абсолютно новые научные данные

Ю.И. Москалев, И.Я. Василенко, В.А. Осипов, А.М. Лягинская, В.Ф. Журавлев,

Ю.М. Штукенберг, Н.С. Калязина, А.Б. Истомина, Г.А. Шальнова, З.И. Полубояринова, Л.Л. Федоровский, М.М. Цапков и многие другие сотрудники центра.

В результате проведенных масштабных исследований были установлены величины ОБЭ (относительная биологическая эффективность) для различных соединений трития (Ю.И. Москалев), установлены предельно-допустимые активности трития в организме

человека; ещё в 1950 г. Ю.М. Штукенбергом рассчитаны ПДК в воздухе и воде, смертельные дозы.

Для получения необходимых критериев с целью разработки норм радиационной безопасности были изучены в эксперименте на животных кинетика обмена различных соединений трития при разных путях поступления, в том числе ингаляционном, а так же биологические эффекты в ближайшие и отдаленные сроки воздействия.

Научные исследования обобщены в ряде монографий:

«Окись трития» (1968 г.) – В.Ф. Журавлев с соав.;

«Токсикология радиоактивных веществ» (1990 г.) – В.Ф. Журавлёв

«Кинетика обмена и биологическое действие радиоактивного углерода» (2002 г.) – И.Я. Василенко, В.А. Осипов;

«Радионуклидные загрязнения окружающей среды и здоровье населения» под ред. И.Я. Василенко, Л.А. Булдакова (2004 г.) и др.

Тритий – изотоп биогенного элемента водорода. При поступлении в организм относительно равномерно распределяется по всем органам и тканям. Обладая политропным воздействием на органы и ткани организма, тритий является значительно более токсичным радионуклидом по сравнению с другими гамма- и бета-излучателями (^{137}Cs, ^{106}Ru), имеющими примерно такой же характер распределения, так как в единице объёма ткани он создаёт в 10-30 раз большую плотность ионизации, чем рентгеновское и гамма-излучение. Кроме того, тритий обладает трансмутагенным действием, которое может вызывать генетические эффекты. По данным НКДАР ООН (1988 г.) тритий отнесен к числу семи наиболее опасных радионуклидов, таких как цезий-137, углерод-14, фосфор-32, радий-226, плутоний-239 и америций-241.

Углерод-14 является изотопом основного биогенного элемента. Замещая в ходе обменных процессов стабильный углерод (^{12}C), он становится источником внутреннего облучения всех органов и тканей организма. Облучение носит относительно равномерный характер. Критическим органом является всё тело и красный костный мозг. Основную опасность ^{14}C связывают с его трансмутационным действием на генетическую структуру клеток. Большое значение в проявлении биологических эффектов имеет форма поступления в организм соединения – органическая или неорганическая.

Дозы облучения за счёт глобальных выпадений при испытаниях ядерного оружия и выбросов предприятий атомной энергетики небольшие. Они формируются в течении тысячи лет. Оценка глобальных радионуклидов связана напрямую с проблемой малых доз ионизирующих излучений, оценка которых приобрела не только теоретическое, но и практическое значение, включая экологические, медицинские, экономические и социальные аспекты. Она стала в атомный век одной из центральных гигиенических проблем.

Облучение от глобальных радионуклидов носит хронический характер с малой мощностью дозы. Годовые и интегральные дозы за всю жизнь индивидума лежат в пределах тысячных (и меньше) долей сГр.

В этом разделе приводятся так же токсикологические характеристики долгоживущего радионуклида ^{137}Cs (период полураспада 30 лет), необходимость изучения которого обусловлена глобальными и аварийными выпадениями радионуклида. Многолетние натурные, теоретические, экспериментальные исследования позволили определить эффективные дозы облучения населения. Обобщение исследований по радиационной опасности ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{106}Ru, сделанное учеными ФМБЦ им. А.И. Бурназяна Л.А. Булдаковым, Ю.И. Москалевым в монографии «Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{106}Ru» является уникальным. Вопросы радиационно-гигиенических исследований обстоятельно рассмотрены в новой монографии «Глобальные и аварийные выпадения ^{137}Cs и ^{90}Sr», написанной в 2009 г. сотрудниками центра Н.К. Шандалой, И.П. Кореньковым, К.В. Котенко, Н.Я. Новиковой, где обобщен 40-летний опыт радиационно-гигиенических исследований по воздействию на человека двух радионуклидов глобального значения ^{137}Cs и ^{90}Sr.

В первом разделе представлены так же материалы по ^{210}Po, который является равномерно распределяющимся радионуклидом (с полиорганным распределением), выводится медленно (период полураспада – 138,38 сут; период полувыведения – 50-80 дней), поэтому может иметь долгосрочное действие, вызывает мутацию ДНК и развитие рака. Радиоактивный полоний интересен тем, что благодаря своим физико-химическим свойствам имеет широкое применение, например, в качестве источника энергии в атомных батареях космических кораблей. Полоний - бериллиевые источники нейтронов до сих пор используют на действующих реакторах атомных электростанций и подводных лодок.

Промышленное производство полония в России создавалось с 1952 г. Методику получения и свойства полония изучали в Институте неорганических материалов имени А. Бочвара. Изучением действия полония на людей и животных с тех времен занимается ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (тогда институт биофизики МЗ РФ).

Работы по полонию были обобщены сотрудниками института впервые в 1964 г. в книге «Полоний» под редакцией В.А. Саноцкого. Затем в монографии Б.Б. Мороза и Ю.Д. Парфенова «Действие полония-210 на организм» (1971 г.), где представлен обзор результатов исследований животных и человека в СССР.

В 1980 г. вышла в свет книга Н.Б. Борисова, Л.А. Ильина и др. «Радиационная безопасность при работе с полонием-210». Необходимо отметить публикацию о случае ингаляции ^{210}Po в России (Ильин Л.А. с соав. 2001 г.)

Биологическое действие отдельных радионуклидов частично рассмотрено в монографиях И.Ю. Москалева «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» (1989 г.) и «Отдаленные последствия ионизирующих излучений» (1991 г.); Л.А. Булдакова «Радиоактивные вещества и человек» (1990 г.), в справочнике «Вредные вещества в

окружающей среде. Радиоактивные вещества» под общей редакцией В.А. Филова и др. (2006 г.) и других изданиях, ссылки на которые будут приведены ниже по тексту.

Достижения в области изучения перечисленных выше равномерно распределяющихся нуклидов описаны в соответствующих разделах монографии, где приводится оценка нашими учеными и зарубежными авторами особенностей действия нуклидов по разделам: физико-химическая характеристика изотопов, пути поступления и особенности поведения в организме, биологическое действие, нормирование. Дан список использованных источников.

1.1 Тритий и его соединения

Физико – химические свойства

Тритий - радиоактивный изотоп водорода - ^{3}H. Бесцветный газ, атомная масса – 3,01605. Тритий – чистый низкоэнергетический β-излучатель. Средняя энергия бета излучения – 5,8 кэВ; максимальная энергия излучения - 18,5 кэВ. Ядро трития состоит из одного протона и двух нейтронов. Средний пробег β-частиц в ткани 1 мкм, средняя плотность ионизации в воздухе 1900 пар ионов. Одна β-частица в воздухе образует 162 пары ионов. Период полураспада 12,3 года. На полный распад требуется больше 120 лет (таблица 1.1.1) [1].

Таблица 1.1.1 – Ядерно-физические свойства трития [1]

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, МэВ/Бк/с		Дочерний радио-нуклид (выход)
			Характеристичес-кое, γ- и аннигиляционное излучение	β- излучение конверсионные электроны и электроны Оже	
^{3}H	12,35 года	β^-	–	$5{,}68 \cdot 10^{-3}$	^{3}He стаб.

Тритий бывает как природного – космогенного, так и техногенного происхождения [2]. Тритий образуется в верхних слоях атмосферы путем взаимодействия нейтронов вторичного космического излучения с ядрами атомов азота или при расщеплении ядер различных элементов космическими лучами большой энергии, а также в результате термоядерных реакций, осуществляемых при взрывах водородных бомб. Взрывы приводят к увеличению концентрации трития в дождевой воде в 10-100 раз. В период испытательных термоядерных взрывов в 1952-1962 гг. в атмосферу поступило $182 \cdot 10^{12}$ МБк трития. Доза облучения населения от излучения трития составляет от 0,04 до 1 Мбэр/год. Соединяясь с кислородом воздуха, тритий образует окиси: HTO, T_2O.

В промышленных условиях тритий получают путем облучения лития тепловыми нейтронами по реакции $6\ {}_3Li + n^1{}_0 = 3\ {}_1T + 4\ {}_2He$. В реакторах облучают соль лития – фторид лития или сплавы лития с магнием, из которых легко выделяется тритий.

Пути поступления, особенности поведения в организме

Тритий в виде газа (^3H), в виде окиси (НТО) и в виде органически связанного трития (ОСТ) накапливается в окружающей среде [3, 4, 8]. . Последующее поступление трития в организм человека происходит с вдыхаемым воздухом, в виде питьевой воды, молока, рыбы, растительной пищи. Обладая высокой миграционной способностью, тритий из окружающей среды мгновенно поступает во все звенья экологического кругооборота, замещая водород и обуславливая разрывы в цепочках РНК и ДНК в биологических структурах всех живых организмов. Именно ОСТ, прошедший по всей пищевой цепи «трава–корова–молоко–мясо–человек», является наиболее биологически опасным по сравнению с тритиевой водой (НТО), которая также является источником и фактором облучения организма, в котором замещает простую воду (H_2O) и распадается с выходом бета - частиц и ядер гелия [4, 300].

В организме человека тритий существует в виде двух отдельных соединений – окиси трития НТО и ОСТ. Наибольшую опасность представляет тритий в виде ОСТ, так как скорость обмена радионуклида в тканях характеризуется биологическим периодом полувыведения ($T_{1/2}б$) – временем, в течении которого выделяется половина поступившего в организм радиоактивного вещества, а период полувыведения трития из организма человека в виде НТО составляет около 10 дней, в то время как для ОСТ $T_{1/2}б$ составляет больше года и зависит от вида ОСТ. По активности 5 % ОСТ опаснее, чем 95 % НТО. Фактическая убыль радионуклидов из организма измеряется эффективным периодом полувыведения ($T_{1/2\ эфф}$). Это время, в течение которого организм освобождается от половины депонированного вещества за счёт физического распада и путём биологического выведения. $T_{эфф}$ трития из свободной воды организма составляет 9,7 сут. Органически связанный тритий выделяется из организма с двумя периодами полувыведения: $T_1 = 30$ сут. и $T_2 = 450$ сут. [5, 6, 7].

Органически связанный тритий представляет более серьезный фактор риска, чем тритиевая вода (при одинаковом количестве поглощения трития), поскольку значительно выше вероятность проникновения органически связанного трития в состав ДНК или другие биомолекулы. Поскольку бета-частицы малой энергии трития не распространяются на большие расстояния, то разница в повреждениях, нанесенных тритием, который сконцентрирован в ядре клетки (где находится ДНК), и тем, который находится в цитоплазме, будет велика. Например, органически связанный тритий, попадающий в организм с пищей, более вероятно войдет в состав биомолекул, чем тритий, который проникает в организм с питьевой тритиевой водой.

На рисунке 1.1.1 представлена биокинетическая модель тритированной воды и органического трития по данным ICRP [433].

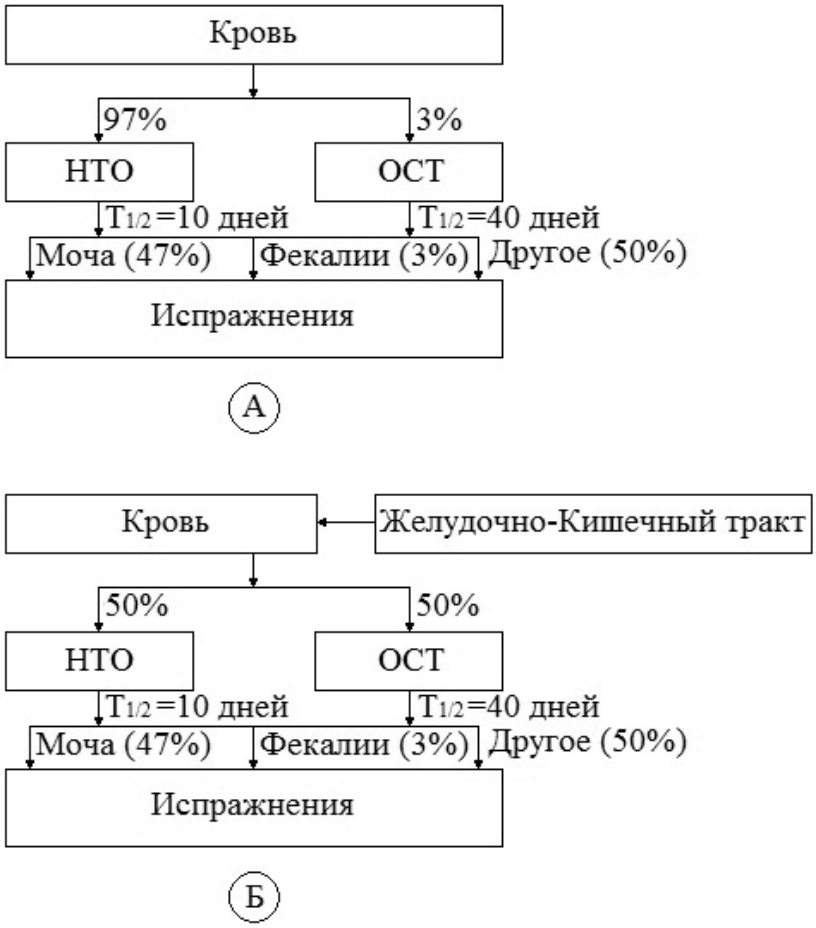


Рисунок 1.1.1 – Биокинетическая модель тритиевой воды (А), органического трития (Б).

Независимо от пути поступления в организм, тритий равномерно распределяется по органам и тканям. Среди практически важных радионуклидов тритий является примером наименее избирательного распределения его в организме с относительно быстрым формированием дозы во всех богатых жидкостью средах организма. Анализ данных по распределению трития в организме показал, что в водной фазе различных органов и тканей изотоп распределен равномерно, растворяясь в жидкостях организма до величины, равной приблизительно 1,6 %; в сухом остатке органов и тканей содержится до 10 % введенного трития [8, 9, 10, 11]. В опытах на крысах показано, что распределение трития в отдельных компонентах крови происходит неодинаково. Наибольшие количества его обнаруживаются в сыворотке крови, лейкоцитах, наименьшие - в эритроцитах. В почках наблюдается

наибольшее содержание трития в корковом слое; в мозговом слое его почти в 2 раза меньше [12].

Динамика накопления окиси трития в органах крыс в % от введенного количества после однократной ингаляции представлена в таблице 1.1.2 [9].

Таблица 1.1.2 – Динамика накопления окиси трития в органах крыс (% введенного количества) после однократной ингаляции [9]

Орган	15 мин	1 ч	6 ч	1 сутки	2 сутки
Лёгкое	0,86±0,15	0,63±0,21	1,28±0,45	0,76±0,19	0,67±0,18
Печень	0,67±0,56	2,86±1,0	3,9±1,37	3,37±0,19	2,44±0,65
Почки	0,72±0,1	0,68±0,18	0,76±0,33	0,52±0,017	0,57±0,015
Кишечник	4,2±2,0	4,6±1,3	3,5±1,3	2,8±1,3	2,7±0,59
Кожа	9,4±0,51	8,6±2,3	10,2±2,5	6,3±0,57	6,0±1,6
Кость	6,7±1,4	7,4±1,14	9,5±6,8	4,5±0,36	4,7±1,4
Селезенка	0,25±0,15	0,32±0,2	0,27±0,14	0,18±0,05	0,18±0,05
Мозг	0,96±0,24	0,95±0,17	1,0±0,17	0,15±0,13	0,48±0,19
Мышцы	34,3±5,35	47,3±14,5	63,1±29,4	34,6±7,8	30,2±10,75
Кровь	7,7±1,5	7,0±1,18	16,25±5,5	6,94±0,36	7,3±2,0

Орган	4 сутки	16 сутки	32 сутки	64 сутки
Лёгкое	0,39±0,03	0,03±0,017	0,016±0,0096	0,015±0,012
Печень	1,81±0,22	0,09±0,01	0,039±0,009	0,029±0,003
Почки	0,49±0,012	0,021±0,0075	0,009±0,009	0,009±0,005
Кишечник	1,23±0,15	0,06±0,02	0,032±0,007	0,044±0,014
Кожа	5,6±0,24	0,51±0,27	0,36±0,16	0,59±0,4
Кость	2,4±0,85	0,56±0,32	0,37±0,18	0,39±0,09
Селезенка	0,06±0,04	0,008±0,002	0,008±0,0015	0,007±0,0025
Мозг	0,39±0,95	0,026±0,017	0,032±0,016	0,02±0,005
Мышцы	16,3±1,8	1,8±1,4	0,69±0,44	0,69±0,34
Кровь	3,72±0,86	0,17±0,02	0,13±0,11	0,13±0,01

Наиболее важными путями поступления радионуклида в организм являются ингаляционный путь, поступление через ЖКТ и кожу. Удельный вклад поступления трития с вдыхаемым воздухом и через кожные покровы составляет 15-20% от дозы, обусловленной фактическим содержанием трития в организме. С продуктами питания и питьевой водой поступает 80-85% этого радионуклида [12].

Данные, полученные на добровольцах, которые вдыхали тритий в концентрации 1,85-18,5·10^4 Бк/л в течении 1,5-60 минут, показали что 98-99% вдыхаемого пара тритиевой воды (НТО) всасывается через дыхательные пути и обменивается в организме. Выдыхается всего 1-2% НТО. У трёх лиц, не пользовавшихся никакими средствами индивидуальной защиты, скорость поступления трития была 54,76·10^4; 54,76·10^4; 66,23·10^4 Бк/мин на каждые 3,7·10^4 Бк трития в литре воздуха [4].

Пары НТО и газообразный тритий легко проникают через кожу. Показано, что окисление трития в организме крыс составляет 0,5 %. Скорость окисления трития у человека примерно в 50 раз ниже. Это, возможно, связано с тем, что крысы, как и другие грызуны, имеют выраженную способность бактерий кишечника окислять ^{3}Н до НТО [12].

Экспериментально изучено воздействие на организм животных НТО. При 2-часовом ингаляционном поступлении НТО в организм крыс в концентрации (8,14 - 13,32 ·10^4 Бк/л) максимальное содержание трития наблюдается в мышцах, скелете, коже, крови и печени [5].

Для человека скорость всасывания НТО из загрязнённой атмосферы через кожу приблизительно равна скорости всасывания через лёгкие. Существенное влияние на всасывание НТО через кожу оказывает температура окружающей среды. Так, максимальное количество активности НТО наблюдается в крови, в печени и мышцах в летнее время. Отмечено, что при концентрации паров НТО в воздухе 1,85 Бк/см^3 поступление НТО через кожу за 8 ч. составляет 13,32·10^6 Бк, а через лёгкие 18,5·10^6 Бк. [5, 12, 13]. Повреждение рогового слоя резко увеличивает скорость всасывания трития через кожу. Выводится тритий из кожи с $T_б$, равным 2 ч (95 %) и 12 сут (5 %). При нанесении на кожу НТО в количестве 3,7 х 10^4 Бк/см^2 доза на базальный слой составляет 0,012 Гр.

При поступлении НТО через ЖКТ начальный этап всасывания происходит в желудке, однако основное количество радионуклида всасывается в тонком кишечнике. Так, у человека в течении 22-55 мин. всасывается 1 л. НТО. При этом в венозной крови тритий обнаруживается через 2-9 мин. Пик активности в сыворотке крови и моче наблюдается через 20 мин. после заглатывания. Всасывание НТО заканчивается через 40-45 мин. В последующие 2,5 ч. содержание НТО в сыворотке крови сохраняется на постоянном уровне.

Тритий быстро выводится из организма. Основные пути выведения трития из организма - почки, органы дыхания и ЖКТ, а также слюнные железы, потовые железы и молоко.

Органы дыхания являются важным путем выведения НТО из организма. Так при в/в введении $23{,}6 \cdot 10^6$ Бк НТО максимальная концентрация в водяных парах выдыхаемого воздуха обнаруживается через 9 мин. Содержание трития в выдыхаемых водяных парах составляет приблизительно 94 % количества активности в плазме и моче.

Через органы дыхания и кожу выделение происходит по экспоненциальному закону с $T_б$, равным 3,3 мин (82 - 95 %); 14,5 мин (4,0 - 13,2 %); 53,1 мин (0,97 - 4,3 %); 3 сут. (0,1 - 0,03 %). Суммарная активность трития, выделяемая через кожу (газообразный + тритиевая вода), составляет около 20 % общего количества трития, обнаруживаемого в организме.

$T_б$ НТО из организма человека составляет в среднем 10 сут. С увеличением возраста выведение НТО из организма замедляется. Из таблицы 1.1.3 видно, что $T_б$ напрямую зависит от возраста человека: чем он старше, тем $T_б$ у него больше. Весной и летом НТО выводится быстрее, чем зимой (таблица 1.1.3) [14].

Из таблицы 1.1.4 видно, что $T_б$ зависит от вида животных. У крупных животных (лошадь, собака) $T_б$ заметно больше ($T_б$ = 8,41 сут., $T_б$ = 5,14 сут. соответственно), чем у мелких (мышь, крыса, кролик) ($T_б$ = 1,9 сут., $T_б$=3,53 сут., $T_б$=3,8 сут. соответственно). Исключение составляет кенгуровая крыса, у которой $T_б$=13,9-22,1 сут.

Таблица 1.1.3 – Периоды полувыведения НТО из организма человека в зависимости от возраста [14]

Возраст, год	$T_б$, сутки	Возраст, год	$T_б$, сутки
20-29	9,14, в среднем 10	20-29	10,5
30-39	9,46±0,88	30-39	9,5
40-49	8-12	40-49	9,0
40-49	6,4-12,1, в среднем 8,5	50-59	8,2
40-49	7,5±1,9	40-49	8,3 (весной)
50-59	9	40-49	8,3 (летом)
20-29	12,1-13,4	50-59	10,4 (зимой)
20-29	9,5±4		

Таблица 1.1.4 – Периоды полувыведения окиси трития у животных [12]

Вид животного	$T_б$, сутки	Вид животного	$T_б$, сутки
Лошадь	8,41±0,18	Крыса	3,53±0,40 3,38±0,15
Собака	5,14±0,88	Кенгуровая крыса	13,9-22,1
Мышь	1,13±0,14 2,16±0,24 5,14±0,88	Кролик	3,87±0,21 3,0±0,26
		Морская свинка	4,53±0,58
		Хомяк	11,82±2,96

Эксперименты по сочетанному действию НТО с факторами нерадиационной природы показали, что при введении животным в течение 6 месяцев с питьевой водой нитрата натрия (100 и 200 мг/л) и нитрата натрия (1000 и 2000 мг/л) и однократном введении им НТО (в количествах $1{,}1 \cdot 10^7$ и $2{,}2 \cdot 10^7$ Бк/г) отмечается сокращение средней продолжительности жизни на 93 - 104 суток по сравнению с введением одной НТО. Средний латентный период возникновения первых 25% опухолей молочных желез сократился на 60-80 суток в группе при сочетанном воздействии. При введении одной окиси трития в концентрации $2{,}2 \cdot 10^7$ Бк/г выход злокачественных опухолей молочных желез составлял 7,7%. При сочетанном воздействии окиси трития и нитрита натрия в концентрации 100 мг/л – 36% [14].

Окись трития, как при однократном, так и при хроническом поступлении в сочетании с шумом и повышенной температурой оказывает более выраженное неблагоприятное действие на организм, чем воздействие каждого из факторов в отдельности. Наибольший эффект наблюдается при сочетании всех трёх факторов по таким показателям, как сокращение продолжительности жизни, изменение состава периферической крови, снижение иммунологической реактивности, изменение функционального состояния центральной нервной системы.

При воздействии шума интенсивностью 100-103 дБ при частоте 50 Гц, повышении температуры на 10^0С и однократном поступлении НТО крысам в количестве 2,22 и 22,2 МБк/г отмечается усиление биологического эффекта. Сочетанный эффект превышает суммационный. Поражения, вызванные сочетанным воздействием шума, повышенной температуры и длительным поступлением НТО в количествах 6,1-61 кБк/г, также приводят к усилению биологического эффекта (потенцирование) [15].

Биологическое действие

Экспериментально изучено острое и хроническое воздействие на организм животных газообразного трития и НТО, а также комбинированное и сочетанное воздействие с факторами радиационной и нерадиационной природы [12,17, 18].

Тритий – чистый β–излучатель с низкой эффективной энергией излучения. Обладая наименьшей из всех радиоизотопов энергией β-частиц, тритий создает значительную плотность ионизации тканей (число пар ионов, образуемых заряженной частицей на единице ее пути). Кроме того, пробег β-частиц трития значительно меньше геометрических размеров клеток, поэтому поражение тритием локализуется возле самого изотопа, и общее поражение зависит от геометрии его распределения в тканях организма и микро геометрии распределения в клетке.

Биологическое действие трития усиливается тем, что при его распаде образуется инертный газ гелий, поэтому рвутся водородные связи в живых клетках, а это будет сказываться как на нарушении процесса синтеза органических структур при жизни индивида, так и на наследственности. Это создает необходимость контролировать содержание трития в окружающей среде и продуктах питания, прежде всего вблизи предприятий ядерного топливного цикла, где содержание трития в окружающей среде значительно превышает среднее.

Внешнее облучение организма тритием не представляет большой опасности для здоровья. Роговые слои кожи (толщиной около 70 мкм) удовлетворительно защищают от β-частиц низкой энергии. Доза тормозного облучения тритием (рентгеновские лучи) еще меньше. Но попадание трития в любой форме в организм представляет потенциальную опасность. [19, 20].

Острое воздействие. Животные. По данным [17], при ингаляции газообразного трития $ЛД_{50/30}$ составляет: для мышей $(7,1\pm0,23)\cdot10^{10}$ Бк/л, для крыс $(2,4\pm0,05)\cdot10^{10}$ Бк/л. При воздействии высоких концентраций, когда уровни тканевых доз составляют 10 - 50 Гр, большинство животных погибает в течение первых двух недель (таблица 1.1.5).

Клиническая картина поражения НТО у различных животных однотипна. В ранние сроки после начального периода возбуждения у животных наблюдаются слабость, адинамия, вялость, снижается пищевая возбудимость вплоть до отказа от пищи. Уменьшается масса тела. При воздействии остроэффективных доз $0,55 \cdot 10^7$ Бк/г развиваются серозно-геморрагический ринит, блефарит, энтероколит. На 5 - 7 сут проявляется геморрагический синдром. Удлиняется время свертывания крови, повышается проницаемость кожных сосудов, появляется кровь в кале и моче.

Таблица 1.1.5 – Среднесмертельные количества НТО для разных периодов поражения (в МБк/г)

Животные	$ЛД_{50/15}$	$ЛД_{50/30}$	$ЛД_{50/60}$	$ЛД_{50/120}$	$ЛД_{50/240}$	$ЛД_{50/360}$
Мыши	17,39 ±0,068	12,58 ±0,028	10,36 ±0,021	7,7 ±0,019	5,92 ±0,17	2,93 ±0,008
Крысы	41,4 ±0,14	37,0 ±0,15	33,04 ±0,048	29,6 ±0,061	20,72 ±0,064	18,87 ±0,076
Кролики	16,65 ±0,03	16,28 ±0,01	12,95 ±0,06	12,58 ±0,13	11,84 ±0,05	7,03 ±0,12
Собаки	6,24 ±0,02	5,55 ±0,03	5,55 ±0,03	5,55 ±0,03	5,55 ±0,03	5,55 ±0,03

Возникают мелкие единичные и множественные кровоизлияния в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Снижается содержание лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов. Наблюдаются качественные изменения клеток крови: токсическая зернистость нейтрофилов, гиперсегментоз ядер, вакуолизация протоплазмы лимфоцитов, повышенный цитолиз. В острой стадии поражения отмечается резкое угнетение костно-мозгового кроветворения. В пунктатах костного мозга встречаются лишь единичные пикнотичные одноядерные клетки, эритробласты и нейтрофилы [21, 22].

Патоморфологические изменения при поражении оксидом трития в острой стадии характеризуются гемодинамическими расстройствами и дистрофическими изменениями клеточных элементов внутренних органов. У животных нарушается синтетическая функция печени, наблюдаются изменения в углеводном и жировом обмене, отмечается раннее торможение диуреза. В моче - желчные пигменты, следы белка, кристаллы билирубина. Происходят выраженные изменения в антиинфекционной резистентности, в развитии аутоаллергических процессов, нарушения бактерицидной способности кожи [5, 23].

Хроническое воздействие. Животные. При 6-месячном введении крысам с питьевой водой малых количеств НТО (0,037 - 0,018) $\cdot 10^4$ Бк/г у животных развивается хроническая форма поражения, которая характеризуется некоторым раздражением органов кроветворения. Удельная активность воды составляла $34 \cdot 10^3$; $13,69 \cdot 10^4$; $27,38 \cdot 10^4$; $5,4 \cdot 10^5$ и $10,8 \cdot 10^5$ Бк/мл. Исследования показали, что при хроническом поступлении НТО в организм большая доля радионуклида внедряется в структурные элементы органов по сравнению с содержанием его в водной фазе. Значительное число опухолей молочных желез обнаружено у крыс при воздействии НТО в концентрации $27,38 \cdot 10^4$ Бк/мл. У самок число опухолей молочных желез составило 31,8%, в контрольной группе - 20%. Хроническое воздействие НТО в концентрации от $27,38 \cdot 10^4$ до $10,8 \cdot 10^5$ Бк/мл снижает среднюю продолжительность жизни крыс. Концентрация $13,69 \cdot 10^4$ Бк/мл не уменьшает среднюю продолжительность жизни животных и не увеличивает выход опухолей молочных желез. В хронической фазе поражения развивается сосудистый нефросклероз, угнетение лимфопоэза в селезенке и лимфатических узлах.

Человек. Описан случай лучевой болезни после поступления в организм значительного количества НТО [16]. Больной стал отмечать общую слабость, быструю утомляемость, апатию, боли в полости рта при жевании. Изменения в крови, СОЭ - 50 мм/ч. Свертываемость крови по Мас-Магро - 28 мин; кровоточивость по Дуке - 30 мин. Опустошение костного мозга. В моче определяли $16{,}65 \cdot 10^{10}$ Бк/мл НТО.

Расчетные данные показали, что в организм больного поступило $35{,}15 \cdot 10^{10}$ Бк НТО. Доза внутреннего облучения за все время составила 12 Зв. Период полувосстановления общего количества лейкоцитов и нейтрофилов - 32 и 39 сут. соответственно. Для данного наблюдения характерными являются: отсутствие первичной реакции, что часто встречается в эксперименте и большая выраженность геморрагического синдрома. Примерно около 75 % всей дозы облучения сформировалось в течение первых двух недель после поступления трития в организм. Причины выраженного геморрагического синдрома - тотальное угнетение тромбоцитопоэза и резкие изменения в сосудистой стенке вследствие включения трития во все структурные элементы органов и тканей.

Интересны работы последних лет относительно воздействия трития на тонкие клеточные структуры, в частности ДНК хромосом. Так, например, в работе Нагибы В.И. [24] показано, что тритий способен замещать водород в молекуле ДНК, что может привести к увеличению периода его выведения из организма и, соответственно, к возрастанию риска отдаленных последствий облучения, в том числе канцерогенного риска.

При проведении обследования профессионалов-атомщиков, подвергавшихся хроническому воздействию бета-излучения трития, было установлено, что:

- средняя частота нестабильных хромосомных аберраций в группе профессионалов-атомщиков, обследованных через 40 и более лет с момента начала работы в условиях радиационно-опасного производства, достоверно превышает контрольный уровень. При этом частота маркеров радиационного воздействия – дицентриков и центрических колец в 2,25 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе и коррелирует с величиной поглощенной дозы (коэффициент корреляции равен 0,23; $p \leq 0{,}05$);
- средняя частота стабильных хромосомных аберраций – транслокаций в обследованной группе профессионалов-атомщиков составила $21{,}9 \pm 3{,}1$ на 1000 клеток. Эта величина в 4 раза превышает контрольный уровень. Выявлена положительная корреляция между индивидуальными значениями транслокаций и поглощенной дозы ($r = 0{,}65$; $p \leq 0{,}01$);
- по частоте хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови определены значения ОБЭ β-излучения трития в диапазоне от 0,05 до 1 Гр. Максимальное значение ОБЭ – около 2,6 получено в области малых доз (0,05 Гр). При увеличении дозы радиационного воздействия значение ОБЭ снижается, составляя около 1 при дозе 1 Гр;
- показано, что радиационное поражение генома клеток крови профессионалов-атомщиков, работавших с тритием, более чем в 3 раза превышает поражение генома после действия внешнего гамма-нейтронного излучения в отдалённые сроки после хронического воздействия. Эти данные являются косвенным подтверждением более высокой

биологической эффективности β-излучения трития и свидетельствуют о хорошем соответсвии с экспериментально полученными значениями ОБЭ [25].

После воздействия окиси трития найдены существенные нарушения в обмене веществ. У крыс и собак обнаружены изменения углеводного, белкового и жирового обмена веществ. Особенностью действия окиси трития является изменение углеводного обмена, отличающегося от тех изменений, которые возникают при внешнем облучении или инкорпорации других нуклидов.

Характерным для действия остро и подостро эффективных количеств НТО (18,5-37 МБк/г - крысы, 5,5 МБк/г - собаки) являются: развитие стойкой гипогликемии, снижение содержания гликогена в печени и мышцах, пировиноградной кислоты, а также активности холинэстеразы и липидных фракций в сыворотке крови. Эти данные находятся в соответствии с литературными об угнетении активности ферментов при введении 11-22 МБк/г (2,8; 7,0 Гр) окиси трития крысам.

Хронически эффективные количества (9,2 МБк/г - крысы, 3,0 МБк/г - собаки) вызывают развитие гипогликемии, повышение содержания гликогена в печени, увеличение уровня липидных фракций в сыворотке крови в отдаленные сроки воздействия. Максимально недействующее количество по биохимическим показателям для крыс составляет 5,5 МБк/г, что создает суммарную тканевую дозу на организм 0,8 Гр (таблица 1.1.6). Максимально недействующая доза по метаболическим реакциям у собак равна 0,2 Гр [23, 26, 27].

Учитывая, что окись трития - равномерно распределяющийся в организме радионуклид, представляло интерес сравнить его действие на обмен веществ с действием внешнего облучения.

В опытах по изучению влияния общего внешнего γ-облучения различными дозами на обмен веществ крыс показано, что доза 25,8 мКи/кг (1 Гр) не вызывала статистически достоверных изменений изученных показателей на протяжении 360 суток наблюдения (таблица 1.1.7). Облучение дозой 77,4 мКи/кг (3 Гр) вызывало волнообразные изменения метаболических процессов. Отмечено увеличение гликогена в печени, общих липидов в сыворотке крови, снижение уровня пировиноградной кислоты.

При воздействии внешнего облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь (206 мКи/кг - 8 Гр), найдено увеличение содержания сахара в крови, увеличение содержания гликогена в печени в ранние сроки с последующим снижением содержания его к 7 суткам, снижение уровня липидных фракций и активности холинэстеразы в сыворотке крови. Относительная биологическая эффективность окиси трития по биохимическим показателям крови крыс в среднем равна 1,5.

Таблица 1.1.6 – Изменение биохимических показателей после введения крысам НТО в количестве 2,75 МБк/кг - полная суммарная доза 0,8 Гр (% от контроля, p>0,05) [26]

Биохимический показатель	Сроки обследования животных, сутки							
	1	3	7	30	90	180	300	360
Сахар в крови	116,6 ±13,3	103,1 ±15,1	102,3 ±18,2	95,9 ±15,0	99,9 ±11,4	103,0 ±8,9	98,0 ±18,2	98,5 ±18,6
β-липопротеиды в сыворотке крови	103,8 ±10,2	124,8 ±6,2	100,0 ±10,0	72,8 ±4,0	110,4 ±12,3	105,3 ±11,2	110,2 ±11,2	115,3 ±2,0
Гликоген в печени	108,8 ±9,2	108,0 ±12,3	127,8 ±9,2	121,8 ±11,0	105,1 ±9,2	110,4 ±9,8	107,5 ±12,3	88,8 ±12,4
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови	117,5 ±8,0	105,0 ±14,5	104,1 ±8,3	98,5 ±7,5	113,2 ±14,5	92,6 ±12,8	102,8 ±8,6	86,8 ±10,2
Холинэстераза в сыворотке крови	108,3 ±7,1	115,7 ±8,1	95,2 ±10,9	85,1 ±15,8	113,8 ±15,8	88,5 ±15,5	90,8 ±9,6	80,5 ±20,2
Холестерин в сыворотке крови	76,6 ±8,1	83,3 ±9,3	94,0 ±8,2	100,2 ±10,8	94,0 ±8,0	93,8 ±8,4	86,8 ±12,4	96,6 ±18,8

Журавлёв В.Ф. и другие [8] в опытах на крысах изучали ОБЭ окиси трития в сравнении с внешним гамма-излучением ^{137}Cs при использовании различных показателей. По изменению продолжительности жизни крыс окись трития значительно эффективнее внешнего гамма-облучения ^{137}Cs, ОБЭ составляет 1,6; По реакции лейкоцитов и лимфоцитов ОБЭ в среднем соответствует 1,9; по изменению массы зобной железы – находится в пределах 1,61–2,09; по изменению массы селезёнки – 1,74–1,89 (таблица 1.1.8) [8].

В работе [26] по оценке относительной биологической эффективности приводятся сведения о том, что ОБЭ трития в 1,7 раза больше, чем гамма-излучение ^{60}Co; по сравнению с бета-излучением ^{32}P ОБЭ трития считают равной 3. Большая биологическая эффективность трития объясняется созданием в единице объёма ткани в 10-30 раз большей плотности ионизации, чем рентгеновское и гамма-излучение. Кроме того, необходимо учитывать, что при распаде трития образуется дочерний продукт – гелий (^3He), который приводит к разрыву связей ДНК и других структур, куда включается тритий. Это может вызвать генетические эффекты вследствие нарушения обмена в ДНК.

Таблица 1.1.7 – Изменения биохимических показателей крыс после внешнего γ-облучения дозой 25,8 мКи/кг (1,0 Гр, % от контроля) [26]

Биохимический показатель	Сроки обследования животных, сут							
	1	7	14	30	90	180	300	360
Гликоген в печени	118 ±9	129 ±12	75 ±20	120 ±30	130 ±16	117 ±15	99 ±11	104 ±10
Сахар в крови	133 ±17	108 ±8	129 ±20	121 ±20	85 ±12	93 ±19	112 ±11	90 ±10
Пировиноградная кислота в сыворотке крови	134 ±24	110 ±9	88 ±13	90 ±11	138 ±22	97 ±3.5	91 ±12	127 ±19
Липиды в сыворотке крови	113 ±25	78 ±22	100 ±10	83 ±18	118 ±20	112 ±12	104 ±15	118 ±21
Общий холестерин в сыворотке крови	106 ±3,6	105 ±8	92 ±12	98 ±14,5	103 ±18	113 ±25	88 ±26	90 ±31
β-липопротеиды в сыворотке крови	113 ±12	111 ±10	86 ±20	102 ±18	102 ±18	130 ±25	98 ±14	104 ±20

Обобщение результатов зарубежных исследований последних лет показало, что ОБЭ окиси трития в среднем по данным исследований in vitro и in vivo составляет для Х-лучей – 1.4; для γ-лучей – 2,2, что находится в хорошем соответствии с данными, приведенными в таблице 1.1.8 [433].

В отдалённые сроки после поражения НТО наблюдаются новообразования различной степени локализации: хроническая форма лейкоза, опухоли молочных, щитовидной и паращитовидной желез, гипофиза и яичников [13, 12, 23]. При воздействии НТО в количестве $1,1 \cdot 10^7$ Бк/г у крыс (26%) развивается хроническая форма лейкоза; у самцов лейкозы встречаются гораздо чаще (46%), чем у самок (15,7%). Опухоли молочных желез отмечены у 66,7% самок и у 6,5% самцов. Минимальная доза, вызывающая развитие опухолей молочных желез – 0,5 Гр, при этой дозе развивается катаракта [28].

Опухоли паращитовидных желез при воздействии этой дозы НТО возникают у 38,7% самцов и 15,7% самок, опухоли щитовидных желез у 19,6% самок и 8% самцов.

В большинстве случаев при воздействии НТО в количестве $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г встречаются опухоли гипофиза и яичников. Так, опухоли гипофиза развиваются у 31,4% самцов и у 11,3% самок, опухоли яичников – в 3,9% случаев. Через 1 год после введения кроликам НТО в количестве $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г у части животных отмечен сарколейкоз.

Таблица 1.1.8 – Относительная биологическая эффективность окиси трития

Тест	Сравниваемые источники излучений	ОБЭ
Рассчитано по ЛПЭ	НТО: γ НТО: Х*	1,7 2,5-3,0
Летальный эффект (мышь)	НТО: γ	1,7
Атрофия зобной железы, селезенки (мышь)	НТО: γ	1,4
Трансаминазивная активность печени крыс	НТО: γ	1,5
Летальный эффект (крыса, мышь)	НТО: γ	2,8-2,9
Опухоль молочной железы (крыса)	НТО: γ, Х, протоны	1,0
Лейкозы (крыса) – самцы самки	НТО: γ, Х, протоны	4,0 1,3-1,4
Летальный эффект (крыса)	НТО: γ	1,6
Реакция лейкоцитов и лимфоцитов (крыса)	НТО: γ	1,9
Изменение массы зобной железы (крыса)	НТО: γ	1,61-2,09
Изменение массы селезенки (крыса)	НТО: γ	1,74-1,89
Радиочувствительность бактерий	НТО: γ	1,2

* Рентгеновское излучение.

Нормирование

Широкое использование трития в качестве метки в приборах различного назначения, в биологических исследованиях, расширяет круг лиц, контактирующих с этим радионуклидом. Радиационный контроль является важнейшей частью радиационной безопасности, поэтому важным является определение риска от трития для человека – уточнение норм для питьевой воды, органически связанного трития, уточнение относительной биологической эффективности для НТО и ОСТ, расчёт доз трития в виде ОСТ для наноструктур (ДНК, белков и т.д.).

Для газообразного трития и НТО (T_20) группа радиационной опасности Г, МЗА = $3{,}7 \cdot 10^6$ Бк. Наиболее значимые нормативные показатели приведены ниже (таблицы 1.1.9, 1.1.10, 1.1.11, 1.1.12) .

Таблица 1.1.9 – Значения дозовых коэффициентов, предела годового поступления с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе трития для персонала [29]

Радио-нуклид.	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	ε, Зв/Бк	$ПГП_{перс.}$, Бк/год	$ДОА_{перс.}$, Бк/м^3
H-3	12,3 лет	Г 1	1,8 - 11	1,1 + 09	4,4 + 05
		Г 2	1,8 - 15	1,1 + 13	4,4 + 09
		Г 3	1,8 - 13	1,1 + 11	4,4 + 07

Г 1 - пары тритированной воды (дозы от воды, поглощенной через кожу, не включены);
Г 2 - газообразный тритий; Г 3 – тритированный металл.

Таблица 1.1.10 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления трития с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения [29]

Радио-нуклид РН	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент, $\varepsilon^{возд.}_{нас.}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП^{возд.}_{нас.}$ Бк/год	Допусти-мая среднегодо вая объемная активность, $ДОА^{возд}_{нас.}$ Бк/м^3	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент, $\varepsilon^{пищ.}_{нас.}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП^{пищ}_{нас.}$ Бк/год
H-3	#2	2,7-10	3,7+6	1,9+3	#2*	4.8 - 11	2,1 + 7
					#2**	1,2 - 10	8,3 + 6

* - неогранические соединения трития

** - органические соединения трития

#2 – дети в возрасте 1 – 2 года

Таблица 1.1.11 – Значения дозовых коэффициентов ε (мЗа/Бк) при поступлении трития в организм взрослых людей с водой и уровни вмешательства УВ (Бк/кг) по содержанию трития в питьевой воде [29].

Нуклид	Дозовый коэффициент ε, Зв/Бк	УВ, Бк/кг
H - 3	1.8 - 8	7 600

Таблица 1.1.12 – Минимально значимые удельная активность (МЗУА) и активность в помещении или на рабочем месте (МЗА) [29]

Нуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
H-3	1 E+06	1 E+09

1.2 Углерод

Характеристика изотопов

Углерод составляет структурную основу органических соединений, в том числе тех, которые входят в состав живых организмов. Природный углерод — это смесь двух стабильных изотопов: ^{12}C (98,992%) и ^{13}C (1,108 %). Известно шесть радиоактивных изотопов с массовыми числами 9, 10, 11, 14, 15, 16. Из них практический интерес представляет только долгоживущий углерод-14 (период полураспада 5730 лет), средняя энергия β-излучения которого составляет $4{,}95 \cdot 10^{-2}$ Мэв/Бк. Дочерним продуктом распада углерода-14 является стабильный изотоп ^{14}N. Количество углерода-14 в природной смеси углерода составляет 110^{-10}%. С точки зрения радиационной опасности наибольшее значение имеет ^{14}C.

Исчерпывающий анализ и обобщение материалов отечественных и зарубежных ученых за период до 1975 года представлены в книге В.П. Рублевского с соавторами о радиоактивном углероде в биосфере [30]. Последние публикации о кинетике обмена и биологическом действии радиоактивного углерода связаны с работами И.Я. Василенко и В.А. Осипова, которые на протяжении многих лет проводили обширные комплексные исследования. Рассмотрены источники образования антропогенного радиоуглерода, миграция радионуклида в окружающей среде, метаболизм и биологическое действие в остропоражающих и «малых» дозах, включая генетические эффекты [31, 32].

Природный ^{14}C постоянно образуется главным образом при взаимодействии вторичных нейтронов космического излучения с ядрами азота в нижних слоях стратосферы и в верхних слоях атмосферы по реакции ^{14}N (n, p) и участвует в круговороте углерода биосферы. Общее количество космогенного ^{14}C в биосфере оценивается 8,5 ЭБк, при этом в стратосфере 0,3%, тропосфере 1,6%, на поверхности Земли 4%, в глубинных слоях океана 92%, в верхних перемешивающихся слоях 2,2%.

Обмен ^{14}C между атмосферой, биосферой и гидросферой протекает достаточно быстро с временными константами около нескольких лет. Период полуочищения атмосферы составляет 1,5-5 лет. Удельная активность ^{14}C в биосфере на поверхности земли достигает 230 Бк/кг [1].

^{14}C характеризуется высокой подвижностью во внешней среде. С мест выброса в результате атмосферных процессов нуклид переносится на большие расстояния и, окисляясь до $^{14}CO_2$, вступает в естественный круговорот [31]. В процессе фотосинтеза в

наземных и водных экосистемах радиоуглерод накапливается в растениях и фитопланктоне, а затем мигрирует по пищевым цепочкам, поступая на другие трофические уровни, в том числе к человеку. Животные организмы и человек получают ^{14}C по пищевым цепочкам преимущественно перорально, вклад ингаляционного пути не преышает 1%. Участвуя в обменных процессах вместе со стабильным углеродом, его радиоактивный аналог включается во все молекулярные структуры живых организмов, в органы и ткани. В организме человека содержится около 4 кБк ^{14}C.

Только 10% ^{14}C из атмосферы поглощается наземными биоценозами, остальные 90% фиксируются морскими организмами, в основном фитопланктоном [33]. Временная константа обмена ^{14}C поверхностных слоев океана составляет 5-25 лет, а глубоких слоев находится в диапазоне 100-1000 лет. Полный обмен ^{14}C, как и стабильного углерода, происходит за 300-500 лет. Коэффициент перехода в цепи атмосфера – наземные растения равен 1. Равновесие устанавливается через 2-3 месяца. В растения ^{14}C может поступать в небольшом количестве также из почвы. Содержание ^{14}C в организме животных коррелирует с его содержанием в растениях в предшествующем году.

^{14}C - чистый низкоэнергетический β-излучатель с максимальной энергией частиц 156 кэВ относится к числу глобальных радионуклидов. Образуется он как в естественных, так и в искусственных условиях в результате нескольких ядерных реакций. Повышение концентрации антропогенного ^{14}C во внешней среде, а его источники — ядерные взрывы и выбросы предприятий ядерной энергетики, представляет большую гигиеническую и экологическую проблему.

Антропогенный углерод-14 образуется в основном подобно природному, т.е. нейтроны, возникающие в большом количестве при взрыве ядерных бомб, поглощаются ядрами азота-14. Количество нуклида зависит от типа бомбы (атомная или термоядерная), ее конструкции (используемые материалы) и мощности (плотность потока нейтронов).

В той или иной степени все современные конструкции АЭС с реакторами на тепловых нейтронах являются генераторами радиоактивного углерода. В основном это атмосферные выбросы и сточные воды АЭС. Выбросы ^{14}C из реакторов с графитовыми замедлителями оцениваются в 100 ГБк/(МВт·год), из реакторов типа РБМК, ВВЭР и других - в 220-370 МБк/(МВт·год) [34].

^{14}C является также одним из компонентов в выбросах предприятий по регенерации ядерного топлива. В отработавших ТВЭЛах содержится до 75% ^{14}C, образовавшегося в результате нейтронной активизации примесей топлива и теплоносителя [1]. Завод по переработке ТВЭЛов легководных реакторов выбрасывает 0,46 ГБк/(МВт·год), ТВЭЛов высокотемпературных реакторов с газовым охлаждением – до 2,5 ГБк (МВт·год) [35].

В 1963-1964 гг. содержание ^{14}C в растительных продуктах, молоке и мясе повысилось приблизительно в 2 раза по сравнению с природным уровнем. Могут создаваться и локальные очаги загрязнения ^{14}C. Так, растения, находящиеся на расстоянии 1-2 км от

трубы АЭС, содержат на 50-90% больше ^{14}C, чем произрастающие на расстоянии 20-30 км от нее [1, 30].

^{14}C получают при облучении мишеней, содержащих бор, протонами или дейтронами, а также выделяют из проточных газовых мишеней в виде ^{11}CO или $^{14}CO_2$. ^{14}C получают путем облучения нейтронами ядер ^{14}N.

С использованием изотопов углерода в биологических и медицинских исследованиях связаны многие крупные достижения в изучении обмена веществ и круговорота углерода в природе. Так, с помощью радиоуглеродной метки была доказана возможность фиксации $H^{14}CO_3^-$ растениями и тканями животных, установлена последовательность реакций фотосинтеза, изучен обмен аминокислот, прослежены пути биосинтеза многих биологически активных соединений и т. д. Применение ^{14}C способствовало успехам молекулярной биологии в изучении механизмов биосинтеза белка и передачи наследственной информации. Определение удельной активности ^{14}C в углеродсодержащих органических остатках позволяет судить об их возрасте, что используется в палеонтологии и археологии [1].

^{14}C является радионуклидом основного биогенного элемента, характеризующегося отсутствием дискриминационных коэффициентов. Радиоуглерод как изотоп биогенного элемента включается в биологические процессы всех живых организмов. В процессе обмена ^{14}C перемещается из одного класса соединений в другие (рисунок 1.2.1) [36].

Повышение концентрации ^{14}C в атмосфере и последующее увеличение его содержания в растительных и животных организмах, в том числе у человека, может представить потенциальную биологическую опасность. Воздействию антропогенного ^{14}C будут подвергаться все живые организмы на Земле в течение многих поколений. В этих условиях проблема радиоуглерода приобретает большое гигиеническое и экологическое значение. Биологическое действие ^{14}C связывают с радиационными и трансмутагенными эффектами [31]. Особое значение имеет включение ^{14}C в генетически значимые структуры половых и соматических клеток организмов. Главная опасность повышения концентрации ^{14}C связана с накоплением груза генетических повреждений в популяции людей.

Пути поступления и особенности поведения в организме

Кинетика ^{14}C изучена, в основном, на животных. Так, отмечено, что скорость всасывания из ЖКТ зависит от растворимости соединения ^{14}C. Если при пероральном введении неорганических соединений $NaH^{14}CO_3$, $Na_2{}^{14}CO_3$, $K_2{}^{14}CO_3$ максимальная концентрация радионуклида регистрируется через 15 мин. после введения, то всасывание $Ca^{14}CO_3$ происходит в течение суток. Резорбция органических соединений ^{14}C (глюкозы, глицина, стеариновой и янтарных кислот, этилового и метилового спиртов) достигает 95-100% и осуществляется в течение 0,25-24 ч. [31]. Период времени, в течение которого из ЖКТ всасывалось 50% введенного количества ^{14}C в форме олеиновой кислоты и сливочного масла, составляет 1,5 и 3 ч., соответственно [37].

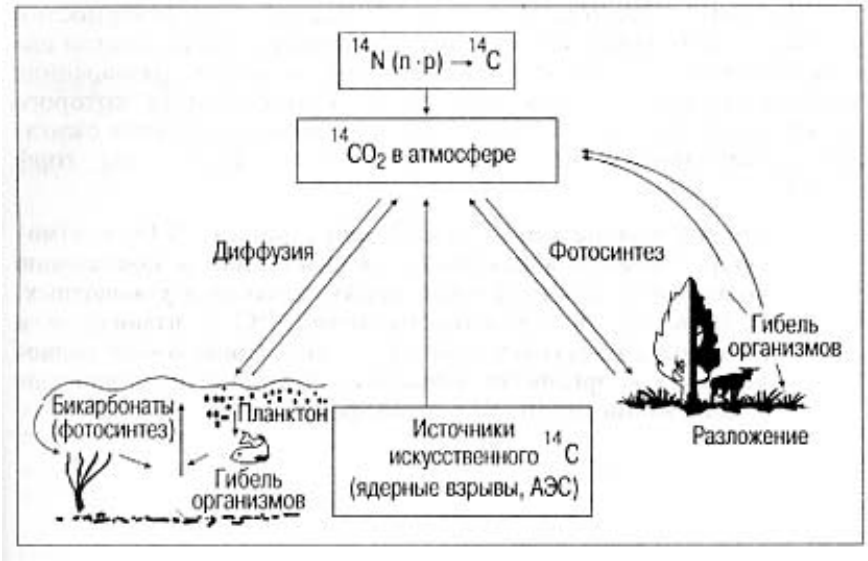


Рисунок 1.2.1 – Круговорот ^{14}C в природе [36]

Резорбция непищевых соединений ^{14}C различна. Наряду с хорошо всасывающимися соединениями (кортизол, метилметакрилат, цианид натрия) существуют вещества, практически не всасывающиеся в ЖКТ (полиэтилстильбэстрол, октановая кислота, целлюлоза) [38].

Ингаляционное поступление ^{14}C составляет около 1% от того количества радионуклида, которое поступает алиментарным путем. Через органы дыхания могут поступать неорганические соединения ^{14}C, ^{14}CO, $^{14}CO_2$, аэрозоли ^{14}C-карбидов и карбонатов. Неорганические соединения практически мгновенно попадают в систему кровообращения без изменения их химической формулы. ^{14}CO имеет очень низкую растворимость в воде тканей. $^{14}CO_2$, поступивший в органы дыхания, полностью переходит в кровь [1].

В организме ^{14}C распределяется относительно равномерно. Однако имеются различия в распределении радионуклида в зависимости от соединения. Более равномерное распределение характерно для углеводов и спиртов. При введении ^{14}C-аминокислот значительно бóльшую концентрацию радионуклида отмечали в мышцах и скелете, а при поступлении ^{14}C-жирных кислот – в жировой ткани. Накопление ^{14}C в органах и тканях определяется скоростью обмена в них.

В ранние сроки после поступления радионуклида основное количество ^{14}C регистрируется в печени, почках и легких, а в отдаленные сроки – в жировой и костной тканях. Бóльшая часть активности приходится на органы, составляющие основную массу тела: мышцы, скелет, жировую ткань, кожу, печень. Концентрация ^{14}C в жировой ткани, скелете, печени была в 1,5-2 раза выше средней по организму [31].

При и внутривенном введении процессы обмена ^{14}C протекают интенсивно. За сутки через легкие в форме $^{14}CO_2$ выводится 92 и 90% радиоуглерода, введенного в форме $Na_2{}^{14}CO_3$ и $K_2{}^{14}CO_3$ (рисунок 1.2.2). Характер распределения ^{14}C в организме такой же, как и при пероральном введении радионуклида [31].

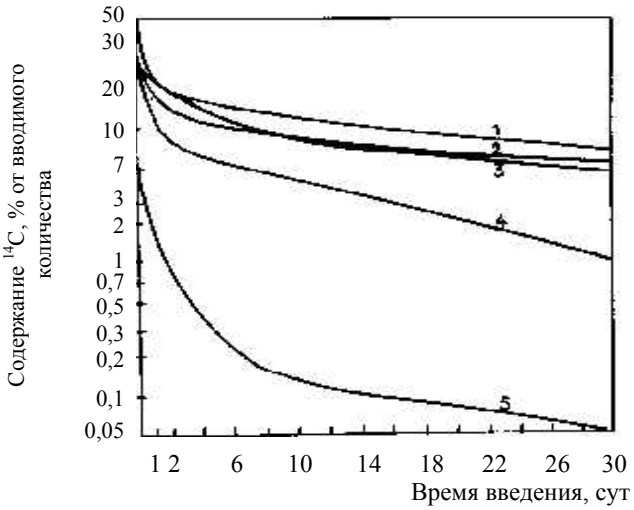


Рисунок 1.2.2 – Содержание ^{14}C в организме после внутривенного введения различных соединений радиоуглерода:
1 - ^{14}C-метиловый спирт; 2 - ^{14}C-янтарная кислота; 3 - ^{14}C-этиловый спирт; 4 - ^{14}C-глюкоза; 5 - $Na_2{}^{14}CO_3$ [31]

При хроническом поступлении характер накопления ^{14}C в органах и тканях обусловливается содержанием в них стабильного углерода. В условиях длительного поступления радиоуглерода крысам накопление активности в организме протекает медленно. На 2, 4, 8, 16 и 32 сутки содержится соответственно 1,7; 3,5; 5,4; 6,5; 7,7% ежедневно вводимой активности в форме $Na_2{}^{14}CO_3$. Эти данные свидетельствуют о том, что у крыс к концу месяца после начала введения радионуклида устанавливается практически равновесное состояние. Кратность накопления ^{14}C составила около 0,07 (рисунок 1.2.3).

Из организма ^{14}C выводится в основном через легкие в форме $^{14}CO_2$. При пероральном введении крысам ^{14}C-бикарбоната натрия в течение первого часа с выдыхаемым воздухом выводится 69%, за первые сутки – 84% введенного количества ^{14}C. В последующем выведение его с выдыхаемым воздухом снижается и с 1 по 4 сут. остается примерно на одном уровне. С мочой за 4 суток выводится в среднем 2%, с калом – 0,3% введенного количества. При введении органических соединений ^{14}C радионуклид значительно дольше задерживается в организме, что связано с использованием его как энергетического, так и пластического материала. Так при введении ^{14}C–стеариновой кислоты крысам в течение первых 4 ч с выдыхаемым воздухом выделяется 6%, за первые

сутки – 28% введенного количества ^{14}C. С калом за 4 суток выводится 4%, с мочой – 7% введенного количества ^{14}C [36].

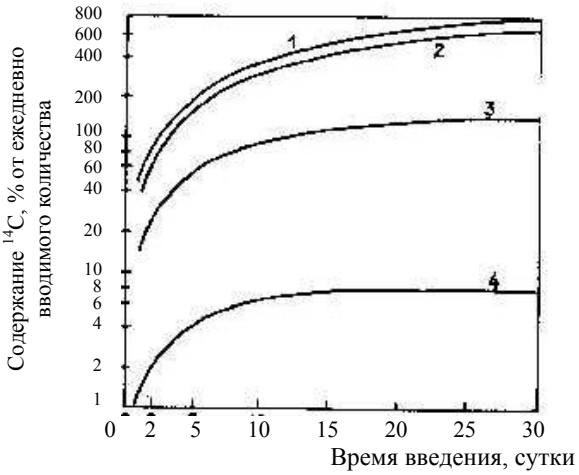


Рисунок 1.2.3 – Накопление ^{14}C в организме крыс при длительном пероральном поступлении различных соединений радиоуглерода:
1 - ^{14}C-пальмитиновая кислота; 2 - ^{14}C-глицин; 3 - ^{14}C-глюкоза; 4 – $Na_2{}^{14}CO_3$

Процессы обмена зависят от возраста. Так, концентрация ^{14}C–стеариновой кислоты в органах и тканях молодых животных в ранние сроки в 2-3 раза выше, чем у половозрелых и в 4 раза выше, чем у старых (рисунок 1.2.4).

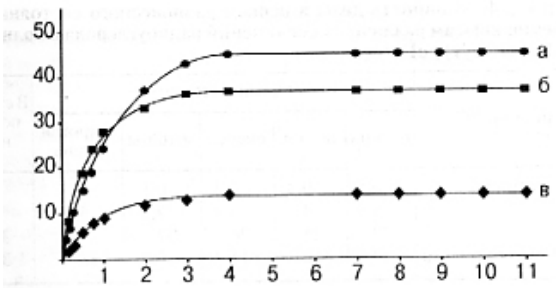


Рисунок 1.2.4 – Выведение ^{14}C через органы дыхания у крыс разного возраста после однократного перорального введения ^{14}C-стеариновой кислоты в количестве 340, 426 и 516 кБк на животное.
а – старые животные; б – половозрелые; в – молодые.
По оси абсцисс – время после введения, сутки; по оси ординат – содержание ^{14}C, % от введенного количества [36]

Кинетика обмена ^{14}C в организме матери и плода зависит от формы соединения (органическое или неорганическое), радионуклида, поступившего в организм матери. Для неорганических соединений соотношение концентраций радионуклида у плода и матери равняется 1, а для органических соединений оно составляет 1-2 [36].

В опытах на лактирующих животных (коровы, козы) исследовали выведение ^{14}C с молоком. Концентрация ^{14}C в молоке при введении ^{14}C-глюкозы быстро увеличивалась и через 1-2 сут. достигала равновесного состояния. С суточным удоем у коров выводилось около 30% ежедневно поступавшего радионуклида, у коз – 13%. Кратность накопления ^{14}C в молоке равна 0,34; в сливках и сливочном масле – 0,16; в обрате – 0,18. После прекращения введения ^{14}C-глюкозы молоко быстро очищалось от ^{14}C: с T_1 = 1,2 суток выводилось 95-97%, с T_2 = 12 суток – 3-5% введенного количества ^{14}C.

В организме человека содержится около 4 кБк ^{14}C [1]. Обмен радиоуглерода зависит от формы его соединения, что сказывается на величинах формируемых доз внутреннего облучения.

Обмен ^{14}C, поступающего в организм в форме различных соединений, существенно отличается, что сказывается на значениях формируемых доз внутреннего облучения отдельных органов и средней поглощенной дозы в организме. Поглощенные дозы при поступлении в организм органических соединений ^{14}C в десятки - сотни раз больше, чем при поступлении неорганических соединений (рисунок 1.2.5).

При поступлении органических соединений также имеются существенные различия в значении поглощенных доз, обусловленные особенностями их метаболизма. Процессы превращения органических веществ с момента поступления их в организм до образования конечных метаболитов протекают с различной скоростью, что определяется интенсивностью использования их организмом как энергетического и пластического материала. Особенности метаболизма каждого из соединений радиоуглерода и, как следствие этого, различия в дозах внутреннего облучения скажутся на токсичности нуклида [31, 36].

В экспериментах с длительным введением радиоуглерода крысам с пищей показано, что концентрация ^{14}C во влажных и сухих тканях животных постепенно увеличивалась и достигала динамического равновесия к 10 неделе. Постоянная концентрация ^{14}C в сухих тканях (тканевой органический компонент) колебалась от 80 до 100% от концентрации ^{14}C во введенной пище. Это свидетельствует о том, что радиоуглерод в основном связан с органическим материалом тканей. Мощность дозы, определенная по концентрации ^{14}C во влажных образцах, была различной в разных тканях. Наиболее высокая мощность дозы на 14 сутки обнаружена в жировой ткани (423 мГр/сут), печени (198 мГр/сут) и тонкой кишке (180 мГр/сут). Низкая мощность дозы была отмечена в легких и семенниках - 99 и 86 мГр/сут соответственно. Различие в мощности дозы для разных тканей обусловлено различиями в связи ^{14}C с органическим компонентом каждой ткани [39].

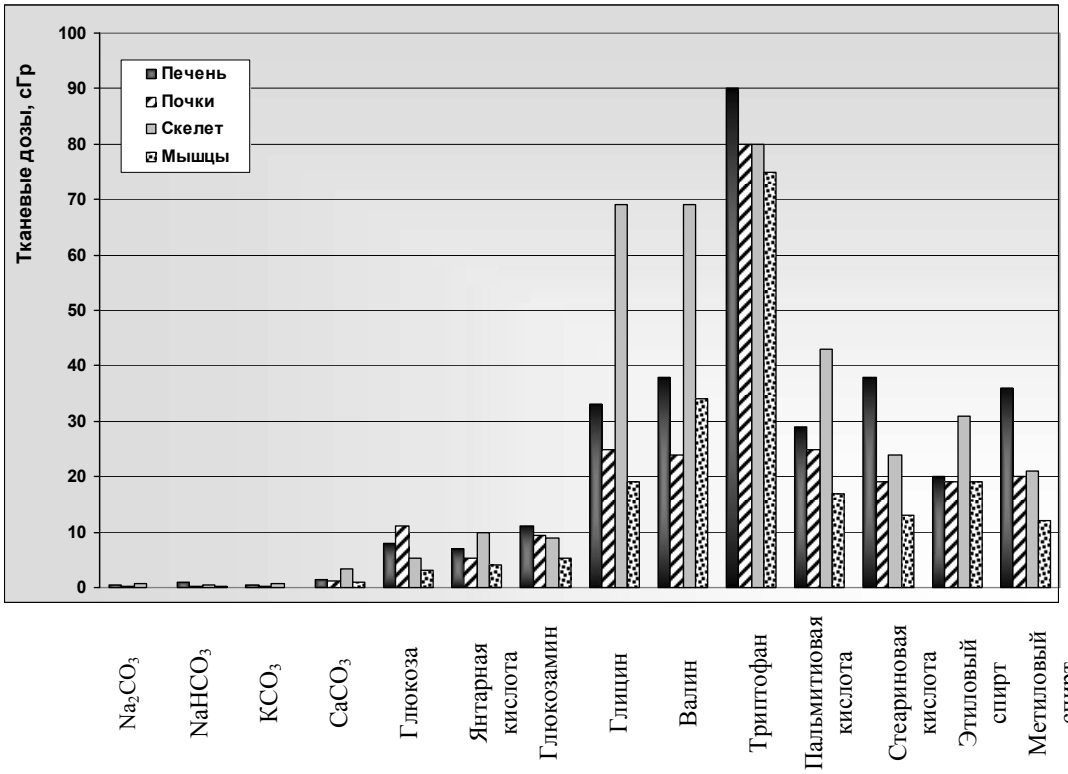


Рисунок 1.2.5 – Суммарные тканевые дозы при однократном пероральном введении крысам различных соединений ^{14}C в количестве $3,7 \cdot 10^4$ Бк/г массы тела, сГр

Биологическое действие

Биологическое действие многих соединений радиоуглерода изучено в широком диапазоне доз.

Данные по токсическому действию ^{14}C на человека отсутствуют. В эксперименте на мышах острые радиационные поражения с гибелью 50% к 21 суткам опыта наблюдались при введении ^{14}C-глицина в количестве 6 МБк/г массы тела. Средняя продолжительность жизни павших мышей составляла 17,5±1,5 сут. Среднетканевые поглощенные дозы к моменту гибели животных были равны 8-11 Гр. Радиационные поражения средней и легкой степени тяжести регистрируются при введении 3 и 1 МБк/г массы тела соответственно. Клиническая картина лучевой болезни сходна с костно-мозговой формой лучевой болезни при внешнем γ-облучении. Процессы восстановления у выживших животных протекали более медленно. На вскрытии павших мышей регистрировалось резкое истощение животных, отсутствие жировой ткани, бледность внутренних органов, имелись массивные кровоизлияния в легких и точечные в мозговых оболочках. При тяжелой и средней степени поражения животных, переживших острый период, болезнь переходила в хроническую форму [1,31].

При хроническом поступлении ^{14}С-глюкозы (0,01-93 кБк/крыса сутки) в течение всей жизни животных не выявлено существенных изменений при клинических, биохимических, иммунологических и морфологических исследованиях. Облучение радиоуглеродом, поступившим в организм, носит протяженный и относительно равномерный характер со снижающейся мощностью дозы по мере выведения нуклида из организма. Характер облучения и темп формирования доз в органах определяются токсичностью нуклида. Из трех исследованных соединений ^{14}С – ^{14}С-янтарной кислоты, ^{14}С-глицина, ^{14}С-стеариновой кислоты – более высокой токсичностью обладает ^{14}С-стеариновая кислота [36].

В опытах с малыми дозами радиоуглерода (на 1-5 порядков выше естественного фона) показано медленное развитие патологических процессов по мере накопления дозы. Характерным является широкий индивидуальный разброс в развитии патологических процессов, что связано с физиологическим состоянием организма. При больших дозах наблюдались морфологические изменения в легких и почках, которые подвергались облучению как за счет инкорпорированного радионуклида, так и за счет радиоуглерода, проходящего транзитом в процессе выведения его из организма. Хроническое облучение привело к более раннему вымиранию и сокращению средней продолжительности жизни животных [36].

При исследовании репродуктивной способности крыс через 12 мес. у подопытных самцов (при поглощенных дозах в гонадах 0,2-113 мГр) индекс воспроизводства был понижен (0,6 -0,8). Снижение индекса происходит за счет уменьшения индивидуальной плодовитости при сохранении фертильности у всех самцов. При спаривании на 10-15% увеличивается внутриутробная гибель плодов в основном за счет увеличения постимплантационной смертности, что свидетельствует о возникновении в половых клетках самцов летальных мутаций. Нарушения воспроизводительной функции самок более выражены. Уже через 6 мес. (поглощенные дозы в гонадах 196 и 39 мГр) индекс воспроизводства у крыс равен 0. Индекс воспроизводства снижен как за счет стерильности части самок, так и за счет высокий внутриутробной гибели плодов [36].

Повреждающее действие ^{14}С, вошедшего в состав молекул белков и особенно в ДНК и РНК живого организма, определяется радиационным воздействием β-частиц и ядер отдачи азота, а также изменением химического состава молекулы за счет превращения атома углерода в атом азота (трансмутационный эффект). Радиационное воздействие ^{14}С определяется поглощенной дозой, создаваемой радионуклидом при накоплении в том или ином органе. Значительная часть трансмутационных повреждений ДНК при распаде ^{14}С приводит преимущественно к генным мутациям второго и третьего порядков, связанных с изменением химической структуры кодонов. Подобные повреждения с трудом или совсем не восстанавливаются системой репарации и являются необратимыми. Трансмутационный процесс вызывает около 10% всех повреждений (генетических и соматических), являющихся следствием облучения накопленным в организме ^{14}С [32].

Нормирование

Углерод относится к группе радиационной опасности «Г» (газы и пары соединений). Принято считать, что критическим органом при инкорпорации ^{14}C является жировая ткань. Однако, поскольку углерод относительно равномерно распределяется в организме, есть основание считать критическим органом все тело (первая группа критических органов) [36].

Исходя из радиационной опасности углерода в Нормах радиационной безопасности (НРБ-99/2009) [29] предложены пределы годового поступления углерода с воздухом и пищей для персонала и критических групп населения (таблица 1.2.1, 1.2.2).

Минимально значимые удельная активность (МЗУА) и активность в помещении или на рабочем месте (МЗА) углерода (С-14) составляют 1 Е +04 Бк/г и 1 Е +07 Бк соответственно.

Таблица 1.2.1 – Значение дозовых коэффициентов, предела годового поступления углерода с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала. НРБ-99, 99/2009 [29]

Радио-нуклид	Период полу-распада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэф-фициент $\varepsilon^{возд}_{перс}$, Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП_{перс}$, Бк/год	Допустимая средне-годовая объёмная активность $ДОА_{перс}$, Бк/м^3
С-11	0,340 час	Г1 - Элементарный углерод	3,2 -12	6,2 +09	2,5 +06
		Г2 - Диоксид углерода (CO_2)	2,2 -12	9,1 +09	3,6 +06
		Г 3 - Оксид углерода (CO)	1,2 -12	1,7 +10	6,7 +06
С-14	5,73+03 лет	Г1 - Элементарный углерод	5,8 -10	3,4 +07	1,4 +04
		Г2 - Диоксид углерода (CO_2)	6,2 -12	3,2 +09	1,3 +06
		Г 3 - Оксид углерода (CO)	8,0 -13	2,5 +10	1,0 +07

Таблица 1.2.2 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления углерода с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения. НРБ-99, 99/2009 [29]

Радио-нуклид РН	Период полу-распада $T_{1/2}$	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
		Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас}^{возд}$, Бк/год	Допустимая средне-годовая объемная активность, $ДОА_{нас}$, Бк/м^3	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэф-фициент $\varepsilon_{нас}^{пища}$, Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас,}^{возд}$ Бк/год
C-14	5,73+3 лет	#5	2,5 -9	4,0 +5	5,5 +1	#2	1,6 -9	6,3 +5

#2 – дети в возрасте 1 – 2 года; #5 – дети в возрасте 12-17 лет

1. 3 Цезий - 134, 137

Характеристика изотопов

Из известных 23 радиоактивных изотопов цезия (массовые числа 123-132, 134-144) наибольшее практическое значение имеют ^{134}Cs ($T_{1/2}$ = 2,062 года) и особенно ^{137}Cs ($T_{1/2}$ = 30 лет). Природный цезий состоит из одного стабильного изотопа - ^{133}Cs.

Таблица 1.3.1 – Ядерно-физические свойства ^{134,137}Cs [40]

Радио-нуклид	Период полу-распада $T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, Мэв/Бк·с		Дочерний радионуклид (выход)
			характеристи-ческое, γ- и аннигиляционное излучение	β-излучение, конверсионные электроны и электроны Оже	
^{134m}Cs	2,9 ч	ИП	$2{,}67\cdot10^{-2}$	$1{,}11\cdot10^{-1}$	^{134}Cs радиоакт.
^{134}Cs	2,062 года	ЗЭ; β^-	1,55	$1{,}63\cdot10^{-1}$	^{134}Xe стаб.($3\cdot10^{-6}$) ^{134}Ba стаб.
^{137}Cs	30 лет	β^-	-	$1{,}87\cdot10^{-1}$	^{137m}Ba стаб.(0,946) ^{137}Ba стаб.(0,054)

^{137}Cs - смешанный β-, γ-излучатель, с граничной энергией β-спектра равной 0,51 МэВ (92%) и 1,176 МэВ (8%), с периодом полураспада 30 лет. Продукт распада ^{137}Cs - возбужденный ^{137m}Ba с периодом полураспада 2,57 мин, испускает γ-излучение с энергией фотонов 0,662 МэВ [41,42]. По химическим свойствам ^{137}Cs - аналог К.

Пути поступления и особенности поведения в организме

Данные по кинетике обмена в организме и биологическому действию ^{137}Cs основаны на клинических наблюдениях на людях при аварийных поступлениях радионуклида и проведенных экспериментальных исследованиях на разных видах животных в широких диапазонах доз ^{137}Cs [8, 34, 41, 43-51]. В организм человека ^{137}Cs может поступать через органы дыхания и пищеварения, возможно загрязнение ^{137}Cs ран и ожоговых поверхностей, но доминирующим путем поступления радионуклида в организм является пищевой путь [41, 42, 44, 51, 52].

При глобальных радиоактивных выпадениях в организм человека ^{137}Cs поступает преимущественно с пищевыми продуктами и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные уровни содержания ^{137}Cs в организме жителей СССР отмечались в 1964 г., причем у жителей Крайнего Севера они более чем в 100 раз превышали средние показатели, а у сельских отдельных жителей Полесья достигали 2500 Бк, т.е. были в 10 раз выше, чем в среднем по стране [51]. Это явление носило повсеместный характер (для северного полушария), о чем свидетельствуют данные о содержании ^{137}Cs в организме жителей различных стран. Для жителей России к 2006 г. внешнее облучение обусловливает 66% от суммарной ожидаемой дозы, ^{90}Sr - 7% и ^{137}Cs - 27%, а суммарная эффективная доза за 40-летний период снизилась более чем в 25 раз и составляет в настоящее время не более 12 мкЗв/год.

В первый год после аварии на ЧАЭС нормализованные дозы существенно зависели от радионуклидного состава выпадений и были максимальными в ближней зоне и минимальными в удаленных районах, обусловленные преимущественно цезиевыми выпадениями. В последующие годы облучение формировалось практически только за счет излучения ^{134}Cs и ^{137}Cs и постепенно снижалось в результате их радиоактивного распада и заглубления в почву. При равной плотности загрязнения территорий ^{137}Cs облучение в сельских населенных пунктах было примерно в 1,5 раза выше, чем в городских. Так, нормализованные дозы внешнего облучения на единичную плотность загрязнения местности ^{137}Cs, мкЗв/(кБк м$^{-2}$) после аварии на ЧАЭС будут составлять: для Беларуси и Украины у сельского и городского населения соответственно 71 и 47, для Российской Федерации соответственно 65 и 42 [51].

Соотношение уровней содержания ^{137}Cs в организме мужчин (Бк/г Са) и женщин довольно стабильно и составляет в среднем у жителей Санкт-Петербурга 1,43, у жителей Москвы 1,47, у сельского населения Белорусско-Украинского Полесья 1,7 [35]. С возрастом это соотношение несколько изменяется. Так, если для возрастной группы москвичей и

питерцев 11-20 лет оно составляет 1,4, то для группы в 51-60 лет – 1,8. Такое увеличение может быть связано со скоростью протекающих в организме обменных процессов.

^{137}Cs при любом пути поступления в организм хорошо резорбируется. Всасывание ^{137}Cs в ЖКТ человека составляет 100%. После перорального поступления цезия значительные количества всосавшегося радионуклида секретируются в кишечник и затем вновь реабсорбируются в нисходящих отделах кишечника [35, 53].

При пероральном и ингаляционном поступлении ^{137}Cs относительно равномерному облучению способствует характер распределения нуклида в организме и высокая проникающая способность γ-квантов дочернего нуклида ^{137}Cs - ^{137m}Ba (Eγ=0,662 МэВ), в теле равная около 12 см. В течение первых 160 сут дозы формируются примерно на 50%, а к концу года - на 90%. Доза сформированная при инкорпорации ^{134}Cs к концу первого года составляет 0,5 от дозы, сформированной при инкорпорации ^{137}Cs.

Через дыхательные пути в организм человека поступление ^{137}Cs (в момент выпадений из облака и вторичного пылеобразования) может составлять 0,25% количества, поступающего с пищевым рационом. Значение ингаляционного пути поступления примерно в 100 раз меньше пищевого [34]. Попав в кровь цезий быстро покидает кровяное русло и сравнительно равномерно распределяется по органам и тканям. Путь поступления не влияет на характер распределения радионуклида в организме. Через 5 мин. после внутривенной инъекции в крови у человека обнаруживается 27% введенного количества, к концу 2-го часа – 3,5%. Через 10 сут. в крови остается лишь 2% цезия. Около 80% ^{137}Cs накапливается в мышечной ткани. В организме (крови, тканях) ^{137}Cs находится преимущественно (85%) в ионной форме и лишь отчасти связан с белками [44, 54].

В ранние сроки (10 - 30 мин) после внутривенного введения ^{137}Cs максимальная концентрация радионуклида регистрируется в почках (7-10% в 1 г ткани), что приблизительно в 40 раз выше, чем в скелетных мышцах. Затем происходит перераспределение и основные количества (до 50 %) задерживаются мышечной тканью. В дальнейшем концентрация ^{137}Cs в почках падает, но на протяжении всего срока наблюдения остается выше, чем в печени, селезенке, легких и других органах (рисунок 1.3.1).

Содержание цезия в почках через 10 мин. – 12,6%, в ЖКТ – 18%, через 1 ч. в коже – 7,7%, через 6 ч. в печени – 8%, в скелете – 4,2%. Из скелета цезий выводится так же быстро, как и из паренхиматозных органов [1, 55, 56].

^{137}Cs быстро и полностью всасывается из брюшной полости, подкожной клетчатки, ЖКТ и легких. В этих случаях его распределение и выведение у крыс происходит так же, как при внутривенном введении. Количество ^{137}Cs в основных органах крысы практически одинаково (за исключением первых часов после введения), как после внутривенного, так и после перорального введения (рисунок 1.3.2)

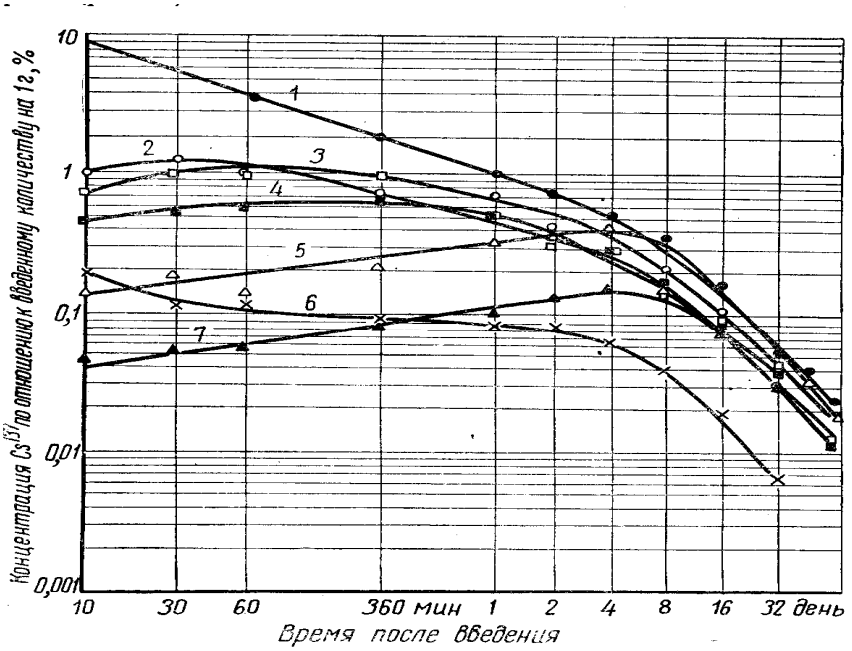


Рисунок 1.3.1 – Изменение концентрации ^{137}Cs в почках (1), легких (2), печени (3), селезенке (4), семенниках (5), крови (6) и головном мозге (7) у крыс после внутривенного введения радионуклида

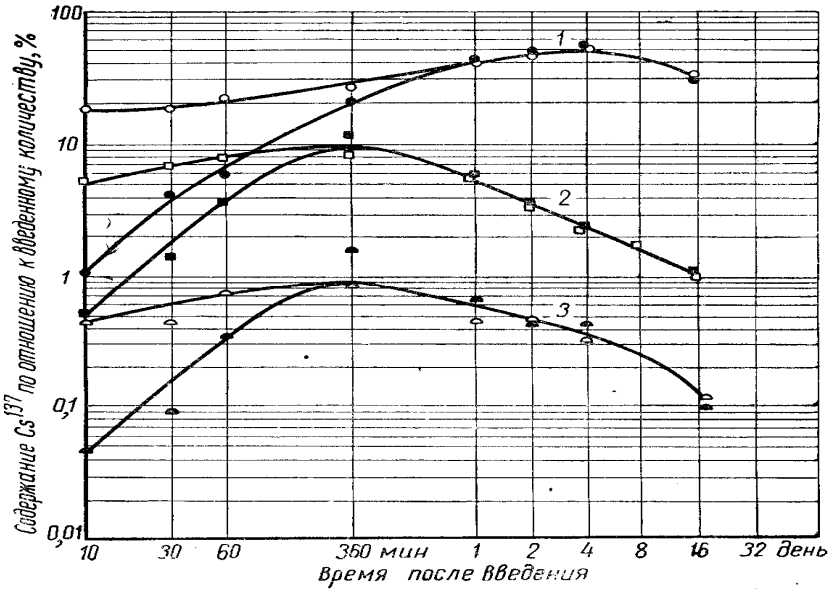


Рисунок 1.3.2 – Изменение содержания ^{137}Cs во времени в мышцах (1), печени (2), и селезенке (3) крыс после внутривенного (о) и перорального (•) введения радионуклида.

^{137}Cs в значительных количествах переходит через плаценту в плод из организма матери. Концентрация ^{137}Cs в плоде примерно в 5 раз ниже концентрации в теле матери. По мере увеличения массы плода накопление ^{137}Cs в его организме повышается и замедляется скорость выведения нуклида. В период грудного вскармливания ^{137}Cs к младенцу поступает с молоком матери. Процессы обмена ^{137}Cs у детей протекают интенсивней и у младенцев период полувыведения ^{137}Cs равен 25 сут, а у детей младшего возраста - 35 [44].

По данным экспериментальных исследований через неповрежденную кожу резорбируется 0,007% нанесенного количества ^{137}Cs, через обожженную – 21% , через раневые поверхности – 90% [57].

В условиях хронического поступления ^{137}Cs депонируется в организме до определенной величины. По отношению к суточному поступлению эта величина - кратность накопления – довольно постоянна. У человека кратность накопления ^{137}Cs в организме составляет 100, а в мышцах – 80 [52].

В период установления динамического равновесия содержание цезия в мышцах значительно выше, чем в любом другом органе. Выведение ^{137}Cs из организма происходит в основном через почки. В течение первого месяца с мочой выводится в 6 - 9 раз больше, чем с калом. За месяц выделяется до 80% ^{137}Cs по отношению к введенному количеству. После однократного поступления в организм ^{137}Cs в среднем с мочой и калом ежедневно выводится 0,57% содержащегося во всем теле радионуклида. При хроническом поступлении после достижения равновесного состояния выделение ^{137}Cs с мочой и калом постоянно. В выведении ^{137}Cs с калом и мочой после внутривенного и перорального введения существенных различий нет (рисунок 1.3.3).

Характер распределения ^{137}Cs по органам и тканям у животных разного вида практически однотипен и не зависит от пути поступления радионуклида. Так, у мышей через сутки после подкожного и внутрибрюшинного введения относительная концентрация ^{137}Cs в печени составляла 22,8% и 19%, в мышцах 21,2 и 27,2%. В легких 10,5 и 16.2% соответственно. У крыс при разных способах введения радионуклида относительная концентрация в печени находится в пределах 20,5-31,4%, в легких 16,2-25,7%, в мышцах 14,1-23,8% и в скелете 7.7-14,8%. Минимальная концентрация ^{137}Cs обнаружена в крови и костях (рисунок 1.3.4).

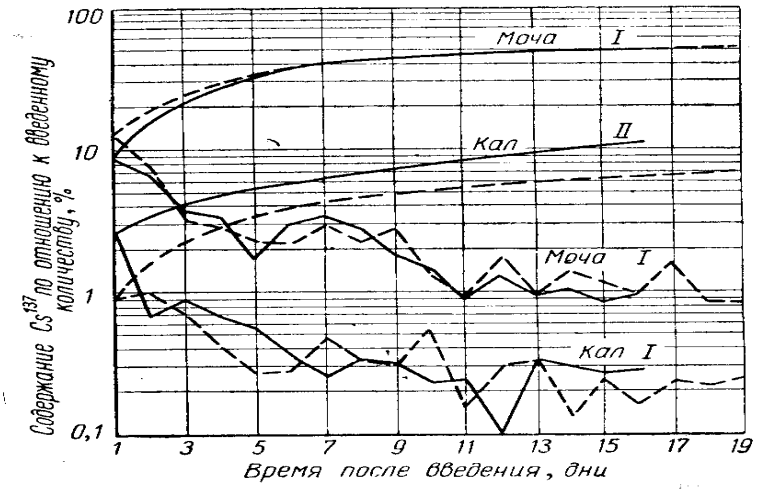


Рисунок 1.3.3 – Интенсивность выведения (I) и суммарное (II) выведение ^{137}Cs с калом и мочой после внутривенного (- - -) и перорального (—) введения

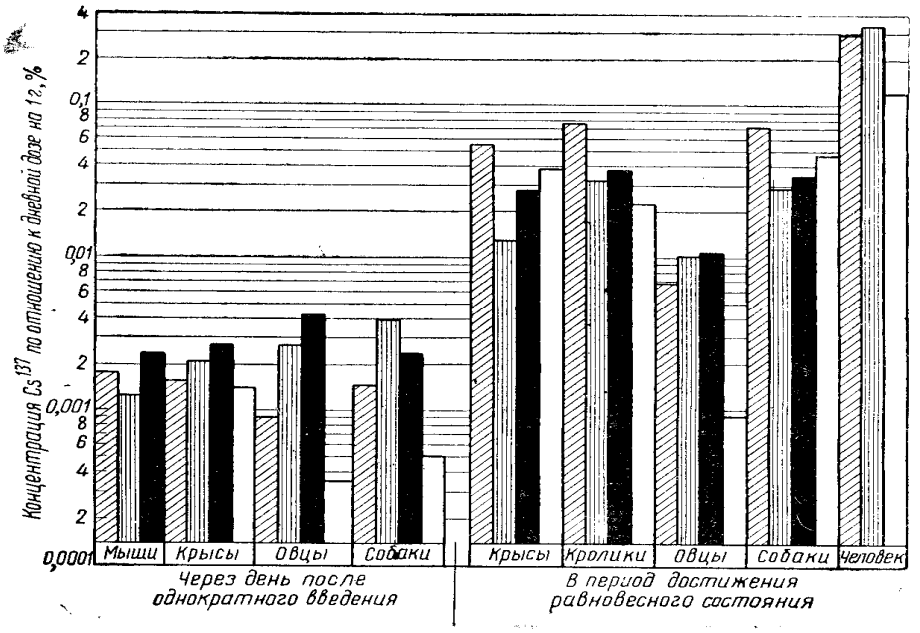


Рисунок 1.3.4 – Сравнительное распределение ^{137}Cs у некоторых видов млекопитающих в почках (■), скелете (□), печени (▤), мышцах (▥)

^{137}Cs выводится из организма человека с $T_б$ равным 70 сут.; из мышц, легких и скелета – 140 сут [8, 56]. Показано, что значение $T_б$ ^{137}Cs коррелирует с возрастом и массой человека [58].

По данным НКДАР ОНН у взрослых людей биологический период полувыведения ^{137}Cs колеблется от 50 до 200 сут. Даже у относительно однородной группы мужчин период полувыведения нуклида составляет в среднем 82-115 сут. Период полувыведения у детей в возрасте 6-16 лет в среднем составляет 46-57 сут [59], у новорожденных примерно 10 сут. По данным других авторов [60, 61], эти значения варьируют несколько больше.

Данные исследований у человека и результаты экспериментов на животных показывают, что растворимые соединения цезия быстро и полностью поглощаются из ЖКТ. Около 90%, поступившего с пищей ^{137}Cs выводится с мочой. МКРЗ [62] принимает величину выведения цезия с мочой для условного человека равную 9 мкг/сут, с калом - менее 1 мкг/сут. Цезий может выводиться и другими путями, но только с потом выводятся значительные его количества: 1,5-3,5% экскретируемого цезия в течение первых 2 сут [42].

У человека около 10% поглощенного радионуклида быстро выводится из организма (с $T_б$ около 1 сут), тогда как оставшиеся 90% выделяются медленно. $T_б$ этой основной фракции колеблется от 50 суток и менее до 200 суток и более у взрослых [55, 61].

МКРЗ рекомендовала для расчета ПГП для рабочих, которые подвергаются профессиональному воздействию, ретенцию R(t) цезия в организме в виде суммы двух экспоненциальных компонент:

$R(t) = 0{,}1\ e^{-0{,}693t/T_1} + 0{,}9\ e^{-0{,}693t/T_2}$.

Исследования на животных показали, что быстро выводящаяся компонента (T_1 - 2 сут) обусловлена за счет экскреции цезия с мочой, накопленного в почках в течение нескольких часов после его поступления в кровь [63]. Длительновыводящаяся компонента (T_2 - 110 суток) отражает увеличивающуюся экскрецию, преимущественно с мочой, цезия, накопленного в мышцах и других тканях.

В литературе имеются единичные и порой противоречивые данные об уровнях накопления и периодах полувыведения ^{137}Cs в зависимости от возраста. Так, например, при пероральном введении ^{137}Cs новорожденным телятам и в возрасте 5 и 10 мес содержание ^{137}Cs в мышцах - основном органе депонирования цезия в организме - через 5 суток после введения радионуклида соответственно составляло 60; 1,6 и 12% от введенного количества [64]. Аналогичные данные получены и для других видов животных и человека. У детей, когда их масса тела составляет половину массы тела взрослого человека, период полувыведения ^{137}Cs определен в 56 суток, в то время как для взрослого человека - 100 суток [65]. С увеличением возраста и массы мышц ряд авторов наблюдали пропорциональное увеличение периода полувыведения ^{137}Cs из организма.

Из опубликованных данных можно сделать заключение о том, что длительный период полувыведения ^{137}Cs у детей в возрасте до 10 лет короче, чем у взрослых в 2 раза.

Относительные величины для быстровыводящейся компоненты для разных возрастных групп трудны для оценки из-за отсутствия доступных данных у детей.

Изменения в ретенции цезия из организма с возрастом связаны с изменением массы тела и содержания в организме калия [66, 67].

Для целей радиационной защиты изменения, связанные с возрастом, в периоде медленновыводящейся компоненты могут быть описаны простой линейной функцией [66]:

$T_{1/2} = 1{,}27\ M + 11{,}9$, где M - масса тела в кг.

Оценили быстро и медленновыводящиеся компоненты цезия у детей и молодых людей по наблюдаемой зависимости между массой и общим содержанием калия в организме. Содержание в организме калия, используемое в этих расчетах, составляло 11,3 г (3 мес), 20,8 г (1 год), 42,7 г (5 лет), 71,0 г (10 лет), 131,4 г (15 лет) и 150 г (у взрослых) (таблица 1.3.2) [68]. В экспериментах на животных показано, что на скорость выведения цезия из организма влияет концентрация калия в диете [42].

По данным [69] $T_б$ для 4 новорожденных детей (возраст 0 - 183 сут) составил 12 сут; для 2 детей (возраст 2-12 сут) величину $T_б$ определили примерно 23 сут (среднее из 21 и 25 сут) [60]; у 5 детей (возраст 17-143 сут) $T_б$ - примерно 19 сут (среднее из 1-33 сут) [70]. Ряд авторов считает, что $T_б$ у детей 3-месячного возраста может описываться одноэкспоненциальной компонентой с периодом полувыведения 16 сут [68]. Это согласуется с информацией по физиологическому развитию почки человека.

Таблица 1.3.2 – Период полувыведения цезия из организма человека в зависимости от возраста.

Возраст	Распределение, %		Биологический период полувыведения из организма, сутки	
	1	2	1	2
3 месяца	-	100	-	16
1 год	-	100	-	13
5 лет	45	55	9,1	30
10 лет	30	70	5,8	50
15 лет	13	87	2,2	93
Взрослые	10	90	2	110

Примечания

1 - быстровыводящаяся компонента,

2 - медленновыводящаяся компонента

Отмеченные выше закономерности по влиянию возраста на кинетику обмена цезия согласуются с данными, полученными у взрослых и детей, которые подверглись воздействию ^{137}Cs в результате разрушения источника, выброшенного на свалку медицинской клиники в Гаяне, Бразилия (сентябрь 1987 г). Анализу последствий посвящен специальный номер журнала Health Physics (№ 1, 1991), в котором приведены данные по $T_б$ ^{137}Cs из организма взрослых и детей. Наибольшие колебания в $T_б$ из организма обнаружены у женщин. Из всех изученных параметров, которые влияли на выведение ^{137}Cs из организма, таких как возраст, рост, масса тела, пол и доза введенного препарата - Берлинской лазури, наибольшее влияние оказывала масса тела и уровень начального содержания ^{137}Cs в организме [71, 72].

В проведенных исследованиях изучали влияние возраста на кинетику обмена ^{137}Cs у 2-3-суточных крысят и взрослых крыс 5-6-месячного возраста.

Результаты исследований представлены в таблице 1.3.3. Как видно из представленных данных в ранние сроки на 1-4 сутки после введения радионуклида отмечается выраженная тенденция к большему накоплению ^{137}Cs в печени, почках, легких и скелете у новорожденных крысят по сравнению со взрослыми крысами и меньшее содержание радионуклида в мышцах или тушке крысят, чем у взрослых крыс. В последующие сроки 4 - 16 сут после перорального введения ^{137}Cs различия в содержании радионуклида в печени, почках, легких и скелете незначительны, что подтверждается данными радиометрии о содержании ^{137}Cs в организме и возможно связано с быстрым ростом массы внутренних органов и массы тела крысят до 40 - 50 г. В мышце или тушке крысят во все сроки исследований наблюдали меньшее содержание ^{137}Cs, чем у взрослых крыс. Так, на 8-е сут содержание ^{137}Cs в мышце или тушке крысят в 1,6 раза меньше, чем в мышцах у взрослых крыс. Отмеченные различия, возможно, связаны с относительно меньшей долей массы мышц в массе тела у крысят, чем у взрослых крыс. С увеличением возраста и массы мышц ряд авторов наблюдали пропорциональное увеличение периода полувыведения ^{137}Cs из организма.

Выявленные возрастные различия в кинетике обмена ^{137}Cs также подтверждаются авторадиографическими исследованиями, в которых показано, что ^{137}Cs преимущественно накапливается в хряще, особенно гиалинового типа, мышцах, поглощается тканями против градиента концентрации и характеризуется межклеточным накоплением, при этом наблюдается более быстрое накопление ^{137}Cs физиологически активной мышцей.

Наибольшие концентрации ^{137}Cs в органах и тканях крыс отмечены через 3 часа после перорального введения изотопа и составили (в % от введенного количества на 1 г сырой ткани): у крысят - в почках - 101,3; в печени - 35,0; в легких - 13,4; в коже - 9,7; в мышцах - 3,5; в селезенке - 2,6; в скелете - 1,8; у взрослых крыс - в почках - 10,9; в печени - 0,4; в легких - 0,5; в коже - 0,14; в мышцах - 0,22; в селезенке - 0,59; в скелете - 0,14.

Как видно из представленных данных, концентрация ^{137}Cs у крысят 2-3-суточного возраста примерно на порядок больше, чем у взрослых крыс в те же сроки наблюдения.

Вплоть до 16 сут наблюдения концентрация ^{137}Cs в органах и тканях крысят существенно выше, чем у взрослых крыс. Через 16 - 32 сут после перорального введения ^{137}Cs концентрация его в органах и тканях крыс и крысят существенно не различалась и составляла: в печени - 0,04; в почках - 0,08; в селезенке - 0,05; в легких - 0,03; в скелете - 0,03; в мышцах - 0,022; в коже - 0,02 % от введенного количества на 1 г сырой ткани.

Таблица 1.3.3 - Содержание ^{137}Cs в органах и тканях крыс разного возраста после перорального введения, % от введенного количества.

Возраст, сутки	Орган, ткань	Время после введения, сутки				
		0,12	1	4	8	16
3	Печень	13,3±0,3	3,4±0,2	2,6±0,2	0,9±0,1	0,8±0,2
	Почки	15,2±0,4	1,3±0,1	1,2±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1
	Селезенка	0,2±0,03	0,5±0,1	0,4±0,1	0,1±0,02	0,1±0,02
	Легкие	3,5±0,8	1,5±0,2	1,2±0,2	0,5±0,1	0,2±0,01
	Скелет	3,7±0,9	5,3±0,9	3,8±0,3	2,6±0,2	1,8±0,3
	Мышцы	13,7±2,1	37±3,4	26,2±2,3	15,2±1,6	12±1,8
	Кожа	12,7±1,3	4,9±0,8	3,7±0,4	1,9±0,2	0,9±0,1
	ЖКТ	1,7±1,2	4,6±0,3	3,6±0,3	1,6±0,2	1,7±0,2
	Тушка*	17,5±2,4	39,3±0,4	30,2±1,8	17,8±1,6	13,8±1,3
150	Печень	4,6±0,4	3,1±0,2	1,3±0,2	0,6±0,1	0,5±0,1
	Почки	23±0,3	0,9±0,1	0,5±0,1	0,3±0,02	0,2±0,0
	Селезенка	0,6±0,1	0,2±0,03	0,1±0,02	0,08±0,02	0,05
	Легкие	1,1±0,2	0,4±0,04	0,3±0,02	0,1±0,02	0,08
	Скелет	4,2±0,5	3,7±0,7	2,1±0,1	1,6±0,1	1,0±0,1
	Мышцы	21,6±3,5	53,7±6,8	44,9±3,1	39,3±5,2	29,9±7,4
	Кожа	5,7±0,8	3,1±0,2	1,2±0,1	0,9±0,1	0,6±0,1
	ЖКТ	8,3±1,9	3,8±0,6	1,6±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2
	Тушка*	39,3	54,3	46,5	40,9	30,3

Примечание - Тушка - скелет, мышцы (без внутренних органов и кожи).

Полученные результаты позволили определить эффективные периоды полувыведения ^{137}Cs из организма крысят и взрослых крыс, которые составили соответственно: для быстровыводящейся компоненты - 2 сут (58%) и 8 сут (56%); для длительновыводящейся

компоненты - 36 сут (42%) и 37 сут (44%). Таким образом, в ранние сроки после введения ^{137}Cs у крысят отмечалось в 4 раза более быстрое выведение изотопа, чем у взрослых животных. Как предполагают некоторые авторы [42, 60, 68], это связано с особенностями диеты новорожденных крысят и функциональным развитием почек.

Отмеченные различия исчезают к 16-32 суткам, когда крысята достигают половозрелого возраста.

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что в ранние сроки (до 20 сут после перорального введения радионуклида) отмечается выраженная тенденция к большему накоплению ^{137}Cs в паренхиматозных органах крысят по сравнению с взрослыми крысами и меньшему в мышцах или тушке. Причем, концентрация ^{137}Cs в органах и тканях крысят в ранние сроки после перорального введения изотопа приблизительно на порядок выше, чем у взрослых крыс.

У крысят (или молодых крыс) отмечается более быстрое выведение ^{137}Cs из организма в ранние сроки после введения радионуклида по сравнению со взрослыми крысами.

Приведенные выше данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии возраста на кинетику обмена цезия в организме крыс.

Биологическое действие

^{137}Cs обладает выраженным токсическим действием на организм человека. Острые биологические эффекты наблюдаются при поступлении 1 ГБк радионуклида, что соответствует дозе от внешнего облучения 4 - 6 Гр и напоминают картину классической острой лучевой болезни при внешнем облучении несколько растянутую по времени. В литературе имеются сведения о воздействии ^{137}Cs на организм человека. В сентябре 1987 г. в Гояни (Бразилия) произошел радиационный инцидент, второй по серьезности после аварии на Чернобыльской АЭС. Два молодых мусорщика продали сборщику утиля цилиндр из нержавеющей стали, который они изъяли из терапевтической облучательской установки, содержащий яркий голубой порошок. Порошок оказался ^{137}Cs с общей активностью 50,9 ТБк (1375 Ки). Загрязнению подверглось 244 человека, из них 54 - госпитализировано. 34 после лечения и контроля загрязнения вскоре были выписаны. Для ускорения выведения ^{137}Cs из организма применялся препарат “Радиокардас”; $T_б$ радионуклида из организма пострадавших составлял 20-300 сут. Большинство из них выжило. У 20 наиболее пострадавших лиц наблюдали лучевую болезнь: у пяти человек тяжелой степени, у трех - средней степени тяжести, остальные имели легкую степень поражения, при этом пострадавшие получили дозы от 1 до 8 Гр. У 19 из 20 пострадавших имелись ожоги кожи. Все больные в разной степени имели кожные поражения рук, ног – лучевой дерматит. Все 20 человек подверглись внутреннему загрязнению. Четыре человека погибло. Смерть наступила от аплазии костного мозга и инфекционных осложнений. При инкорпорации 1 ГБк ^{137}Cs (27 мКи) доза внутреннего облучения к моменту гибели составила ~ 4 Гр [71].

В экспериментах на животных было показано, что при введении ^{137}Cs крысам в количестве 1,48 МБк/г развивается острая форма лучевой болезни. Отмечались одышка, слабость, потеря аппетита, кровавый понос, кровянистые выделения из носа, снижение массы тела на 12-19%. Все животные погибали на 9-11 сутки. При введении 0,74 МБк/г гибель животных наступала на 99-328 сут. Наблюдалась лейкопения, снижалось число лимфоцитов и нейтрофилов. У животных развивается анемия. В острой стадии снижается содержание тромбоцитов, эозинофилов, моноцитов, появляются токсические формы гранулоцитов [35].

Подострый эффект наблюдали у мужчины в возрасте 31 года, который случайно выпил раствор ^{137}Cs в количестве 148 МБк (4 мКи). Доза, накопленная в организме до полного выведения радионуклида, составила 2,4 Зв. Несмотря на поступление в организм ^{137}Cs в количестве, более чем в 100 раз превышающем предельно-допустимое значение для профессионалов, не развился ярко выраженный клинический синдром поражения. Отмечены некоторые реакции, характеризующие подострое течение лучевого поражения: нарастание астенизации и нарушения нервно-сосудистой регуляции в сроки, когда доза общего облучения приближалась к 0,3 - 0,4 Зв (1-2 месяца от момента поступления ^{137}Cs), появление слабо выраженных растройств деятельности кишечника - на 3-4 неделе, т.е. в сроки, соответствующие максимальной экскреции ^{137}Cs из организма с калом, четко выраженного синдрома нервно-сосудистых нарушений с преимущественной локализацией в мышцах через 2-3 месяца, когда рециркуляция ^{137}Cs через них была наибольшей. Период отдаленных последствий характеризовался незначительно нарастающими изменениями в сердечно-сосудистой системе, прогрессирующим увеличением печени, нестойкими астено-невротическими явлениями и отдельными признаками поражения периферической нервной системы. На протяжении периода наблюдения функции почек и печени существенно не изменились [73].

Имеются данные о несчастном случае с женщиной 28 лет, работавшей с источником ^{137}Cs. Загрязнение организма произошло в результате разгерметизации источника общей активностью 92,5 ГБк. Госпитализация проведена на 9 сут после аварии. Обнаружено пониженное число лейкоцитов в крови и повышенное число хромосомных повреждений в лейкоцитах. Радиометрические исследования показали, что содержание радионуклида в организме на 8 и 15 сут соответственно составило 240 и 189 кБк. Радионуклид выводился с $T_б$ равным 64 сут. Через 3 недели морфологический состав периферической крови нормализовался.

Описан случай инкорпорации ^{137}Cs у мужчины 25 лет. При перезарядке контейнера с ^{137}Cs (0,5 Ки) лопнула ампула с радионуклидом. Через 10 сут после несчастного случая у пострадавшего развилась лучевая болезнь. Число лейкоцитов упало до $1,5 \times 10^9$ в 1 л и тромбоцитов до 70×10^9. Отмечались геморрагические явления. Через 9 месяцев у больного возникла желтуха, через год наблюдалась повышенная утомляемость и тяжесть в правом подреберье. Неврологически определялся умеренный астено-вегетативный синдром.

К сожалению в сообщении не указано количество ^{137}Cs поступившего в организм и не даны расчеты тканевых доз [74].

Хронические эффекты наблюдали при инкорпорации ^{137}Cs у людей в количестве 0,38 - 4,0 МБк (10-106 мкКи). Следствием хронического воздействия ^{137}Cs может быть развитие хронической лучевой болезни, а со временем - отдаленных последствий. Это бластомогенные эффекты, катаракты, нарушение плодовитости, раннее старение и др. Целесообразно выделить тератогенные поражения, обусловленные непосредственным действием ^{137}Cs на плод в эмбриональной стадии его развития.

Анализ литературных данных показал, что для развития лейкоза у экспериментальных животных под воздействием ^{137}Cs необходимо создать дозу в костном мозге не менее 2,5 Гр [75]. Ряд авторов отмечали развитие миелоидной лейкемии у мышей при воздействии ^{137}Cs или внешнего γ-излучения в дозах 1,5 Гр и выше [45, 67, 76 - 79]. Необходимо отметить роль возрастного фактора на момент поступления ^{137}Cs в развитии опухолевой патологии, особенно злокачественных опухолей [46, 80, 81]. Чем меньше возраст, тем выше частота и скорость развития опухолей. В ранние сроки после воздействия радионуклида имеются возрастные различия по некоторым клиническим показателям (количеству лейкоцитов в периферической крови и динамике изменения массы тела), а в отдаленные - по средней продолжительности жизни и количеству опухолей. При хроническом облучении частота и интенсивность возникающих биологических эффектов примерно в 5 раз ниже, чем при одномоментном облучении такими же дозами ^{137}Cs [8, 52]. При оценке прогноза отдаленных последствий, вызванных ^{137}Cs, следует учитывать возрастные особенности организма, подвергшегося воздействию, и тот факт, что молодые более чувствительны к действию малых доз ^{137}Cs.

Безопасные уровни, при которых в состоянии здоровья животных нет никаких отклонений по сравнению с контролем, примерно в 10 раз меньше дозы, приводящей к острому поражению (таблица 1.3.4).

Таблица 1.3.4 – Содержание ^{137}Cs в организме, при котором наблюдается эффект [52]

Животное	Содержание, ГБк на 1 кг массы тела		
	Острое поражение	Хроническое поражение	Отсутствие изменений в крови (безопасный уровень)
Крыса	≥0,8	≥0,08	≤ 0,07
Собака	≥0,15	≥0,03	≤ 0,03

Крупные лабораторные животные менее устойчивы к поражающему действию ^{137}Cs, чем грызуны. Расчеты показывают, что для человека минимальная доза, при которой не обнаруживается эффект при инкорпорации ^{137}Cs примерно в 5 раз меньше, чем для собаки, и в 35 раз, чем для крысы. Безопасным для человека является однократное поступление 2,0 МБк ^{137}Cs на 1 кг массы тела [52]. В экспериментах на животных установлено, что при хроническом поступлении ^{137}Cs и содержании в организме 38 - 120 кБк/г (1,1-3,4 мкКи/г),

не влияющих на среднюю продолжительность жизни животных (крыс), клинические проявления поражения отличаются большим полиморфизмом. Вначале развивается длительно сохраняющаяся лейкопения, а в отдаленные сроки - появляются доброкачественные и злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, почек, костей. Частота появления последних при указанных количествах нуклида увеличивается по сравнению с контролем от 8% до 36%. При воздействии хронически эффективных доз у крыс наблюдаются воспалительные процессы в легких, ЖКТ, среднем ухе, атрофия семенников. В условиях хронического воздействия ^{137}Cs отчетливое сокращение продолжительности жизни животных выявляется тогда, когда дозы от ^{137}Cs во всем теле находятся на уровне 10 Гр. При этом повышение дозы на 1 Гр приводит к сокращению продолжительности жизни в среднем на 8 сут. В отдаленные сроки после воздействия ^{137}Cs в небольших дозах 78- 126 кБк/г у крыс длительно сохраняется лейкопения и возникают опухоли кроветворной ткани, кишечника, подкожной клетчатки, молочных желез, легких, почек, надпочечников. Так, у крыс, затравленных ^{137}Cs в количестве 78 кБк/г, из 49 животных, проживших больше 200 сут, у 20 были опухоли кроветворных органов, толстой кишки, почек, скелета, желез внутренней секреции и других органов. Анализ онкогенного действия ^{137}Cs на крыс показал, что ежедневное введение ^{137}Cs менее эффективно в отношении новообразований. Частота выхода опухолей и относительный эффект на 1 Гр почти в 6 раз ниже по сравнению с эффектом однократного введения (таблица 1.3.5).

Общий риск индуцирования смертельных опухолей составляет 1,25 на 10^6 на 1 Зв для индивидуумов обоего пола. Общая же опасность заболеть раком, очевидно, в 2 раза выше риска развития смертельных опухолей [44].

Таблица 1.3.5 – Онкогенное действие ^{137}Cs на крыс [45]

Количество вводимого ^{137}Cs, кБк/кг	Ритм введения	Суммарное количество опухолей, %	Доза за среднюю продолжительность жизни, Гр	Максимальная мощность дозы, Гр/сут	Относительный эффект на 1 Гр
78-170	однократно	28,0	17,7	0,6	1,58
280-320	однократно	27,2	34,2	1,6	0,8
570-630	однократно	45,6	73,5	3,2	0,62
330	однократно	39,0	38,3	1,7	1,0
0,92	ежедневно	5,4	20,2	0,05	0,27

В опытах на крысах, которые в течение 600 сут ежедневно получали ^{137}Cs по 0,05 Бк, когда дозы лишь в 10 раз превышала естественный радиационный фон, авторы не отметили

существенных изменений средней продолжительности жизни, массы тела, картины крови и частоты опухолей, по сравнению с контролем [45].

Таким образом, из результатов проведенных исследований установлено, что риск возникновения опухолей при воздействии ^{137}Cs на животных близок к результатам у человека. Некоторые виды новообразований у животных могут служить в качестве модельных систем изучения канцерогенеза у человека.

Нормирование

Цезий относится к группе радиационной опасности «Б».

Исходя из радиационной опасности цезия в Нормах радиационной безопасности (НРБ-99/2009) [29] предложен уровень предельно-допустимой концентрации радионуклида в воздухе (таблица 1.3.6 -1.3.8).

Таблица 1.3.6 – Значение дозовых коэффициентов, предела годового поступления цезия с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала [29]

Радио-нуклид	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon_{перс,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП_{перс,}$ Бк/год	Допустимая среднегодовая объемная активность $ДОА_{перс,}$ Бк/м^3
Cs-134	2,06 лет	Б	6,8 -09	2,9 +06	1,2 +03
Cs-137	30,0 лет	Б	4,8 -09	4,2 +06	1,7 +03

Таблица 1.3.7 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления цезия с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения [29]

Радио-нуклид РН	Поступление с воздухом				Поступление с пищей	
	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас.,}^{возд}$ Бк/год	Допустимая среднегодо-вая объемная активность, $ДОА_{нас.,}$ Бк/м^3	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{пища}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас.,}^{пища}$ Бк/год
Cs-134	#6	6,6 -9	1,5 +5	1,9 +1	1,9 -8	5,3 +4
Cs-137	#6	4,6 -9	2,2 +5	2,7 +1	1,3 -8	7,7 +4

#6 – взрослые (старше17 лет)

Таблица 1.3.8 – Минимально значимые удельная активность изотопов цезия (МЗУА) и активность изотопов цезия в помещении или на рабочем месте (МЗА)

Нуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА Бк
Cs-134	1 E+01	1 E+04
Cs-137	1 E+01	1 E+04

1.4 Полоний-210

Общая характеристика

18 июля 1898 года на заседании Парижской академии наук заслушано сообщение Пьера Кюри и Марии Складовской-Кюри «О новом радиоактивном веществе, содержащемся в смоляной руде», добытой в г. Яхимове - полонии (Ро), представленное к докладу Беккерелем. Первые исследования биологического действия Ро относятся к 1913 г. (Fernau, Schramek, Zarzyki). В России биологическое действие α-излучения Ро изучалось научными коллективами, возглавляемыми М.Н. Побединским, В.А.Саноцким, И.А. Пигалевым, Н.А. Краевским, Б.Н.Тарусовым.

Сведения о полонии ранее обобщались в публикациях и в главах справочно-энциклопедических изданий отечественных и зарубежных авторов в 1999 г. [35], в 2006 г. [82] и в 2007 г. [83].

Полоний расположен в VI группе периодической системы. Атомный номер элемента 84. Атомная масса 209,9824. Мягкий серебристо-белый тяжелый металл с амфотерными свойствами. Т плавления - 246 - 254 °С, Т кипения - 962 °С, плотность - 9392 кг/м^3 [84, 86, 87].

Стабильных изотопов Ро не обнаружено. Известно 27 радиоактивных изотопов с массовыми числами 192 - 218. Наиболее важное значение имеет ^{210}Ро – практически чистый α-излучатель; выход γ-квантов составляет $1{,}1 \cdot 10^{-3}$% (в темноте можно видеть его светло-голубое самосвечение). Удельная активность ^{210}Ро составляет порядка $4{,}5 \cdot 10^3$ Ku/г. Ядерно-физические свойства основных радиоактивных изотопов приведены в таблице 1.4.1.

Содержание Ро в земной коре около $2 \cdot 10^{-15}$ % [84]. Существуют семь изотопов Ро, которые образуются во всех трех естественно-радиоактивных семействах в процессе распада радона, торона, актинона или продуктов их распада. В процессе распада они превращаются в стабильные или радиоактивные изотопы свинца.

Таблица 1.4.1 – Ядерно-физические свойства основных изотопов Po [40]

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, МэВ/(Бк·с)			Дочерний радионуклид (выход)
			α-излучения и ядер отдачи	Характеристического, γ- и аннигиляционного излучение	β-излучения, конверсионных электронов и Оже электронов	
^{203}Po	36,7 мин	ЗЭ; β^+	-	1,64	$1,60 \cdot 10^{-1}$	^{203}Bi радиоакт. (0,9989)
^{205}Po	1,8 ч	ЗЭ; β^+; α	$7,45 \cdot 10^{-3}$	1,55	$5,75 \cdot 10^{-2}$	^{201}Pb радиоакт. ($1,40 \cdot 10^{-3}$) ^{205}Bi радиоакт. (0,999)
^{207}Po	350 мин	ЗЭ; β^+	-	1,32	$5,05 \cdot 10^{-2}$	^{207}Bi радиоакт.
^{210}Po	138,38 сут	α	5,40	$8,50 \cdot 10^{-6}$	$8,18 \cdot 10^{-8}$	^{206}Pb стаб.
^{211}Po	0,516 с	α	7,59	$7,79 \cdot 10^{-3}$	$1,69 \cdot 10^{-4}$	^{207}Pb стаб.
^{212}Po	0,305 мкс	α	8,95	-	-	^{208}Pb стаб.
^{213}Po	4,2 мкс	α	8,54	-	-	^{209}Pb радиоакт.
^{214}Po	164,3 мкс	α	7,83	$8,83 \cdot 10^{-5}$	$8,19 \cdot 10^{-7}$	^{210}Pb радиоакт.
^{215}Po	0,00178 с	α	7,52	$1,76 \cdot 10^{-4}$	$6,30 \cdot 10^{-6}$	^{211}Pb радиоакт.
^{216}Po	0,15 с	α	$1,28 \cdot 10^{-4}$	$1,69 \cdot 10^{-5}$	$1,61 \cdot 10^{-7}$	^{212}Pb радиоакт.
^{218}Po	3,05 мин	β-; α	6,11	$9,12 \cdot 10^{-6}$	$1,42 \cdot 10^{-5}$	^{214}Pb радиоакт. (0,9989) ^{218}At радиоакт. ($2,0 \cdot 10^{-4}$)

Полоний – важный компонент фоновой радиации [85]. Основным источником ^{210}Po в окружающей среде является ^{222}Rn, выделяющийся из почвы. Для средних широт Северного полушария средние концентрации ^{210}Po составляют $0,12 \cdot 10^{-3}$ Бк/м^3. Концентрация ^{210}Po в почве колеблется в пределах (7,4 - 22,2) $\cdot 10^{-2}$ Бк/г в зависимости от типа почвы; в атмосферных осадках - (0,37 - 9,2) $\cdot 10^{-2}$ Бк/л; в воде открытых водоемов концентрация ^{210}Po в 10 - 100 раз меньше.

^{210}Po может быть получен искусственно при облучении природного ^{209}Bi тепловыми нейтронами в ядерном реакторе практически в неограниченном количестве [85]. В результате реакции ^{209}Bi *(n, γ)* ^{210}Bi образуется короткоживущий радионуклид ($T_{1/2}$= 5 сут), который в процессе β-распада превращается в ^{210}Po. Помимо ^{210}Po в настоящее время получено свыше 20 искусственных радионуклидов Po облучением тяжелых элементов ускоренными частицами или ионами. Среди этих радионуклидов имеются и долгоживущие – ^{208} Po ($T_{1/2}$ = 2,93 года) и ^{200}Po ($T_{1/2}$ - 103 года). Однако существующие методы не позволяют получать их в количествах, необходимых для практических целей.

При работе с открытыми и жидкими препаратами Po существует реальная возможность выделения газообразных летучих продуктов. Особенно опасны операции, связанные с возгонкой металлического Po и с переработкой галогенидов и гидрида [85, 87].

При эксплуотации электростанций, использующих органическое топливо, например уголь и сланцы, с выбросами золы в атмосферу поступают естественные радионуклиды, в том числе Po. Сланцевые и угольные электростанции равной мощности обуславливают эквивалентную дозу облучения легких у жителей окрестных районов в пределах 0,01 - 0,2 мЗв/год, что составляет не более нескольких процентов естественного фона. Основной вклад в дозу облучения легких за счет выбросов электростанций вносит ^{210}Po, а естественное облучение формируется главным образом за счет короткоживущих продуктов распада ^{222}Rn [82].

Поступление, распределение и выведение из организма

В среднем за сутки в организм человека с пищей поступает $3{,}7\cdot10^{-2}$ - $3{,}7\cdot10^{-1}$ Бк ^{210}Po. В регионах, где человек потребляет пищу морского происхождения, а также питается мясом северных оленей (карибу) наблюдается повышенное поступление ^{210}Po в организм - от 2,2 до 11,1 Бк/сут. Курение увеличивает поступление ^{210}Po в организм человека, поскольку радионуклид переходит в воздушную среду при температуре сгорания табака. В сигарете содержится 7 (3 - 24) мБк ^{210}Po. Из этого количества при курении в пепле остается 3 мБк, а в табачный дым переходит 4 мБк. В легких курильщика, выкуривающего 10 - 60 сигарет в сутки, создаются концентрации 1,66 мБк/г ^{210}Po, что выше, чем у некурящих в 7 - 9 раз, и соответствует дозам 0,027 - 0,04 мГр/год. Поступление ^{210}Po при курении в 10 раз выше, чем плутония, даже в период максимальных выпадений последнего [82].

В зубах и других костях жителей РСФСР содержание ^{210}Po составляло 1,9 ± 0,5 Бк/кг. Клетки костной поверхности за счет ^{210}Po получают дозу $(29\pm6)\cdot10^{-6}$ Гр/год, клетки костного мозга - $3{,}9\cdot10^{-6}$ Гр/год. Общее содержание ^{210}Po в организме человека составляет 18,5 Бк, из них 11,8 Бк в костях, в мягких тканях - 6,3 (при диапазоне 2,66÷9,5) Бк. У пастухов, питающихся мясом северных оленей, во всех тканях ^{210}Po содержится

приблизительно в 10 раз больше. Средние тканевые дозы, обусловленные излучением ^{210}Po, при нормальном и повышенном поступлении радионуклида представлены в таблице 1.4.2.

Таблица 1.4.2 – Средние тканевые дозы, обусловленные излучением ^{210}Po, при нормальном и повышенном поступлении радионуклида (в мГр/год). [82].

Группа населения	Гонады	Легкие	Костный мозг	Костные клетки
Регионы с нормальным поступлением				
Некурящие	0,006	0,003	0,007	0,015
Курящие	0,009	0,009	0,009	0,022
Регионы с повышенным поступлением				
Питающиеся мясом северных оленей	0,06	0,04	0,05	0,075

Информация о биокинетике ^{210}Po включает данные обследования лиц, подвергшихся его воздействию:

1) на рабочем месте [89 – 97];

2) в окружающей среде [98 - 100];

3) в результате случайных несчастных случаев [101];

4) в результате контролируемых внутривенных введениях или при приеме внутрь ^{210}Po добровольцами, материалах единичного вскрытия [102, 103];

5) по данным экспериментальных исследований на бабуинах и когтистых обезьянах [104 - 106], мартышках [107], собаках [108 - 110], кошках [111], кроликах [112, 113], морских свинках [114], крысах [83, 107, 114 - 123], и мышах [124], получавших ^{210}Po путем инъекции, введения внутрь или ингаляции.

Информация о физиологическом поведении полония, включающая его сходство с серой и сродство к определенным аминокислотам и белкам [125, 100] дает некоторое понимание поведения полония в организме.

Для Po характерен диффузный тип распределения в организме с преимущественным отложением в органах ретикуло-эндотелиальной системы.

Радиоактивные изотопы Po в биосредах находятся в виде радиоколлоидов и свободных катионов. Радиоколлоиды подвергаются фагоцитозу и преимущественно накапливаются в тканях и органах, богатых ретикуло-эндотелиальными клетками (рисунок 1.4.1).

Через несколько минут после поступления в организм Po обнаруживается в крови, 90% его связано с эритроцитами, а именно с белковой частью гемоглобина – глобином (Campbell J.E., Nalley I.H., 1954 – цит. по [126]).

По данным Е.В.Эрлексовой [88], после однократного подкожного, внутривенного или перорального введения раствора нитрата ^{210}Po (нейтрализованного щелочью до pH=6,0 - 6,5 в присутствии маннита) собакам, кроликам, белым крысам и мышам наибольшее количество радионуклида в первые 5 суток после введения содержится в мозговом веществе и в сосочке, а через 10 дней и позже – в корковом веществе почек (рисунок 1.4.2.а).

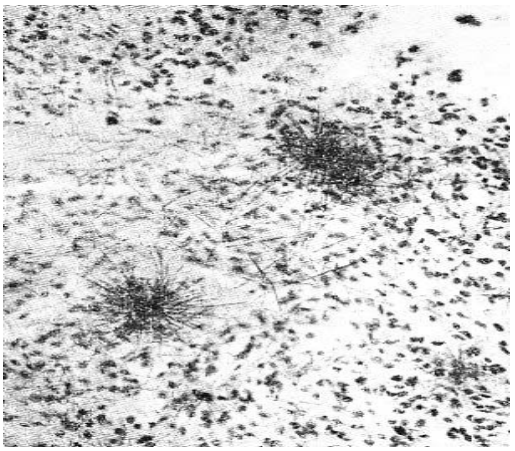


Рисунок 1.4.1 – Гисторадиоавтограф почки собаки. Образование радиоколлоидов через 8 суток после введения 18,5 КБк/кг (0,5 mC/кг) Po [88].

Е.В. Эрлексова [88] наблюдала отложение ^{210}Po в эндосте и соединительнотканной оболочке, выстилающей отверстия компактной кости, через которые проходят сосуды, костном мозгу (рисунок 1.4.2.б, в). В костной ткани ^{210}Po, по-видимому, локализуется в органическом матриксе [124]. В печени ^{210}Po локализуется в протоплазме печеночных и купферовых клеток (рисунок 1.4.2.г). В органах кроветворения – лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, - в первые несколько суток ^{210}Po содержится в эндотелиальных клетках сосудов и главным образом в ретикулярных клетках, красной пульпе и фолликулах селезенки (рисунок 1.4.2.д**)** и лимфатических узлов. В последующие сутки в лимфатических узлах и селезенке появляются макрофаги, содержащие большое количество ^{210}Po. В надпочечниках ^{210}Po локализуется преимущественно в ретикулярных клетках корковой зоны и эндотелия сосудов. В поджелудочной железе ^{210}Po наблюдается в эпителии секреторных клеток и в меньшей степени в клетках эпителия островков Лангерганса. В щитовидной железе ^{210}Po распределяется в клетках межуточной соединительной ткани между фолликулами, частично в эпителии фолликул и эндотелии сосудов. Тропность ^{210}Po к тканям паращитовидной железы продемонстрирована

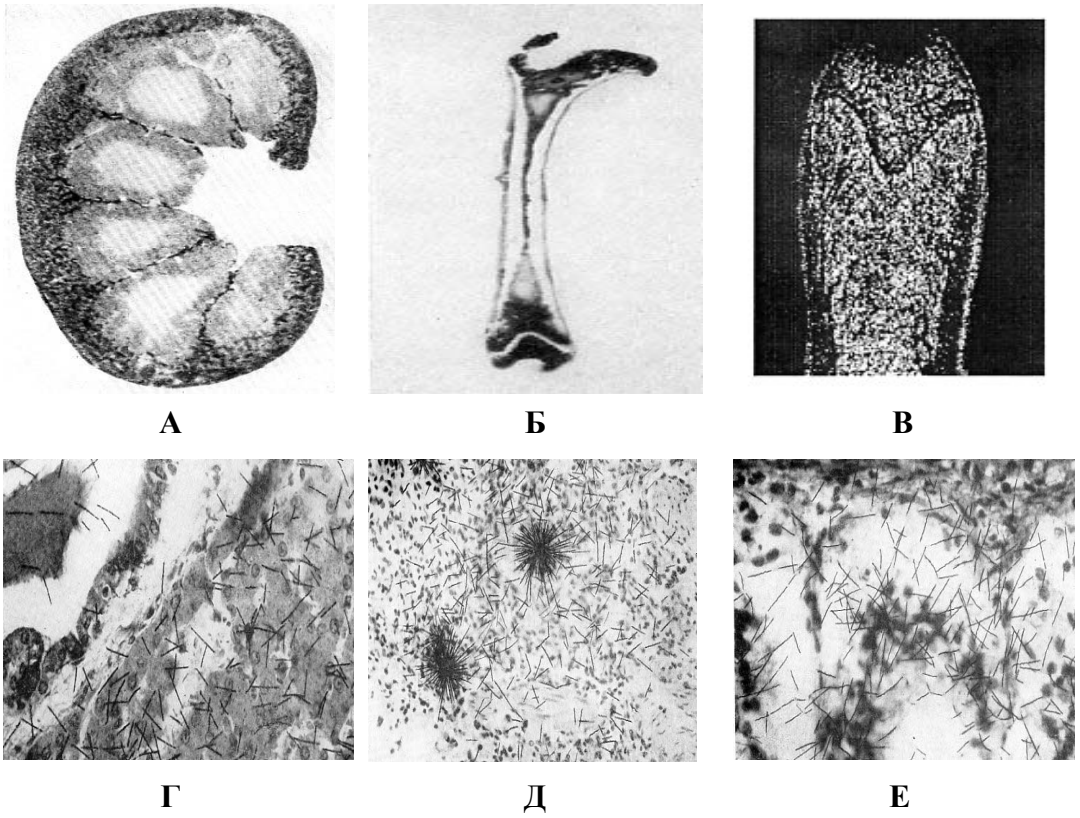


Рисунок 1.4.2 – Радиоаутограммы и гистоауторадиограммы:
А – срезов почки кролика через 36 дней;
Б – бедренной кости крысы через 10 дней после однократного подкожного введения нитрата ^{210}Po (18,5 кБк/кг). Фиксация ^{210}Po в губчатом веществе эпифиза и метафиза трубчатой кости, в канале диафиза и периоста [88];
В – бедра крысы через 50 дней после внутривенного введения в виде цитрата - распределение в костном мозге (светлая область) и на внешних периостальных поверхностях кости [83] и гистоавторадиограммы. х400;
Г – срезов печени (треки α-частиц Po исходят из протоплазмы печеночных и купферовских клеток и из желчи в просвете желчного протока);
Д – селезенки (треки α-частиц Po - из каждого макрофага «звезды» и отдельные треки – из ретикулярных клеток и соединительнотканных перекладин);
Е – надпочечника собаки (треки α-частиц Po - из ретикулярных и соединительнотканных клеток коркового слоя) через 10 дней после подкожного введения нитрата ^{210}Po (18,5 кБк/кг) [88].

А.В. Ткачевым (цит. по [126]). В головном и спинном мозгу ^{210}Po в небольшом количестве содержится в сером веществе. В мышцах ^{210}Po содержится в мышечных волокнах, клетках межуточной соединительной ткани и эндотелии сосудов. Слизистая оболочка и особенно эпителий кишечника содержат значительные количества ^{210}Po. ^{210}Po накапливается в луковицах волос и волосяных влагалищах. В слюнные железах. ^{210}Po обнаруживается в выводящих протоках, а в глазах - в клетках пигментной и сосудистой оболочек. Имеются данные по накоплению Po в слезных и молочных железах [124,127].

Приматы и собаки - наиболее приемлемы для исследования поведения полония в организме людей, о чем свидетельствуют данные о распределении радионуклида в органах и тканях сравниваемых видов (рисунки 1.4.3 и 1.4.4).

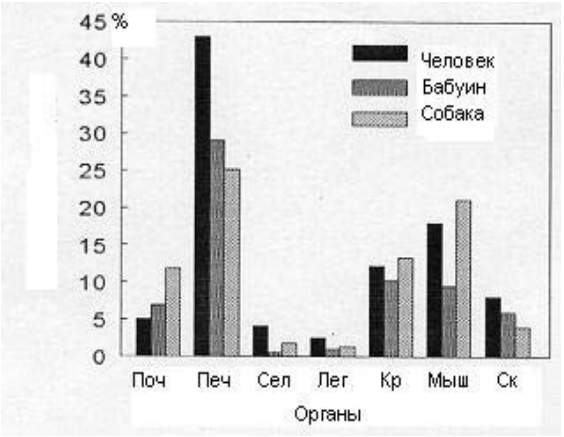


Рисунок 1.4.3 – Распределение Po в органах и тканях бабуинов [104, 105], собак [108] и людей [103]. За 100% принято суммарное содержание в исследованных органах и тканях: Поч – почки, Печ – печень, Сел – селезенка, Лег – легкие, Кр – кровь, Мыш – мышцы, Ск – скелет [128]

Рисунок 1.4.4 – Содержание ^{210}Po в скелете (% от исходной системной нагрузки) у бабуинов (□) [106] и собак (◊) [108]

Биокинетическая системная модель распределения, удерживания и экскреции ^{210}Po, поглощенного в кровь после внутрижелудочного, ингаляционного или раневого поступления основана на данных, полученных на людях и на лабораторных животных [128] и представлена на рисунке 1.4.5.

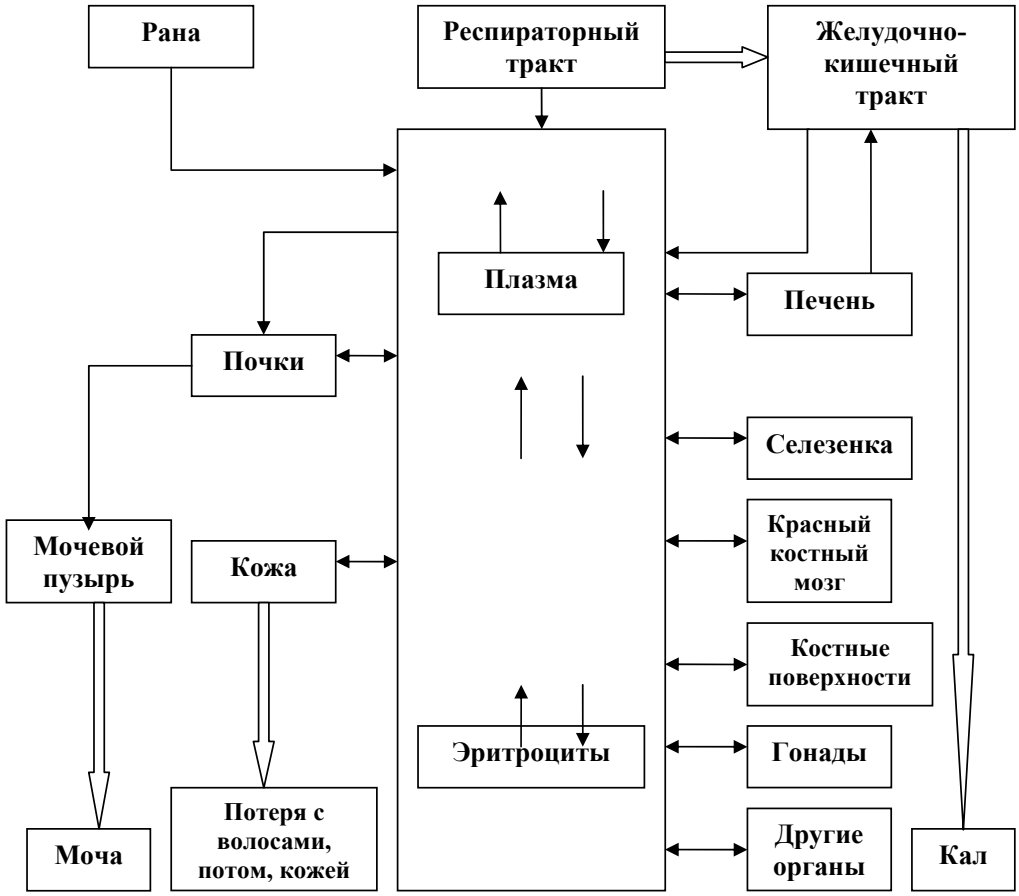


Рисунок 1.4.5 – Системная биокинетическая модель распределения, удерживания и экскреции ^{210}Po, поглощенного в кровь после внутрижелудочного, ингаляционного или раневого поступления ([128] с изменениями)

Фракционированное поглощение ^{210}Po из желудочно-кишечного тракта измерено у людей и животных.

Предполагаемая доля абсорбции Po, оцененная [128] на основании измерений его накопления у пациента, проходившего лечение от хронического миелоидного лейкоза [103] - 0,1÷0,15. Концентрация в крови и мочевыделение при пероральном поступлении хлорида ^{210}Po составили ~1/10 от величин, полученных после внутривенных инъекций данного соединения Po у других пациентов.

Резорбция Po из желудка при однократном введении составляет, по данным Б.Н.Тарусова, 1-3% (доля абсорбции - 0,01-0,03) (цит. по [126]). Доля абсорбции у крыс ^{210}Po неустановленной химической формы – 0,03÷0,06 [129], 0,045-0,05 [120], хлорида – 0,06 [130], нитрата у крыс и морских свинок – 0,05 ÷ 0,09 [114]. Незначительность

различий в величинах резорбции из желудка кошек ^{210}Po, введенного в ионной (цитрат) или в коллоидной формах, объясняется тем, что соляная кислота превращает коллоид в растворимую хлористую соль. Скорость резорбции цитрата Po из кишечника выше, чем скорость резорбции коллоидального Po примерно в 10 раз [111]. *У*ровень абсорбции неорганических форм Po принят 0,1 [131].

Более высокие уровни абсорбции получены для Po, включенного в пищевые продукты. Абсорбция Po у людей, потреблявших мясо северных оленей, содержащее радионуклид, ~ 0,3÷0,7 [98, 99, 132, 133]. Абсорбция ^{210}Po из мяса краба [102] ~0,8 (размах 0,6÷0,9), из мидий - 0,2÷0,6 [134, 135].

Фракциональная абсорбция (f) в ЖКТ ^{210}Po, поглощенного лишайниками, составляет 0,125; с минеральными солями - 0,33; в составе белков - 0,43±0,05 [136].

Величина всасывания (f) из ЖКТ человека принята - 0,2 [131].

Доказана возможность проникновения Po внутрь кожи и организма через кожный покров человека и животных. Проницаемость ^{210}Po через кожу подошвенной поверхности лапок мышей составляет от 0,09 до 0,4%, через кожу человека ~2% в сутки [Fink R.M., 1950 – цит. по 42].

Через сутки после нанесения крысам на неповрежденную кожу ^{210}Po (рис. 1.4.6) его основное количество обнаружено в роговом слое эпидермиса и в волосяных воронках. В мальпигиевом слое эпидермиса и волосяных фолликулах наличие ^{210}Po характеризуется диффузными треками. Единичные треки α-частиц встречаются в собственно коже, подкожной клетчатке и мышцах. (рисунок 1.4.6.а) [57]. Основное количество Po фиксируется в поверхностном слое кожи толщиной 500 мкм. Депо Po в коже являются придатки, в частности волосяные фолликулы [137].

В области нанесения ссадины и аппликации ^{210}Po его основная масса локализуется в зоне некроза и в ограничивающем эту зону клеточном инфильтрате. В остальной части дермы, в подкожной жировой клетчатке и в прилегающей мышечной ткани ^{210}Po распределяется равномерно. По всей раневой поверхности кожно-мышечной раны и в глубине ткани после нанесения ^{210}Po отмечаются звездообразные фигуры, глубокая сеть диффузных треков α-частиц (рисунок 1.4.6.г), отек и присутствие лейкоцитов.

По данным Горхэма [138], М.А.Ходыревой и соавт. [137], перкутанная резорбция ^{210}Po у мышей и крыс за сутки составляет 0,1-0,2% нанесенного количества, Л.А.Ильина и А.Т.Иванникова [57] через неповрежденную кожу крыс за сутки резорбируется 0,013% нанесенного азотнокислого Po без носителя. При повреждении кожного покрова резорбция ^{210}Po внутрь организма резко возрастает. Через 24 часа всасывание азотнокислого ^{210}Po увеличивается: через ссадины в 40 раз (до 0,56%) , из кожно-мышечных ран - в 750 раз (до 9,9%), из колотой раны резорбируется 25,9% [57] (рисунок 1.4.7).

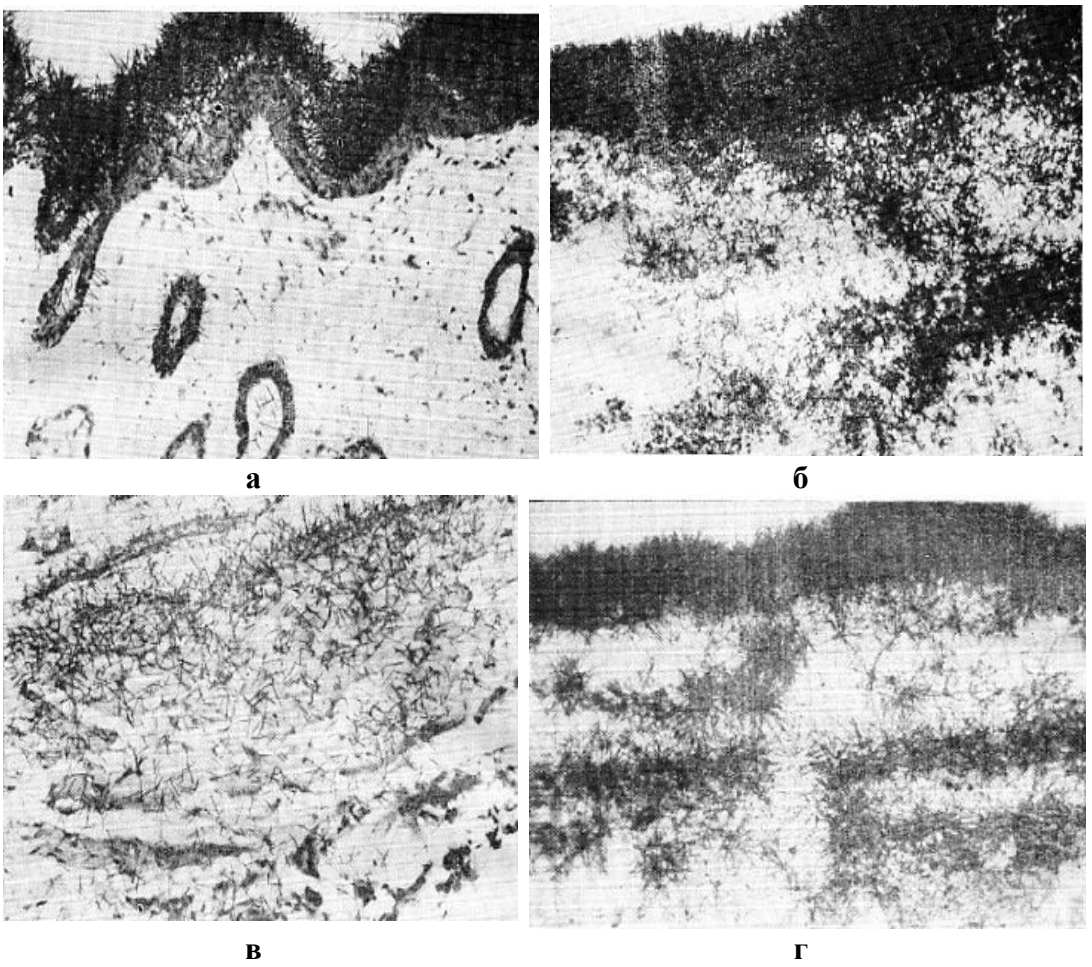


Рисунок 1.4.6 – Гистоауторадиограммы через сутки после нанесения азотнокислого ^{210}Po. Аппликация на неповрежденную кожу (а); нанесение на ссадину: кожа (б) , подлежащая мышечная ткань (в); нанесение на кожно-мышечную рану (г). Гематоксилин-эозин. х200 [57] (Г.А. Алтухова)

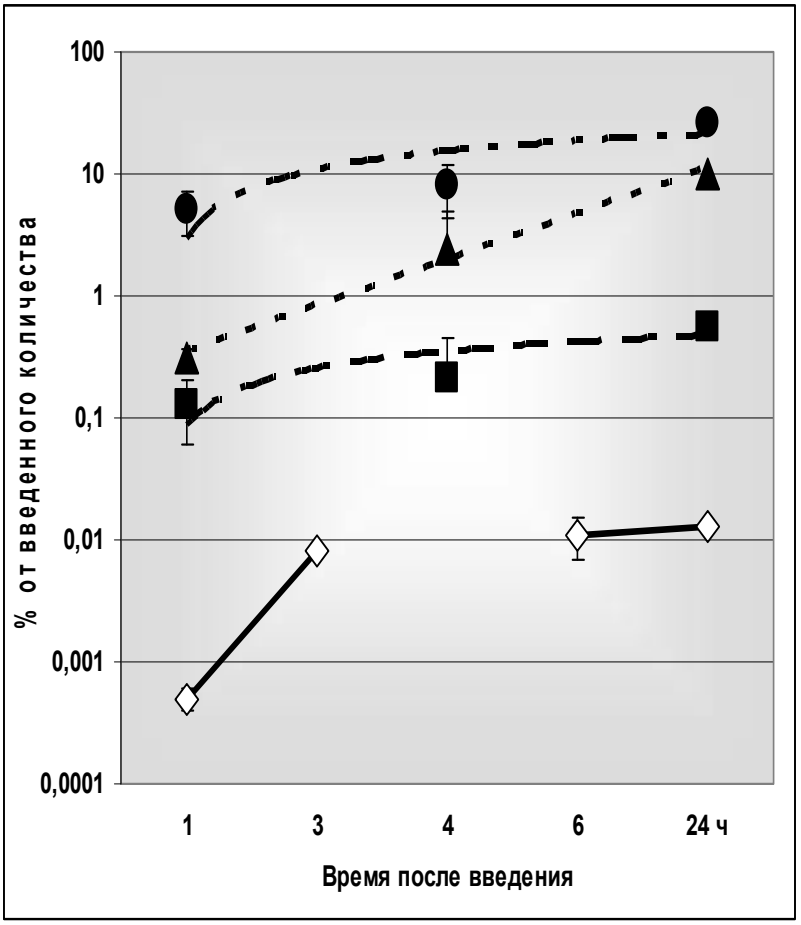
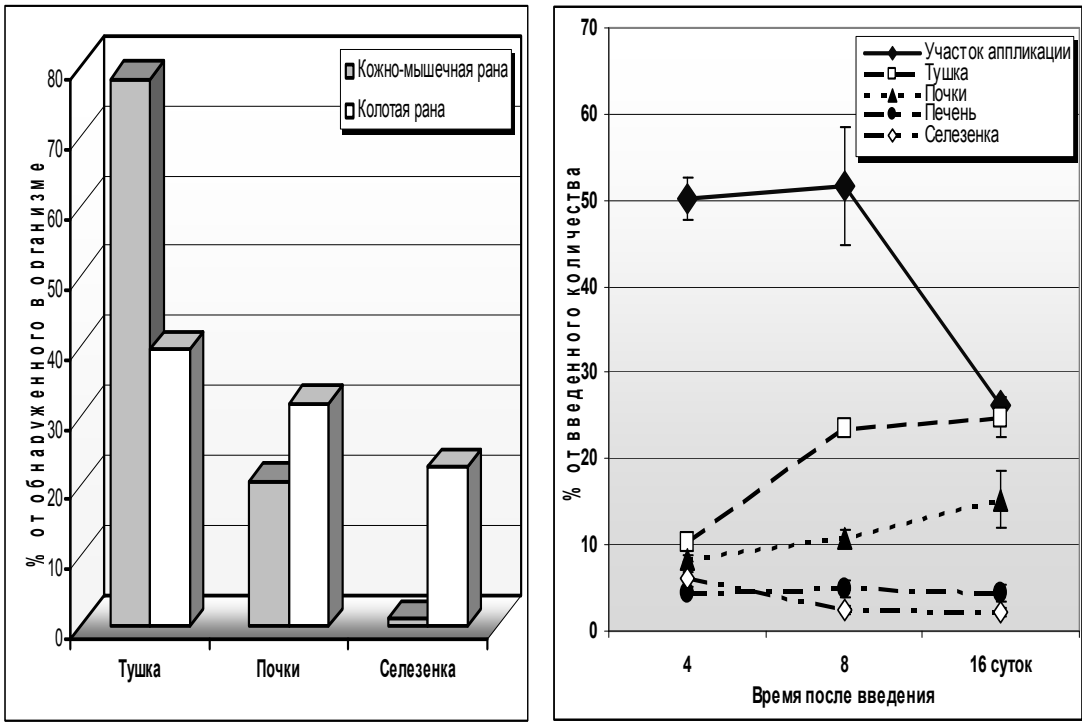


Рисунок 1.4.7 – Резорбция ^{210}Po через: - ◊ -неповрежденную кожу, - ■ ссадины, ▲- кожно-мышечные и ●- колотые раны крыс [57].

Согласно данным М.Г. Зотовой [139] через резаные и кожно-мышечные раны крыс за 24 ч всасывается соответственно 85 и 54% нанесенного количества азотнокислого Po на носителе - висмуте (pH раствора не указан). Резорбция Po оценена только на основании радиометрии тканей, иссеченных в области травмы, что не позволяет адекватно судить о количестве Po, резорбированного из раны [57]. В зависимости от вида раны установлены различия в характере распределения ^{210}Po: 40% и 80% от обнаруженного в организме количества депонируется через 4 суток в тушке при введении во внутримышечную колотую и в кожно-мышечную рану, соответственно (рисунок 1.4.8). Из кожно-мышечной раны вследствие гидролиза и образования нерастворимой гидроокиси бóльшая часть ^{210}Po всасывается лимфатическим путем и, вероятно, депонируется в региональных лимфатических узлах. Введение в мышечную ткань в бóльшей мере обеспечивает поступление в кровь высокодисперсного азотнокислого ^{210}Po [57].



а **б**

Рисунок 1.4.8 - Резорбция азотнокислого ^{210}Po (**а**) – через 4 суток после поступления в раны и его содержание (**б**) в органах и тканях крыс после внутримышечного введения [57].

При термических ожогах I и II степени за 1 ч контакта ^{210}Po всасывается в 6 раз больше, чем за это же время через неповрежденную кожу (0,0005% от нанесенного количества), что объясняется активной гиперемией участка ожога. При ожоге II степени поступление ^{210}Po в организм за 24 ч увеличивается с 0,013 до 0,024% (т.е. примерно в 2 раза). При ожоге III степени поступление нуклида в организм резко снижается и составляет за 24 ч 0,0015 % нанесенного количества или 11 % от величины всасывания через интактную кожу, что объясняется коагуляционным некрозом эпидермиса (рисунок 1.4.9).

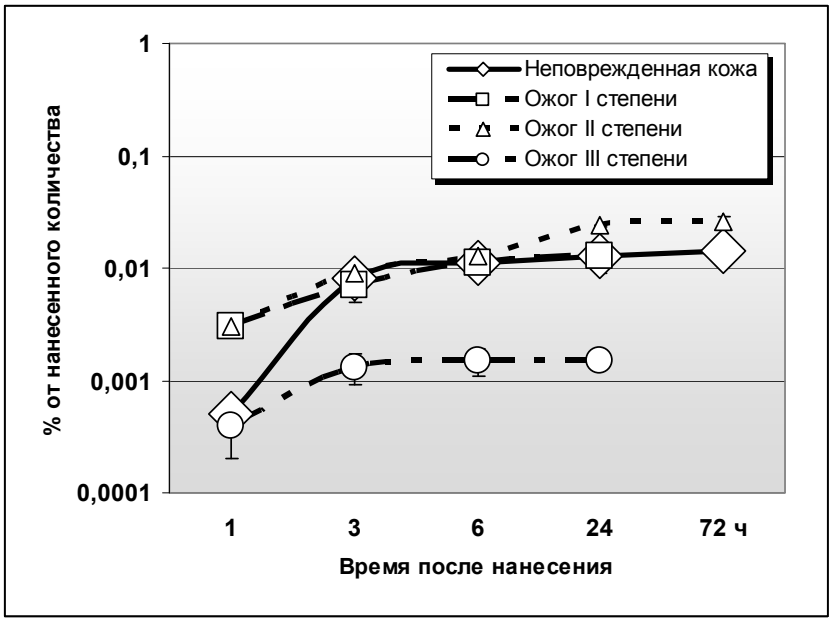


Рисунок 1.4.9 – Резорбция ^{210}Po через неповрежденную кожу крыс и при термических ожогах [57].

Характер микрораспределения ^{210}Po в коже крыс при его нанесении на интактную кожу или на область термического ожога I степени, практически одинаков. Основное количество треков ^{210}Po обнаружено в роговом слое эпидермиса и выводных протоках волосяных фолликулов. При аппликации радионуклида на область ожога II степени его агрегация на поверхности и в роговом слое эпидермиса менее выражена, «звезды» расположены рыхло, что связано с разволокнением рогового слоя (рисунок 1.4.10). При ожоге III степени основная масса α-частиц по-прежнему локализуется в роговом слое эпидермиса и воронках волосяных фолликулов.

Уровень резорбции ^{210}Po через кожу крыс в 0,5 н. HNO_3 за 24 ч составил 0,035% от нанесенного количества, что в 2,7 раза выше по сравнению с поступлением его в 0,03 н. азотной кислоте (pH=1,5), которая не вызывала морфологических изменений кожи. Увеличение концентрации кислоты до 1-8 н. сопровождалось снижением уровня резорбции радионуклида до 0,01-0,002% (таблица 1.4.3).

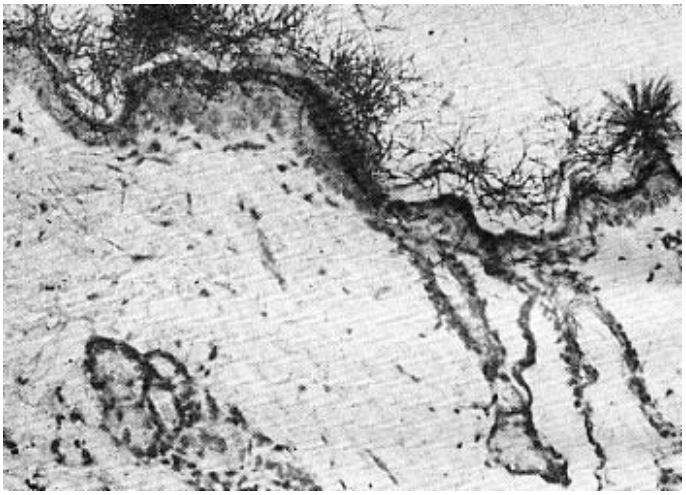
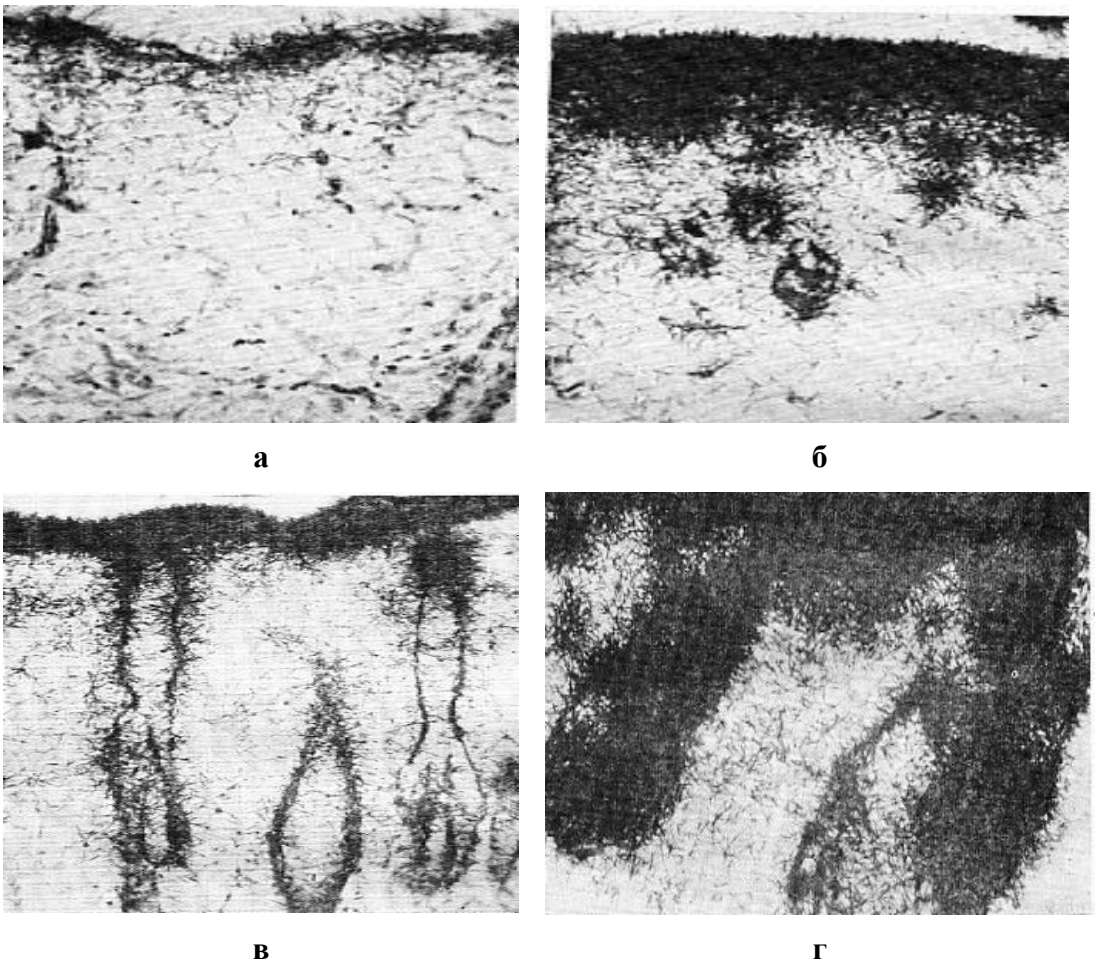


Рисунок 1.4.10 – Гистоауторадиограмма кожи при термическом ожоге II степени через сутки после нанесения ^{210}Po. Гематоксилин-эозин. х200 [57]

Таблица 1.4.3 – Резорбция ^{210}Po при нанесении его на кожу крыс в растворах HNO_3 (% от нанесенного количества) [57]

н HNO_3	Время контакта, ч	Участок загрязнения	Тушка	Почки	Всего в организме
0,03	24	96,3±17,2	0,013±0,002	0,0002±0,00004	0,013±0,002
0,5		101,0±11,1	0,033±0,015	0,0016±0,0005	0,035±0,0016
1,0		95,6±6,2	-	-	0,01±0,004
2,5	24	85,5±3,5	0,0055±0,0015	0,001±0,00015	0,0035±0,0015
	72	100,1±6,8	0,037±0,01	0,007±0,003	0,045±0,011
4,0	24	95,0±5,2	-	-	0,003±0,0008
8,0		106,8±20,6	0,0016±0,0002	0,00001±0,000003	0,002±0,0001

Через 3 ч после нанесения нуклида в 0,5 н. растворе кислоты наблюдали очаговую деструкцию эпидермиса (вакуолизацию клеток и пикноз ядер). Скопление треков α-частиц отмечено в эпидермисе и по стволам волосяных сумок верхней трети дермы. При увеличении концентрации HNO_3 до 1 н. ^{210}Po глубже проникает в эпидермис, более выражена его локализация по стволам волосяных фолликулов. Через 10 мин после нанесения ^{210}Po в 2,5 н. растворе HNO_3 диффузные треки радионуклида - в эпидермисе и верхней части собственно кожи (рисунок 1.4.11.а).



а **б**

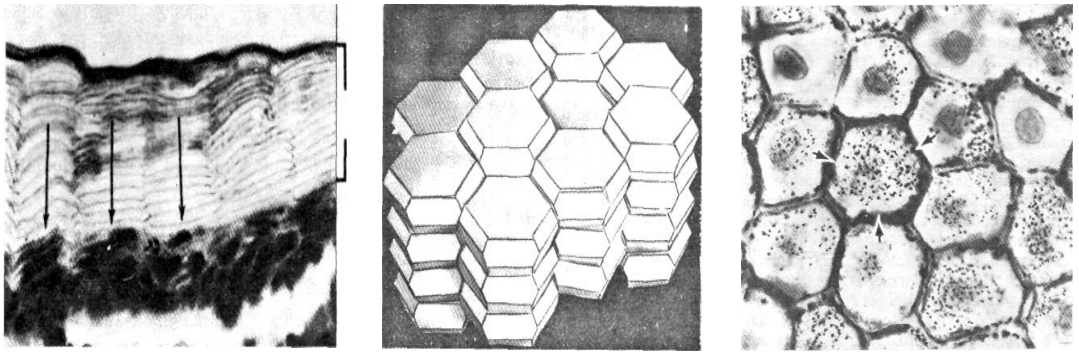
в **г**

Рисунок 1.4.11 - Гистоаутограммы кожи крыс через 10 минут (**а**), 0,5 (**б**), 3 (**в**) и 24 часа (**г**) после нанесения 2,5 н раствора HNO_3 и ^{210}Po. Гематоксилин-эозин. х140÷160 [57]

Наблюдалась вакуольная дегенерация и пикноз ядер эпидермальных клеток. Через 30 мин ядра эпидермальных клеток разрушены, коллагеновые волокна дермы сливаются в общий конгломерат. Кожа теряет эластичность, поверхность среза становится зубчатой. Развитие патологического процесса в коже способствует значительному скоплению α-частиц в эпидермисе, верхней части дермы и ее придатках (рисунок 1.4.11.б). В период от 1 до 6 ч на фоне диффузных треков в собственно коже наблюдалась выраженная агрегация излучателя в эпидермисе и на всю глубину по стволам волосяных сумок (рисунок 1.4.11.в). К этому времени некроз охватывает всю толщу кожи. Через 24 ч уменьшается число треков α-частиц ^{210}Po в нижней части дермы и резко увеличивается в волосяных фолликулах верхней трети собственно кожи (рисунок 1.4.11.г).

При нанесении на кожу Po в 4 и 8 н растворе HNO_3 деструктивные изменения в коже выявляются в более ранние сроки. 8 н раствор HNO_3 уже через 5 мин приводит к глубокому очаговому некрозу кожи, вызывая значительные скопления радионуклида в ней. Через 3 ч некроз охватывает всю толщу кожи и подкожные слои, сохраняя при этом описанный выше характер микрораспределения полония. Количество треков α-частиц в коже значительно возрастает.

Таким образом, нарушение целостности кожного покрова усиливает поступление ^{210}Po внутрь организма. В то же время всасывание Po через термическую и химическую ожоговую поверхность кожи изменяется несущественно по сравнению с резорбцией через неповрежденную кожу, при сохранении барьерной функции эпидермиса, благодаря тетрадекаэдрической упаковке его клеток (рисунок 1.4.12).



а **б** **в**

Рисунок 1.4.12 - Тетрадекаэдрическая «упаковка» клеток эпидермиса:
а – вертикальные колонки клеток рогового слоя, сцепленные с клетками соседних колонок, x650;
б – модель «упаковки» уплощенных тетрадекаэдрических клеток рогового слоя в колонки;
в – сцепленные шестиугольные контуры клеток зернистого слоя; двойная линия по периферии колонок - зона взаимного перекрывания. x730 [140].

Увеличение всасывания радионуклида (в 2-3 раза) при термических ожогах II степени и химических ожогах 0,5 н. раствором HNO_3 связано с разрыхлением и расслоением поверхностных слоев эпидермиса, увеличением проницаемости капилляров. Снижение резорбции полония при ожоге III степени и ожогах 1-8 н раствором HNO_3 - следствие развития коагуляционного некроза эпидермиса и дермы. С увеличением времени после химического ожога кожи резорбция ^{210}Po увеличивается. При ожоге кожи 2,5 н раствором HNO_3 всасывание полония за 3 суток увеличивается в 7 раз по сравнению с его резорбцией за одни сутки, что связано с развитием воспалительной реакции на границе с некрозом. Значение барьерной функции эпидермиса в проникновении ^{210}Po через кожу подтверждается его нанесением на ссадину. Удаление рогового слоя эпидермиса, включая

блестящий, увеличивает всасывание радионуклида через кожу более чем в 40 раз по сравнению с неповрежденной кожей.

Величины задержки Po в дыхательной системе по данным Моргана, Финка и Тарусова Б.Н. в зависимости от дисперсности частиц аэрозолей составляют, соответственно, 15, 30 и от 20 до 90%. При преобладающем размере частиц до 0,7 мкм (69%) в органах дыхания задерживается от 45 до 60% аэрозолей (цит. по [126]). Внутрилегочное отложение хлористого ^{210}Po после ингаляции собакам на носителе-аэрозоле NaCl с диаметром частиц 0,04 мкм и массовой концентрацией 10-30 мг/м^3 составило 48,2÷77,3% со средней величиной отложения 63,6% [109]. Среднее количество отложившегося в легких крыс ингалированного ^{210}Po на аэрозоле NaCl с диаметром 0,046 мкм – 33% [116]. При ингаляции крысам ^{210}Po на аэрозоле NaCl со средним геометрическим диаметром 0,098 мкм около 53% аэрозоля откладывалось в организме, распределяясь между легкими, трахеей и ЖКТ [115].

Часть задержанного в легких Po перемещается по бронхиальному дереву к трахее вместе со слизью действием мерцательного эпителия, а затем сглатывается в ЖКТ и может абсорбироваться в кровь, другая – абсорбируется через альвеолярные мембраны в кровь и откладывается в различных органах и тканях, третья – транспортируется в бронхо-альвеолярные узлы в результате фагоцитоза. Преобладание того или иного пути определяется физико-химическими свойствами ингалированного аэрозоля (рисунок 1.4.5). После ингаляции ^{210}Po собакам, согласно [109], из дыхательной системы выводится с двумя периодами биологического полувыведения ($T_б$) – 3 (очищение верхних дыхательных путей) и 37 суток (удаление из нижних отделов дыхательного тракта). $T_б$ гидроокиси ^{210}Po из легких собаки – 29, кроликов – 30, крыс 18-35 суток (цит. по [126]).

При ингаляции ^{210}Po крысам в легких депонируется 17 %, в ЖКТ в результате легочного клиренса поступает 75 %. Максимум всасывания и накопления радионуклида в крови, внутренних органах и тканях наблюдается к 4 - 8 суткам после ингаляции. В первые часы после ингаляции коллоидного раствора ^{210}Po (pH = 7) характерно низкое всасывание (суммарно около 1 %). Для ^{210}Po в ионной форме (pH = 2) и в составе комплекса в эти же сроки наблюдается повышение резорбции до 10 - 20 %. Наиболее длительное время ^{210}Po задерживается в легочной ткани, которая является критическим органом. Основная причина гибели животных при дозах, вызывающих острое и подострое поражения - радиационные пневмонии. Возможная полная доза внутреннего облучения легочной ткани составляет 2,1 сГр с колебаниями от 0,9 до 4,8 сГр, в почках - 1 сГр на 37 кБк [141].

При пероральном введении свеженейтрализованного раствора ^{210}Po максимальная концентрация элемента определена в клетках крови. В них содержится $^1/_2$ - $^1/_4$ общего количества ^{210}Po, обнаруженного в теле на 10 сут после введения. Наибольшее количество ^{210}Po (на 1 г ткани) как при введении в кишечник, так и в желудок наблюдается в почках, крови и лимфатических узлах.

Po элиминируется с калом в 10 - 20 раз больше, чем с мочой. Из абсорбированного в

ЖКТ ^{210}Po с мочой выделяется приблизительно $^{1}/_{10}$, с калом - $^{9}/_{10}$. Некурящие выделяют с мочой $0{,}04 \cdot 10^{-2}$ Бк ^{210}Po в сутки, курящие - $0{,}24 \cdot 10^{-2}$ Бк. С калом выделяется от $6{,}3 \cdot 10^{-2}$ до $23{,}6 \cdot 10^{-2}$ Бк ^{210}Po в сутки. Для условного человека эта величина принята равной 11,8 Бк. Содержание ^{210}Po в моче рабочих урановых рудников выше, чем у горнорабочих неурановых рудников. При поступлении с пищей ^{210}Po наибольшая экскреция с мочой наблюдается через 24 ч, с калом - через 3 сут. Данные по выведению ^{210}Po из организма человека объединены в публикации [141].

Принято, что из всего поступившего Po в печень, почки, селезенку и все другие ткани переносятся доли 0,1; 0,1; 0,1 и 0,7, соответственно; $T_б$ = 50 сут [38]. Данные по условному человеку для некурящих (Бк/сут): поступление с пищей и жидкостями 0,118, с воздухом $3{,}7 \cdot 10^{-4}$; выделение с мочой $4 \cdot 10^{-1}$, с фекалиями 0,118, другие пути - следы [142]. Из организма человека ^{210}Po выводится с $T_б$, равным приблизительно 80 сут [42].

Биологическое действие

Острая токсичность ^{210}Po, одного из наиболее токсичных радионуклидов, изучалась на ряде млекопитающих при различных способах введения (внутривенном, внутрибрюшинном, пероральном, внутритрахеальном) [130].

После внутривенных инъекций 1,9; 1,7÷1,2 и 1,1 МБк кг$^{-1}$ ^{210}Po медианные значения выживаемости крыс составили 20, 14÷40 и 60 дней соответственно [83, 129, 143, 144], собак, кошек и кроликов после введения 2,5 - 2,6 МБк кг$^{-1}$ ^{210}Po - 20 дней [83, 144], мышей CF-1 [127] и CFW [144] после введения 2 и 3 - 3,7 МБк кг$^{-1}$ ^{210}Po – 20 дней.

Крысы после внутривенного введения 6,3÷4,4; 2,6÷1,5 или 1÷0,6 МБк кг$^{-1}$ ^{210}Po погибли, соответственно, через неделю, в течение 30-40 или через 40-100 дней от аплазии, при гипопластических и анапластических очагах костного мозга или несмотря на активную регенерацию поражений костного мозга [145, 146].

Л.А. Ильиным опубликована информация о случайной ингаляции ^{210}Po, когда работник умер через 13 дней после воздействия (таблица 1.4.4) [147].

На основании модели дыхательных путей МКРЗ [148] использовалось предположение «по умолчанию» для профессиональных воздействий, что вдыхаемый материал представлял собой аэрозоль с логнормальным распределением активности по размеру и аэродинамическому медианному диаметру (АМАД) 5 мкм. Очистка респираторного тракта рассматривалась как результат параллельного удаления частиц в желудочно-кишечный тракт, в регионарные лимфатические узлы и абсорбции в кровь. Моделью МКРЗ ингалируемые материалы подразделяются на три типа в соответствии с их растворимостью: F (быстрый), M (средний) и S (медленный). Предполагаемые полупериоды очистки дыхательных путей, составляют: для типов F - 10 мин (100%), M - 10 мин (10%) и 140 дней (90%), S - 10 мин (0,1%) и 7000 дней (99,9%). Расчетные дозы на легкие: 20 и 50 Гр через 1 и 3 дня, что сравнимо с пороговой и LD_{50} величинами для смерти, обусловленной

пневмонией при больших мощностях доз, 5 и 10 Гр, соответственно [149].

Данные по поглощению хлорида и сходных химических форм ^{210}Po из дыхательных путей людей и животных близки к типу М [92, 109, 110, 112, 115, 116, 123].

Таблица 1.4.4 – Содержание ^{210}Po в моче и образцах тканей, взятых после вскрытия, и оценка величины поступления после ингаляции [147]

Место удержания	Данные об удержании на момент смерти [а] (МБк)	Величина поступления после ингаляции [б] (МБк)
Легкое	13	450
Почки	4,2	370
Печень	21	700
Все тело	100	720
Моча	0,4 сут$^{-1}$	270

а – смерть через 13 дней после несчастного случая, б – оценки основаны на каждом измерении в предположении поступления в виде аэрозоля размером 5 мкм АМАД, растворимость типа М.

Острая лучевая болезнь, с гибелью в сроки от 10 суток до 4 недель, развивается у собак при подкожном введении Po в количестве 1,85 - 6,66 МБк кг$^{-1}$. Подострое лучевое поражение – при абсолютно летальной дозе - 0,74÷1,11 МБк кг$^{-1}$, хроническое – (приводящее к 100 % гибели животных через 6 - 12 мес.) при введении 0,092 МБк кг$^{-1}$ [150-152].

У кроликов острое, подострое и хроническое поражение, заканчивающееся гибелью животных через 5 - 11 мес., развивается, соответственно при введении 2,78-3,7; 1,11-1,85 и 0,185-0,37 кБк/г ^{210}Po.

Крысы погибают через 1 - 4 и 20 - 24 мес. после внутрибрюшинного введения 0,74 - 1,48 и 0,011 - 0,37 кБк/г ^{210}Po, соответственно [153]. Для крыс $ЛД_{50/30}$ = 1,1 кБк/г, $ЛД_{50/20}$ ~ 1,85 кБк/г; для мышей-самок $ЛД_{50/30}$ = 1,1÷1,5 кБк/г. При пероральном введении ^{210}Po, для получения одинакового эффекта с внутрибрюшинным или внутривенным введением, необходимо ввести примерно в 20 раз больше ^{210}Po, что связано с неполной резорбцией этого радионуклида из кишечника (~5 %) [154].

Медианные значения выживаемости 20 и 49 дней обусловлены поступлением в кровь 2,4-3,1 и 1 МБк кг$^{-1}$ после перорального введения ^{210}Po по оценкам тканевого удержания на момент гибели. Абсорбция в кровь составляла ~5% от поглощенной активности. Медианные значения выживаемости в 19 дней получены после внутритрахеального введения 1,4-1,8 МБк кг$^{-1}$. Сходство летальной токсичности ^{210}Po, введенного внутривенно, перорально или внутритрахеально вызвана скорее поражением ряда органов и тканей, чем

одного критического органа [130]. Можно ожидать, что степень образования коллоидной гидроокиси ^{210}Po различна в различных исследованиях по токсичности. В случаях внутривенного и перорального введения гибели могли способствовать поражения ряда органов, включая костный мозг и слизистую кишечника [117, 118, 155, 156].

Минимально эффективные количества ^{210}Po при однократном парентеральном введении представлены в таблице 1.4.5 [126].

Таблица 1.4.5 – Минимально эффективные количества ^{210}Po при однократном парентеральном введении [126]

Путь введения	Введеная доза, МБк кг$^{-1}$	Эффект
Мыши		
Внутрибрюшинно	$7{,}4\cdot10^{-6}$	Достоверное увеличение гибели овоцитов
	$3{,}7\cdot10^{-3}$	Минимальное действие на семенники
	$18{,}5\cdot10^{-2}$	Полная гибель овоцитов
Крысы		
Внутривенно	$18{,}5\cdot10^{-4}$	Общая минимальная реакция
Внутрибрюшинно	$29{,}6\cdot10^{-4}$	Отсутствие сокращения продолжительности жизни
	$3{,}7\cdot10^{-2}$	Небольшое действие на размножение
	$14{,}8\cdot10^{-2}$	Снижение числа беременностей и размера помета

При введении ^{210}Po в количествах, вызывающих острое или подострое течение лучевой болезни, состояние животных в первые 5-7 суток обычно не отличается от нормального. В дальнейшем они становятся вялыми, у них снижается аппетит, падает масса тела. Часто отмечаются поносы со слизью или примесью крови и рвота, появляется сильная жажда. Развиваются светобоязнь, конъюнктивит, ринит с кровянистыми выделениями; на коже, слизистой оболочке рта и конъюнктиве глаз обнаруживаются точечные кровоизлияния; шерсть теряет блеск, становится взъерошенной. Отмечаются спонтанные кровотечения из прямой кишки и мочевыводящих путей. Собаки перестают ухаживать за собой. При подкожной инъекции на месте введения наблюдаются отечность и гиперемия, затем инфильтрат и при подостром течении заболевания - некроз, возникает язва с вяло гранулирующими краями.

В финальной части заболевания собаки лежат неподвижно, не реагируют на раздражение, отказываются от пищи, теряют до 30 - 40 % от исходной массы и погибают. При острой лучевой болезни у кроликов наблюдается гипернатриемия, в разгаре

заболевания увеличивается концентрация калия и уменьшается концентрация кальция в сыворотке крови.

Для раннего периода лучевой болезни, вызванной ^{210}Po, характерны неустойчивость гемодинамических показателей и резкие колебания чувствительности сосудов к фармакологическим агентам. При подостром течении симптомы лучевой болезни выражены слабее. Особенно это относится к кровоточивости. Обычно через 2 - 3 недели состояние животных тяжелое, наблюдается глубокая лейкопения (до 500 - 1000 клеток в 1 мм^3). Если животные не погибают, то наступает период их видимого выздоровления, который продолжается 1,5 - 2 недели. У них повышается активность, приостанавливается уменьшение массы тела; увеличивается количество лейкоцитов, достигая в отдельных случаях исходного уровня. Затем состояние животных резко ухудшается, появляются рвота, понос, уменьшение массы тела, резкая лейкопения и гибель. В разгаре лучевой болезни у части животных (25 - 40 %) повышается температура тела, связанная с развитием инфекционного процесса.

В поздний период при подостром течении лучевого процесса у животных возникают вяло текущие язвы не только на месте введения Po, но и на других участках тела. У собак, например, они чаще локализуются в поясничной области или на стопах.

При поражении подостроэффективными количествами ^{210}Po обнаруживается повышение тиреоидстимулирующей функции гипофиза, что связано с недостаточной выработкой тиреоидного гормона, обусловленной поражением щитовидной железы. У животных после подкожного введения ^{210}Po (1,1 - 11,0 кБк/кг) развиваются тяжелые дистрофические изменения в эндокринных органах. Через 3 - 5 мес. в гипофизе собак выявляются значительное разрастание соединительной ткани, диффузная пролиферация, выраженная недостаточность глюкокортикоидной функции коры надпочечников, что может косвенно свидетельствовать о поражении гормональной функции гипофиза. В ранние сроки при введении крысам ^{210}Po в количестве 0,74 Бк/кг отмечено активное освобождение кортикостероидов в кровь при одновременном ингибировании их синтеза. Через 3,5 мес. после введения Po дефицит кортикостероидных гормонов в крови сопровождается функциональным напряжением коры надпочечников.

Хроническая лучевая болезнь у собак, вызванная подкожным введением 0,11 кБк/г ^{210}Po, характеризуется наличием длительного клинического благополучия. Начальная реакция практически отсутствует. В течение 2 - 3 мес. существенных изменений в общем состоянии собак не отмечается, позже некоторые собаки становятся беспокойными, агрессивными, отмечаются кровоизлияния в слизистые рта и конъюнктиву, спонтанные кровотечения из прямой кишки и мочевыводящих путей. У собак при остром и хроническом поражении ^{210}Po наблюдаются сосудистые изменения в органах зрения.

Различные проявления легочной патологии наблюдаются у сирийских золотистых хомячков после 15 еженедельных ингаляционных введений ^{210}Po. Отмечены радиационный пневмонит и гиперплазия бронхиального эпителия наряду с прогрессирующей

эпителизацией альвеол разнообразными типами клеток (реснитчатые, плоские и клетки Клара). Последнее становится доминирующим типом повреждения на 30 - 180 сут после последнего введения ^{210}Po [157].

Отдаленные последствия

Дозы, связанные с индуцированием рака кишечника при транзите через его просвет α-излучающих радионуклидов равны нулю, поскольку стволовые клетки расположены на глубине, превышающей пробеги альфа-частиц (до 50-60 мкм) [158]. Радиоавтографические исследования взаимосвязи поступившего внутрь ^{210}Po с тканями кишечника указывают как на прилипание к поверхности [112], так и на связывание ^{210}Po с внутренней оболочкой желудка и кишечника [111]. При введении ^{210}Po внутрь обнаружены значительные повреждения кишечного эпителия крыс, особенно в ближайшей к просвету половине слизистой [156]. Такое поражение может быть важным в отношении токсичности Po в течение первых нескольких месяцев после поступления и дозы на кишечник могут быть недооценены если не учитывать удерживаемый ^{210}Po. По мнению И.А. Пигалева (цит. по [126]) увеличение резорбции Po из ЖКТ может быть объяснено нарушением барьерной функции стенки кишечника вследствие облучения её α-частицами.

В отдаленные сроки после поступления ^{210}Po у животных развиваются опухолевые и неопухолевые формы лучевой патологии. Эти формы затрагивают самые различные органы и ткани, что обуславливается равномерным распределением инкорпорированного Po. К числу отдаленных последствий относят циррозы печени, нефросклерозы, дисгормональные нарушения, гиперплазию передней доли гипофиза, щитовидной железы, опухоли толстого кишечника, семенников, предстательной железы, надпочечников, подкожной клетчатки, гипофиза, щитовидной и молочных желез, матки. У животных с циррозами печени возникают аденомы и аденокарциномы печени, исходящие из эпителия ложных желчных путей.

Внутривенное введение ^{210}Po крысам в возрасте 2 мес. в количестве 370 Бк в отдаленные сроки вызывает значительное повышение кровяного давления, помутнение хрусталика, поседение, увеличение потребления воды, повышение экскреции мочи, снижение способности почек концентрировать мочу, опухоли почек и других тканей [159]. Через 13 месяцев после однократного внутривенного введения 0,37 кБк/г ^{210}Po у всех выживших крыс развиваются катаракты. Полоний в заметных количествах накапливается в оболочках глаза, содержащих пигмент.

У мышей и крыс обнаружены злокачественные лимфомы, рак легких и новообразования молочных и половых желез; отмечено увеличение новообразований почек, ретикулярной и другой соединительной ткани, эндотелия, мозгового вещества надпочечников и, в меньшей степени, слизистой желудка, клеток печени, межуточных клеток семенников и кожи. Оптимальный выход опухолей наблюдается при внутривенном введении ^{210}Po в количестве 0,185 - 0,37 и 0,037 кБк/г.

При внутрибрюшинном введении ^{210}Po у крыс возникают опухоли почек, толстого кишечника, семенников, предстательной железы, матки, надпочечников и подкожной клетчатки. Наибольшая частота опухолей почек (31,5 %) обнаружена у самцов и самок крыс при введении 0,111 кБк/г ^{210}Po. Опухоли толстого кишечника возникают при введении 0,037 - 0,873 кБк. Опухоли семенников (3,7-10 %) отмечены у крыс, получавших 0,037 - 0,207 кБк/г ^{210}Po. Новообразования желез внутренней секреции доминировали у животных, получавших меньшие количества ^{210}Po. При пероральном введении 9,25; 3,7; 0,37 - 1,85 кБк/г ^{210}Po опухоли молочных желез у 50 % крыс обнаружены через 9; 16,3 и 19 мес. соответственно, в контрольной группе - через 20,5 мес. [153]. У 33 % собак (у 4 из 12) после подкожной инъекции 92,5 кБк/кг ^{210}Po (доза в кишечнике ~ 2,94 Гр) обнаружены полипы тонкого кишечника, отсутствовавшие у 10 контрольных собак.

При гистологическом исследовании органов двух собак через 9 лет после перорального введения ^{210}Po в количестве 1,55 кБк/кг обнаружено глубокое поражение стромы и паренхимы печени с узелковым размножением ее клеток (гиперплазия в виде опухолеподобных новообразований). У 14 из 20 собак, проживших 6 лет после затравки, - развитие гепатом и холангиоклеточного рака. Через 6 - 12 лет после подкожного введения 92,2 кБк/кг ^{210}Po и последующего лечения оксатиолом в 70 % случаев наблюдали эти же опухоли [82]. Опухоли печени возникают при кумулятивных дозах 1 Гр. В 9 из 16 случаев они были представлены доброкачественными гепатомами, в 7 случаях - холангио-клеточным раком.

У крыс частота нефросклерозов варьирует в зависимости от количества ^{210}Po, достигая максимума при 0,185 кБк/г (у самцов 81 %, у самок 100 %). Порог для нефросклерозов, индуцируемых ^{210}Po, находится в пределах доз 1 - 3 Гр (0,037 - 0,074 кБк/г), накапливаемых почкой к 150 - 300 сут. При инкорпорации ^{210}Po (в количестве 0,185 кБк/г и выше) склеротические изменения в почке возникают к концу второго месяца. В развитии почечных изменений при инкорпорации ^{210}Po преобладают ренальные механизмы нарушений [160]. Опухоли почек исходят чаще всего из соединительнотканных клеток капсулы и стромы почек, в редких случаях встречаются раки почек из клеток эпителия извитых канальцев, в отдельных случаях возникали цистаденомы почек. При подкожной инъекции 185 кБк/кг ^{210}Po опухоли почек развиваются у 30 % крыс через 282 - 449 суток, при введении 92,5 кБк/кг ^{210}Po - у 86 % через 569 - 590 суток [159].

При внутрибрюшинном введении ^{210}Po (103 кБк/кг) наибольшая частота опухолей почек (31,5 %) наблюдается при абсорбированной дозе 3,1 Гр. Риск развития опухолей почек у крыс составил 10^{-3} сГр$^{-1}$. После инъекции 37 кБк/кг ^{210}Po опухоли почек не обнаружены [153]. Частота опухолей почек у самцов (6,3 %) и самок крыс (8,5%) при введении 12,9 - 874 кБк/кг ^{210}Po практически одинакова. У собак опухоли почек развивались реже, чем у крыс. При подкожном введении собакам 74 кБк/кг ^{210}Po опухоли почек развиваются у 20 % животных со средним латентным периодом 9,9 ± 0,1 лет и кумулятивной дозе около 5,3 Гр. Опухоли исходят из эпителия канальцев мозгового слоя

почек. У 2 из 20 собак обнаружен рак мочевого пузыря. Риск развития рака почек у собак составляет $380 \cdot 10^{-6}$ сГр$^{-1}$.

Одной из неопухолевых форм отдаленной лучевой патологии является синдром альдостеронизма. У крыс и собак - носителей малых количеств ^{210}Po в 40 – 100 % случаев, в зависимости от дозы, в отдаленные сроки развиваются гиперплазия и опухоли клубочкового и столбчатого слоев коры надпочечников. Опухоли коры надпочечников, особенно ее клубочкового слоя, обладают гормональной активностью, энергично секретируя альдостерон. Последний, накапливаясь в сосудистых стенках, особенно в сосудах почек, значительно увеличивает их чувствительность к адреналину и катехоламинам, вызывает склеротические изменения сосудов с развитием своеобразного сосудистого нефросклероза [161].

Поступление ^{210}Po через дыхательные пути обуславливает возникновение опухолей легких. Основной тип опухолей - плоскоклеточный рак (50 % случаев). Другие типы опухолей у крыс: железистые раки (карциномы), соединительнотканные новообразования и аденомы.

Нормирование

^{210}Po относится к группе радиационной опасности Б. Наиболее значимые нормотивные показатели приведены в НРБ-99/2009 (таблицы 1.4.6, 1.4.7, 1.4.8) [29].

Таблица 1.4.6 – Значения дозовых коэффициентов, предела годового поступления полония с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала

Радио-нуклид	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon_{перс}^{возд}$, Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП_{перс}$, Бк в год	Допустимая среднегодовая объемная активность $ДОА_{перс}$, Бк/м^3
Po-203	0,612 ч	Б	2,5 -11	8,0 +08	3,2 +05
		П	3,6 -11	5,6 +08	2,2 +05
Po-205	1,8 ч	Б	3,5 -11	5,7 +08	2,3 +05
		П	6,4 -11	3,1 +08	1,3 +05
Po-207	5,83 ч	Б	6,3 -11	3,2 +08	1,3 +05
		П	8,4 -11	2,4 +08	9,5 +05
Po-210	138 сут	Б	6,0 -07	3,3 +04	1,3 +01
		П	3,0 -06	6,7 +03	2,7

Примечание. П – оксиды, гидроксиды, нитраты; Б – иные соединения

Таблица 1.4.7 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления полония с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения [29]

Радио-нуклид РН	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент, $\varepsilon^{\text{возд.}}_{\text{нас.}}$, Зв /Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП^{\text{возд.}}_{\text{нас.}}$, Бк/год	Допустимая средне-годовая объемная активность, $ДОА_{\text{нас}}$ Бк/м^3	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент, $\varepsilon^{\text{пища}}_{\text{нас}}$, Зв /Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП^{\text{пища}}_{\text{нас}}$, Бк/год
Po-210	#5	4,0 -6	2,5 +2	3,4 -2	#2	8,8 -6	1,1 +2

#2 – дети в возрасте 1 – 2 лет ; #5 – дети в возрасте 12-17 лет

Таблица 1.4.8 – Минимально значимые удельная активность полония (МЗУА) и активность в помещении или на рабочем месте (МЗА) [29]

Радионуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
^{203}Po	10	10^6
^{205}Po	10	10^6
^{207}Po	10	10^6
^{210}Po	10	10^4

При поступлении ^{210}Po в организм взрослых людей с водой значение дозового коэффициента $\varepsilon = 1{,}2 \cdot 10^{-3}$ мЗв/Бк и уровень вмешательства УВ по его содержанию в питьевой воде – 0,11 Бк/кг.

Глава 2. Биологическое действие радионуклидов с органным типом распределения в организме

В этой главе монографии обобщены данные по токсикологии наиболее важных в практическом отношении и опасных для здоровья радионуклидов (^{90}Sr, ^{106}Ru, ^{238}U, $^{226\text{-}228}$Ra, ^{131}I), дано описание кинетики обмена и особенностей биологического действия каждого из указанных радионуклидов с учетом достижений учёных ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в этой области.

Один из подразделов посвящен особенностям биологического действия типичного представителя радионуклидов со скелетным типом распределения в организме животных и человека – стронция 89, 90.

Первые работы в лаборатории профессора Э.Б. Курляндской (Институт гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР), опубликованные в 60-х годах в сборнике «Материалы по токсикологии радиоактивных веществ», касались изучения особенностей биологического действия ^{90}Sr, кинетики обмена в организме экспериментальных животных в остром и хроническом эксперименте. Вопросам отдаленной патологии, патогенеза развития лейкозов и остеосарком было уделено большое внимание в работах В.Н. Стрельцовой; изучению дозовой зависимости частоты развития остеосарком, роли временного фактора, пола и мощности дозы при воздействии ^{90}Sr - в работах В.Л. Шведова. Итоги этих исследований по биологическому действию ^{90}Sr опубликованы в нескольких сборниках научных трудов. Наиболее ранний из них «Влияние радиоактивного стронция на животный организм» под редакцией профессора Н.А. Краевского (1961 г.), где обобщены работы по влиянию стронция-90 на разные системы организма. Описана патологоанатомическая картина поражения (Н.А. Краевский с соав.), состояние желудочно-кишечного тракта (Г.А. Лебедева, Б.И. Лебедев), состояние соединительной ткани (В.В. Шиходыров), морфологические изменения в структурах глаза (К.В. Волкова), опухолевое действие радиоактивного стронция (В.Н. Стрельцова, Н.Н. Литвинов), изменение кроветворения (И.К. Петрович), патофизиологические изменения (Е.Н. Климова, В.С. Кушнева и др.), влияние на плод и потомство (Л.Н. Бурыкина и др.).

Более поздним обобщением по особенностям биологического действия стронция-90 на организм животных и человека по материалам многолетних исследований ученых Филиала №4 Института биофизики (1993 г. – Уральский научно практический центр радиационной медицины) явилась монография «Радиобиология стронция-90» В.Л. Шведова и А.В. Аклеева (2001 г.), где впервые обобщены результаты 35 летних экспериментальных исследований хронического действия ^{90}Sr в различном диапазоне доз и сопоставлены с результатами клинических наблюдений за состоянием здоровья жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся воздействию ^{90}Sr и внешнего облучения.

В «Материалах по токсикологии радиоактивных веществ» (под. ред. Курляндской) упомянутых выше, опубликованы, наряду со статьями по ^{90}Sr, первые результаты экспериментов на животных с ^{106}Ru.

Биологическое действие ^{106}Ru изучено на разных видах животных, при разных путях поступления. Наиболее полно особенности кинетики ^{106}Ru описаны в монографии Л.А. Булдакова и Ю.И. Москалева «Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней цезия-137, стронция-90 и рутения-106» (1968 г.). Показано, что рутений довольно равномерно распределяющейся по органам и тканям нуклид. Однако концентрация в почках, независимо от пути поступления (крысы), всегда выше, чем в других органах – скелете, печени, мышцах. Особенность его действия на организм – это высокая концентрация в соединительно-тканных элементах: стенках кровеносных сосудов, фасциях и других тканях. В Институте биофизики МЗ РФ (в настоящее время – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) в рамках диссертационного экспериментального исследования (С.Л. Арсенин, 1992 г.) показана важная роль факторов, которые в значительной мере модифицируют кинетику обмена ^{106}Ru. Это в первую очередь возраст, форма поступившего в организм соединения, состояние здоровья (наличие гипофункции щитовидной железы, сахарного диабета, жировой дистрофии печени, эмфиземы лёгких).

Данные, полученные по коэффициентам резорбции из желудочно-кишечного тракта, периодам полувыведения ^{106}Ru, показали какое значение имеют факторы, модифицирующие кинетику обмена этого нуклида для решения вопросов гигиенического нормирования в случае его поступления в организм человека.

Целый научный пласт разработан учеными по биологическому действию радиоактивных изотопов йода. Радиоактивные изотопы йода являются наиболее опасными продуктами деления урана и плутония. При попадании в окружающую среду они способны почти без дискриминации мигрировать по биологической цепи и представляют реальную радиационную опасность для человека из-за способности концентрироваться в щитовидной железе. Накопленный опыт работы предприятий ядерного энергетического комплекса показывает, что в условиях нормальной эксплуатации полностью обеспечена радиационная безопасность персонала. Иная картина создается при радиационных авариях, в случае выброса значительных количеств радиоактивных продуктов.

В результате происшедшей 26 апреля 1986 года аварии на ЧАЭС облучение щитовидной железы радиоактивными изотопами йода явилось основным источником радиационной опасности для населения, прежде всего детей, в первые несколько недель. При этом наиболее высокие дозы облучения щитовидной железы были зарегистрированы среди населения Белоруссии, Украины и России.

Изучение биологического действия радиоактивного йода на организм человека началось интенсивно с 50-х годов прошлого века. Исследования базировались на экспериментальных данных, полученных на животных, с последующей экспраполяцией их

на человека, а так же на данных о людях, принимавших радиоактивный йод на основе медицинских показаний.

Важность проблем, связанных с обеспечением радиационной безопасности населения (прежде всего детей) от воздействия радиоактивного йода, была подтверждена в результате тщательного изучения характера и последствий воздействия на население радиоактивных выпадений, обусловленных испытаниями ядерного оружия на военных полигонах (Семипалатинский, Невадский и др.), переработкой облученного ядерного топлива на радиохимических производствах США и СССР в конце 1940-х – в начале 1950-х годов, аварийными выбросами ядерных реакторов.

В область изучения особенностей биологического действия радиоактивных изотопов йода большой вклад внесли ученые ФМБЦ им. А.И. Бурназяна: Л.А. Ильин, Ю.И. Москалев, Л.А. Булдаков, К.И. Гордеев, У.Я. Маргулис, В.И. Осанов, А.И. Лягинская, И.Я. Василенко, В.Н. Стрельцова, Ю.Н. Павленко-Михайлов, З.С. Арефьева, В.И. Бадьин, Ю.И. Гаврилин, В.П. Хрущ, С.Н. Шинкарев, В.С. Калистратова, Г.С. Тищенко и многие другие ученые Института. Основополагающими являлись научные разработки по кинетике обмена и биологическому действию ^{131}I, ^{129}I, ^{125}I, отдаленным последствиям, влиянию на плод и потомство, влиянию модифицирующих биологическое действие и кинетику обмена факторов (возраст, курение, этанол, температура окружающей среды, диета и др.), а так же разработки по дозиметрии, профилактике и терапии при поступлении радиоактивных изотопов йода в организм.

Представленные в разделе 2 научные данные по токсикологии урана, радия и продуктов ядерного деления имеют большое фундаментальное и практическое значение. Исследования по изучению этих нуклидов позволило обобщить полученные данные в ряде монографий, материалы которых способствовали решению радиационно-гигиенических проблем для разных соединений изотопов и разных путей их поступления. В 1972 году вышла монография В.Н. Гуськовой «Уран. Радиационно-гигиеническая характеристика» (Институт Радиационной гигиены, Ленинград), в 1974 году монография Ю.В. Новикова «Гигиенические вопросы изучения содержания урана во внешней среде и его влияния на организм» (Московский научно-исследовательский Институт гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана), а в 1976 году – монография Г.П. Галибина и Ю.В. Новикова «Токсикология промышленных соединений урана» под редакцией Ю.И. Москалева.

В отечественной литературе одно из первых обобщений по вопросам гигиены труда при работе с природным и обогащенным ураном, с анализом особенностей биологического действия урана при работе с урановыми рудами, солями урана, металлическим и обогащенным ураном сделано сотрудниками института биофизики МЗ СССР О.С. Андреевой, В.И. Бадьиным, А.Н. Корниловой в книге «Природный и обогащенный уран» (1979 г.). Последующие обобщения материалов по токсикологии урана, а также радия, продуктов ядерного деления, сделаны в справочнике, подготовленном сотрудниками

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна «Вредные вещества в окружающей среде» под общей редакцией В.А. Филова (2006 г.). Основополагающей явилась монография И.Я. Василенко «Токсикология продуктов ядерного деления» (1999 г.), а так же «Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения» под редакцией И.Я. Василенко и Л.А. Булдакова (2004 г.), главы руководства «Радиационная медицина» (т. 2) под редакцией Л.А. Ильина (2001 г.) – «Лучевая болезнь человека от поступления в организм радионуклидов» (А.К. Гуськова) и «Клиническая токсикология химических соединений урана» (Г.Н. Гастева, В.И. Бадьин, А.А. Молоканов, В.В. Мордашева). Необходимо отметить исследования Г.И. Гнеушевой, опубликованные в 2007 г. по эпидемиологии бронхолегочной заболеваемости и оценки риска рака легкого у рабочих урановых шахт.

Только из перечисленных выше названий монографий и книг виден разносторонний подход к решению проблемы биологической эффективности наиболее важных в практическом отношении радионуклидов. Научный интерес к вопросам биологического действия радионуклидов, к оценке риска воздействия их на всех уровнях организма, модификации радиационных эффектов факторами окружающей и внутренней среды не ослабевает. Об этом свидетельствуют публикации последних лет как отечественных, так и зарубежных авторов.

2.1 Стронций – 89, 90

Характеристика изотопов

Природный стронций состоит из смеси стабильных изотопов: ^{84}Sr (0,56%), ^{86}Sr (9,86%), ^{87}Sr (7,02%), ^{88}Sr (82,56%). Известны радиоактивные изотопы с массовыми числами 77-83, 85, 89-99. Наибольший токсикологический интерес представляют ^{89}Sr, ^{90}Sr.

^{89}Sr - β-излучатель. Период полураспада 55,5 сут, энергия β-частиц - 1,5 МэВ. ^{89}Sr получают при облучении нейтронами стабильного стронция по реакции ^{88}Sr (n, γ) Sr^{89} или при облучении дейтронами стабильного стронция на циклотроне по реакции ^{88}Sr (d, p) Sr^{89}.

^{90}Sr образуется в результате расщепления ядра урана, период его полураспада составляет около 29 лет. ^{90}Sr – чистый β-излучатель с энергией частиц 0,6 Мэв. В нормальных условиях ^{90}Sr обычно находится в радиоактивном равновесии со своим дочерним изотопом ^{90}Y, период полураспада которого составляет 64,2 часа; энергия β-частиц – 2,18 Мэв. В результате проведения крупных ядерных испытаний выход ^{90}Sr составляет 3,5%. В связи с длительным периодом полураспада ^{90}Sr, его относительное содержание в смеси продуктов деления урана постепенно увеличивается. Через 3 месяца на долю ^{90}Sr приходится 13% суммарной активности, а через 15-20 лет его количество достигает 25%.

До настоящего времени стронций является одним из основных потенциально опасных радионуклидов вследствие сохраняющейся возможности аварийного загрязнения ограниченных территорий радиоактивными отходами [1, 50].

Пути поступления и особенности поведения в организме

Из стратосферы, в которой радионуклид находится в верхних слоях, ^{90}Sr выпадает на почву и, как аналог кальция, активно участвует в обмене веществ у растений. ^{90}Sr легко включается в биологический круговорот, мигрирует по биологическим цепочкам, с продуктами питания и водой поступает в организм человека [51]. У обследованных жителей «Атомных городов» Снежинска и Озерска отмечается повышенное содержание ^{90}Sr, которое сохраняется в течение всего периода наблюдения с 1963 по 1988 год. Это еще раз подтверждает, что поступление радионуклида в организм обусловлено миграцией его из почвы в растения, а из растений в организм с пищей [162].

Радиоактивный стронций может поступать в организм через органы дыхания, пищеварения и кожу. Основным источником поступления нуклида человеку является пища растительного происхождения и молоко. Уровни всасывания стронция из ЖКТ колеблются от 5 до 100%. Всасывание радиостронция происходит в тощей и верхнем отделе подвздошной кишок. Прочных связей с белками крови и тканей стронций не образует. Этими свойствами изотопа объясняется относительно быстрое исчезновение его из крови и мягких тканей за счет кумуляции в костных структурах и выведения из организма.

Важное значение при резорбции стронция из ЖКТ имеют физико-химические свойства радионуклида, диета, физиологические факторы (возраст, лактация и беременность, состояние минерального обмена, нервной и эндокринной систем и др.).

Повышение содержания кальция и фосфора в диете, введение высоких доз тироксина вызывает уменьшение всасывания радионуклида. Лактоза, лизин и аргинин удваивают величину всасывания стронция из ЖКТ. Витамин D увеличивает всасывание ^{90}Sr с 55 до 70% у молодых крыс, больных рахитом; повторное введение экстракта паращитовидных желез также усиливает всасывание ^{90}Sr из ЖКТ. Коэффициент резорбции ^{90}Sr из ЖКТ повышен у беременных и лактирующих крыс. В период лактации всасывание стронция увеличивается в 2 раза.

Величина всасывания радионуклида из ЖКТ уменьшается с увеличением возраста, при этом отмечено, что у старых животных ^{90}Sr откладывается в мягких тканях в несколько большем количестве, чем у молодых. При увеличении возраста крыс от полутора до семи месяцев количество отложенного в скелете ^{90}Sr уменьшается с 40,8 до 14,7%. В скелете собак, в зависимости от возраста, депонируется от 19,7 до 71,5 % ^{90}Sr [38, 163].

На количество отложения ^{90}Sr в скелете влияет путь поступления его в организм: при интратрахеальном поступлении депонируется 76%, при внутрижелудочном – от 20 до 60%, при внутрибрюшинном – 81,2%, при накожном – 7% .

При внутрибрюшинном введении в ранние сроки определяется значительное количество ^{90}Sr в мягких тканях. У собак через 6 часов после внутрибрюшинного введения ^{90}Sr его содержание составляет: в крови 23,6%; в печени 4,7%; в мышцах 4,2%; в легких 3,4%; в скелете 35,8% введенного количества; у крыс – в мышцах 3,5%; в печени 0,17%; в почках 0,11%; в скелете 52,5% введенного количества. Через 16 суток в мягких тканых обнаруживаются лишь следы радионуклида.

Через сутки после перорального введения концентрация ^{90}Sr (на 1 г сырой массы) в костях крысы в 40-60 раз выше, чем в почках, селезенке и мышцах. В более поздние сроки различия в уровнях концентрации становятся ещё значительнее. Так, через 4 суток после введения радионуклида, его концентрация в скелете в 120-330 раз выше, чем в семенниках, почках, селезенке и мышцах; через 16 суток – в скелете 0,116% введенного количества, в мышцах - 0,004% ; через 256 суток – в скелете 0,07% введенного количества [1].

После ингаляции в легких задерживается примерно 10% стронция. Радиоактивный стронций полностью всасывается из легких в течение первых суток. Выводится из легких 97,8% радионуклида с $T_б$ равным 12,8 мин; 2,1% – 10 ч; 0,1% – 10 сут. Через сутки после ингаляции в легких содержится всего 0,045% ^{90}Sr, в скелете – 31,6%. Высокий процент в скелете – результат не столько всасывания радионуклида из легких, сколько следствие резорбции из ЖКТ (до 32,1%) [55].

При внутривенном введении через 100 суток в организме крыс, обезьян и кошек задерживается 47 %, мышей - 33%, кроликов - 7,5%, собак – 46%, человека – 20% введенного количества ^{90}Sr.

Независимо от пути и ритма поступления в организм растворимые соединения радиоактивного стронция избирательно накапливаются в скелете. Это приводит к облучению костной ткани и костного мозга, вследствие воздействия β-излучения ^{90}Sr и его дочернего продукта ^{90}Y.

В различных частях одной и той же кости и в разных костях скелета распределение изотопа неравномерное. У крыс начальное содержание стронция в эпифизе и метафизе в 2,5 раза выше, чем в диафизе. У собак максимальная концентрация обнаружена в метафизе бедра, эпифизе и ребрах, минимальная – в костях черепа и зубах. Это свидетельствует о том, что ^{90}Sr откладывается в частях костей, обладающих наибольшей зоной роста. В минеральной части кости отмечено сравнительно равномерное распределение ^{90}Sr. Радионуклид концентрируется под эпифизарным хрящем, эндостом в метофизарной области и периостом в середине стволовой части кости, т.е. в частях, где происходит усиленное образование кости. При повторном или длительном поступлении нуклида в организм распределение такое же, как при однократном поступлении. Концентрация ^{90}Sr в костях остается выше, чем в других органах, и после прекращения поступления радионуклида [55].

Ю.В. Абрамов и М.М. Галутвина [164] рассчитали дозу на поверхности кости при однократном и хроническом введении радионуклидов в количестве 37 кБк/сут. При однократном введении ^{90}Sr через 10, 50, 100, 1000, 10000 суток на поверхности кости доза составляла 0,3; 1,2; 2,2; 13,0; 41,0 мЗв соответственно. При хроническом введении через 10, 50, 100, 1000 суток доза на поверхности кости составила 1,8; 33,0; 110,0; 7000,0 мЗв соответственно.

Разработана возрастная модель отложения щелочноземельных элементов в кости человека во всем возрастном диапазоне, начиная с рождения [165]. Показано, что ожидаемые эквивалентные дозы для костного мозга при поступлении ^{90}Sr в первые месяцы жизни на порядок выше, чем при поступлении в организм взрослого человека.

В костной ткани у мужчин ^{90}Sr и кальций накапливаются больше, чем у женщин. У взрослого населения, получавшего питьевую воду с повышенным содержанием кальция, накопление ^{90}Sr оказалось достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы (в среднем на 17 %) [166].

Что касается вида животных, то наибольшее содержание ^{90}Sr в скелете определено у собак, кошек и ужей через 4 суток (75, 60 и 70 % соответственно), у крыс через двое суток (82 %), у лягушек через 8 суток (70 %), у морских свинок через 6 часов (47 %) с момента поступления ^{90}Sr в организм. В скелете самцов отложение радионуклида выше, чем в скелете самок. Эти различия отсутствуют у старых животных. Стерилизация самок способствовала увеличению содержания ^{90}Sr в скелете, оно становилось таким же, как у самцов [1].

После однократного внутрижелудочного введения ^{90}Sr самкам крыс на первые сутки содержание нуклида в яичниках составило 0,007–0,008 %, на 16 сутки - 0,0003 % от введенного количества. После однократного внутрибрюшинного введения самцам крыс ^{90}Sr в количестве 11,8 кБк/г через сутки в скелете формировалась доза равная 2,9 Гр, в семенниках - 0,03 Гр; через 180 сут - в скелете - 15,8 Гр, в семенниках - 0,12 Гр, т.е. со временем доза в семенниках увеличивается.

При внутримышечном или пероральном введении изотопа в разные сроки беременности большее его количество (до 50-70 %) откладывается в плодах в последние дни беременности. При введении стронция в разные сроки лактации большее его количество передавалось детенышам с молоком на 7 сутки (до 45 %). Отмечено значительное снижение содержания радиоактивного стронция в скелете лактирующих крыс (в 1,5 – 2,5 раза). ^{90}Sr , который отложился в костях до начала лактации, выводится с молоком крайне слабо. При хроническом ежедневном поступлении ^{90}Sr в организм самки в период беременности и лактации определяющей в переходе изотопа к плоду является активность скелета матери [163].

У животных и человека после однократного перорального поступления радионуклида во время лактации с молоком выделяется от 0,04 до 4 % введенного количества на 1 л молока, при хроническом поступлении ^{90}Sr в организм – от 0,05 до 6,3 % на 1 л молока по отношению к ежедневно вводимому количеству [55].

Выведение стронция из организма происходит с калом и мочой. При пероральном поступлении больше выделяется с калом. Так, за 8 сут. суммарное выделение ^{89}Sr составляет 77,9%, из них 5% - с мочой. Установлено несколько периодов полувыведения ^{90}Sr из организма. Короткий период полувыведения (2,5-8,5 сут.) характеризует выведение стронция из мягких тканей, длинный период (90-154 сут.) – преимущественно из костей.

Ю.И.Москалев , в опытах на крысах показал, что 63% радиостронция из скелета крыс выводится с биологическим периодом полувыведения, равным 65 дням, и 37% - 680 дням [167].

После внутривенного введения ^{85}Sr мужчинам-добровольцам 70 % введенного количества экскретируется через 30 суток, 15 % - за 50 сут , 15 % - очень медленно. При длительном пероральном или парентеральном введении в организм ^{90}Sr период полувыведения из скелета значительно увеличивается, а начальный короткий период полувыведения или отсутствует, или очень мал.

Биологическое действие

Биологическое действие радиоактивного стронция связано с характером распределения его в организме. Поглощенные дозы при поступлении в организм равных количеств ^{89}Sr и ^{90}Sr различны. Они значительно выше при поступлении ^{90}Sr, что связано с большим периодом полураспада этого изотопа и высокой энергией β-излучения дочернего нуклида ^{90}Y (таблица 2.1.1). При поступлении ^{89}Sr доза формируется в течение сравнительно короткого времени, а при поступлении ^{90}Sr - в течение многих лет [54]. Основную опасность радиоактивного стронция связывают с длительным облучением костного мозга и костной ткани, что может привести к развитию апластической анемии, лейкозу и развитию злокачественных опухолей костей.

При поступлении в организм остроэффективных количеств ^{90}Sr развивается типичная картина острой лучевой болезни с характерными гематологическими нарушениями. При пероральном поступлении ^{90}Sr $ЛД_{100/30-45}$ для крыс создается при 370 кБк/г, для обезьян $ЛД_{100/15}$ – при 74 кБк/г; при внутривенном введении для крыс $ЛД_{100/30}$ – при 18,5 кБк/г; для собак – при 11,1 кБк/г; при подкожном введении для собак $ЛД_{100/30}$ – при 18,5-37,0 кБк/г.

При острых поражениях стронцием возникают выраженные изменения со стороны периферической крови: лейкопения, лимфопения, нейтропения, ретикулопения. Анемия достигает максимума через 2-3 недели. Наблюдается сильная полихромазия, пойкилоцитоз, резкий анизоцитоз, ускорение реакции оседания эритроцитов, замедление свертываемости крови, увеличение объема плазмы.

Морфологические исследования крыс, павших в острой фазе заболевания при поражении радиоактивным стронцием, обнаружили обильные кровоизлияния в конъюнктиву век, подкожную клетчатку, лимфатические узлы, слизистую кишечника и желудка, легкие. Выявлена деструкция костного мозга (исчезновение кроветворных клеток, кровоизлияния в строму, отек, набухание и т.д.), некробиоз лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов, жировая дегенерация и некрозы центральных частей почечных долек, терминальная септицемия, воспалительные очаги в легких, кишечнике, коже и подкожной клетчатке. При равных дозах у собак изменения глубже и более выражены, чем у крыс. У человека развитие острых поражений легкой, средней и тяжелой степени можно ожидать при разовом поступлении 74-185 МБк [49].

Подострая фаза болезни, развивающаяся у крыс, характеризуется постепенным нарастанием симптомов старения и истощения, прогрессирующей атрофией паренхиматозных органов и кожи с ее придатками, лейкопенией, анемией, атрофией костного мозга, гиперплазией селезенки за счет эктопического кроветворения. Часто присоединяется вторичная инфекция, поражающая легкие и пищеварительную систему, вызывающая дегенеративно-некротические изменения паренхиматозных органов и, в первую очередь, печени и почек [1, 50].

При однократном внутрибрюшинном введении радионуклида (18 кБк/г) самкам и самцам за 10 дней до первого спаривания отмечены нарушения процесса имплантации и развития плацент, аномалии развития в период органогенеза у новорожденных. Из общих аномалий в первые дни постнатального развития наблюдаются асфиксическое состояние, дистрофия, отеки и патологические явления в сосудистой системе. Самый частый тип аномалий – подкожная гематома (до 40,6 % в третьем спаривании). Из локальных аномалий часто встречались аномалии сердца и костей. Наиболее глубокие изменения, наблюдающиеся в процессе онтогенеза крыс, отмечены у потомства крыс от третьего спаривания, т.е. в отдаленные сроки после поступления ^{90}Sr в организм родителей [1].

Хронически эффективные дозы, не вызывающие значительного сокращения продолжительности жизни, оказывают существенное влияние на функции печени и почек, нейроэндокринную систему и иммунную реактивность, сперматогенез и овогенез.

Начальные изменения костных структур выявлены у животных, получавших ежедневно по 1,85 кБк ^{90}Sr. Через 18 месяцев от начала опыта в метафизарной пластинке отмечались следы очаговой пролифирации хрящевой ткани. Хрящевые клетки отличались от контрольных по форме, размерам и структуре. Изменения в эпифизах со временем нарастали, и через 2 года от начала опыта они были более выраженными (пластинка увеличивалась в размерах, контуры её становились неровными).

Таблица 2.1.1 – Количество ^{89}Sr и ^{90}Sr, вызывающее гибель животных в разные сроки после введения [1].

Вид животных	Путь введения	Введенное количество кБк/г	Срок гибели, сут	Вид животных	Путь введения	Введенное количество кБк/г	Срок гибели, сут
^{89}Sr				^{90}Sr			
Мышь	Внутривенно	185,5	30	Крыса	Внутривенно	111,0	6-10
Крыса	Внутривенно	185,0	30			18,5	30
		62,9	120			11,1	90-120
		25,9	360			7,4	360
	Внутрибрюшинно	370,0	10		Внутрибрюшинно	111,0	0-15
		185,0	30			14,8	30
		99,9	130			7,4	50
		37,0	230		Подкожно	7,4	60
Кролик	Внутрибрюшинно	111,0	30	Кролик	Внутрибрюшинно	18,5	30
Коза	Внутривенно	29,6	30		Перорально	185,0	30
				Собака	Внутривенно	7,4	30
				Обезьяна	Внутривенно	29,6	10
						11,1	30

Ярко выраженной патологией костных структур отличались крысы, которые ежедневно получали по 18,5 кБк и, особенно, по 185 кБк ^{90}Sr в сутки. У этих животных, наряду с дистрофическими изменениями в хрящевой и костной ткани, были резко выражены циркуляторные расстройства: костный мозг подвергался опустошению, обнажалась его ретикулярная строма [163].

При хроническом введении ^{90}Sr в опытах на собаках, крысах и мышах установлена определенная периодичность изменений количества лейкоцитов в периферической крови животных. Для начального периода стронциевой интоксикации характерно некоторое повышение количества лейкоцитов, которое в последующем (второй период) сменялась

угнетением лейкопоэза. У крыс, получавших ^{90}Sr ежедневно по 18,5 кБк/сут, через 1 месяц от начала опыта наблюдали лейкоцитоз, когда число лейкоцитов на 25 % превышало контрольное значение, а через 6 месяцев оно было на 24 % ниже исходных величин. У крыс, получавших радиостронций выше указанной дозы, число лейкоцитов начинало снижаться в первые сутки опыта. Максимальных значений лейкопения достигала через 2 месяца от начала поступления ^{90}Sr. Для начального периода воздействия ^{90}Sr характерно увеличение числа лимфоцитов с последующим снижением их ниже контрольных значений и восстановлением до исходных величин (1,85 и 18,5 кБк/сут). У животных, получавших ^{90}Sr по 37, 74, 148 и 185 кБк/сут, с увеличением времени поступления изотопа наблюдалось прогрессирующее снижение численности этих клеток. О нарушении процессов лимфопоэза при введении ^{90}Sr свидетельствовало изменение структуры этих клеток [168-170]. Большинство исследователей отмечали, что при стронциевой интоксикации в первую очередь изменяется количественный состав форменных элементов белой крови и лишь при введении высоких концентраций стронция наблюдается снижение числа эритроцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов.

По результатам экспериментальных исследований, пороговое значение дозы, обусловленной поступлением ^{90}Sr в организм и приводящей к лейкопении, оценивается как 4 мГр/сут, а нейропении – 8 мГр/сут, что хорошо согласуется с клиническими данными. Эритропоэз является более радиорезистентным. Порог мощности дозы, приводящий к угнетению эритроидного ростка, составляет 25 мГр/сут.

Экспериментальные исследования также показали, что антимикробный иммунитет у крыс при хроническом воздействии ^{90}Sr существенно изменялся, повышалось количество микроорганизмов, обитающих на кожных покровах животных. Высокие дозы воздействия сопровождались изменением видового состава микробов. Пороговое значение мощностей доз для развития эффектов со стороны иммунитета у экспериментальных животных были близки к полученным при наблюдении за облученным населением. При мощности дозы облучения красного костного мозга, превышающей 2,5 мГр/сут, отмечалось угнетение фагоцитоза нейтрофилов крови (поглощенная доза 70сГр). При этом снижалось как число лейкоцитов, участвующих в фагоцитозе, так и их поглотительная способность [163].

При хроническом введении собакам с пищей различных доз ^{90}Sr (7,4-0,074 кБк/сут) выявлено пофазное изменение функционального состояния половых желез и надпочечников. В начальный период воздействия ^{90}Sr (поглощенная доза в скелете 0,05-0,15 Гр) обнаружено увеличение функциональной активности эндокринных желез. Повышение тканевой дозы в скелете до 0,5 - 1 Гр приводит к угнетению сперматогенеза и изменению фракционного состава половых гормонов у самок. Понижение кортикоидной функции надпочечников отмечено при более высоких поглощенных дозах в скелете собак (1,5-2,5 Гр). Через 2,5-3 года у собак наблюдается угнетение биологической активности андрогенов.

У собак, получавших с пищей в течение 3-3,5 лет ежедневно 7,4 и 0,74 кБк/кг ^{90}Sr, выявлены нарушения в углеводном обмене, повышение холинэстеразной активности сыворотки крови, изменения секреторной и экскреторной функций печени и почек. После введения меньшего количества радионуклида (0,074 кБк/кг) существенных функциональных изменений в организме собак не выявлено. Гибель собак подопытной группы за 9-13 лет наблюдения составила 80 %, контрольной - 11,1 %. Длительное введение собакам радионуклида с пищей (0,74 и 0,074 кБк/кг) приводит при накоплении средней поглощенной дозы в скелете до 3,6 –9 Гр к учащению (в 3- 5 раз по сравнению с контролем) развития у них доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканей.

Хроническое введение собакам ^{90}Sr (по 0,74 кБк/кг в сутки в течение 3 лет), создающее мощность тканевой дозы в скелете до 1,5 Гр/год, может вызвать развитие лейкозов и остеосарком. При хроническом введении в 10 раз меньших доз (поглощенная доза в скелете до 0,5 Гр в год) отмечено нарушение развития и понижение жизнеспособности их потомства [171].

Систематическое поступление в организм небольшого количества ^{90}Sr оказывает существенное влияние на потомство мышей. Темпы размножения мышей от первых до шестых родов снижаются прямо пропорционально ежедневно вводимому количеству радионуклида. Поступление ^{90}Sr в дозах 1,11-11,1 кБк/мышь приводит к снижению жизнеспособности подсосного молодняка и уменьшению численности пометов, а также нарушает нормальное соотношение полов. Продолжительность жизни животных при хроническом поступлении начинает снижаться при поглощенных дозах выше 40 Гр [172, 173].

При однократном внутрибрюшинном введении радиостронция по 37, 74, 185, 370 и 740 кБк на крысу СПЖ оставалось на уровне контрольных животных. Сокращение продолжительности жизни наблюдали лишь у животных, которым вводили ^{90}Sr по 1850 и 3700 кБк на животное. При ежедневном поступлении в организм крыс по 18,5 кБк/сут ^{90}Sr и выше СПЖ существенно сокращалась.

Бластомогенное действие. В отдаленные сроки после поражения как при однократном, так и при длительном поступлении радионуклида развиваются лейкозы и опухоли костей [172, 173].

Экспериментальными исследованиями было показано, что частота развития лейкозов при поражении организма ^{90}Sr превышает контрольный уровень лишь с определенной дозы воздействия, превышающей некоторый «порог», и в дальнейшем увеличивается пропорционально количеству депонированного изотопа [174]. По данным, приведенным в [175] (2010 г), порог дозы для лейкозов составляет 0,1 Зв.

Таблица 2.1.2 – Частота появления лейкозов у крыс в зависимости от количества, ритма введения ^{90}Sr и дозы β-излучения инкорпорированного в скелете нуклида [174].

Однократно (парентерально)				Хроническое (перорально)				
^{90}Sr кБк/г	Доза		Частота, %	^{90}Sr кБк/сут.	Доза		Частота, %	
	сГр	сГр/сут.			сГр	сГр/сут.	самцы	самки
Контроль	-	-	1,8	Контроль	-	-	2,2	2,4
0,185	250	0,5	1,2	0,00185	2,4	0,003	2,1	2,2
0,37	500	1,0	4,5	0,0185	12	0,03	2,0	2,0
1,85	740	4,5	7,4	0,185	118	0,25	-	-
3,7	840	10,0	14,2	1,85	1130	2,5	2,2	2,3
11,1	1700	30,0	8,0	18,5	7680	25	12,0	10,0
18,5	4200	60,0	7,9	37	12400	50	2,0	-

В таблице 2.1.2. приведены результаты экспериментов, характеризующих частоту развития лейкозов у крыс в зависимости от ритма введения и дозы инкорпорированного в скелете ^{90}Sr. Так, если однократное (парентеральное) введение ^{90}Sr по 0,185 кБк/г не сопровождалось развитием добавочных случаев лейкоза по сравнению с контролем, то инъекция ^{90}Sr по 0,37; 1,85 и 3,7 кБк на г массы тела приводила к линейной зависимости частоты лейкозов от дозы в критическом органе. Увеличение дозы до 100 и более Гр приводило к снижению частоты лейкозов до контрольного уровня. Этот феномен авторы объясняют тем, что продолжительность жизни животных значительно короче того времени, которое необходимо для развития лейкоза.

Сравнивая дозовые зависимости развития лейкозов при однократном и хроническом воздействии ^{90}Sr видно их существенное различие. Если минимальная и оптимальная лейкозогенная дозы, по данным [174], лежат в пределах 5,0-8,4 Гр, соответственно, то в условиях хронического опыта оптимальная доза составляла 76,8 Гр. Вместе с тем условия развития лейкоза при однократном введении ^{90}Sr и хроническом его поступлении в организм, имеют свои особенности. Так при однократном введении изотопа все клетки костного мозга подвергаются массивному облучению в течение первых 5 – 10 дней. Противоположные условия наблюдаются при хроническом ежедневном поступлении в организм радиостронция. При достижении равновесного состояния обмена ^{90}Sr в критическом органе вся популяция клеток костного мозга как родительские, так и последующие дочерние подвергаются постоянно в течение продолжительности жизни животного, соответствующей мощностью дозы β-излучения радиостронция, инкорпорированного в скелете.

Таким образом, минимальное количество ^{90}Sr при однократном его введении, индуцирующим единичные случаи лейкоза, является 0,37 кБк/г массы тела, оптимальное

количество нуклида в этих условиях составляет 3,7 кБк/г. При хроническом воздействии ^{90}Sr лейкомогенной минимальной и оптимальной суточной концентрацией нуклида является 18,5 кБк/сут на крысу. Продолжительность латентного периода лейкозов индуцированных ^{90}Sr, колеблется от 200 до 500 сут, что составляет 85-90 % от СПЖ мышей.

Частота развития лейкозов зависит от пола, возраста и вида животных. Так низкодифференцированные формы (ретикулозы и гемацитобластозы) лейкозов чаще наблюдались у самок. Миелолейкозы развивались преимущественно у самцов. При облучении мышей в эмбриональном периоде лейкозы не развивались. Малочувствительными к лейкомогенному действию радиации оказались новорожденные мыши. Однако резистентность их проявлялась лишь в отношении миелолейкозов, но в то же время проявлялась повышенная чувствительность к развитию лейкозов в зобной железе. У молодых животных развиваются менее дифференцированные формы лейкозов по сравнению со взрослыми при равных дозах воздействия. Что касается вида животных, то у собак и кроликов развитие лейкозов наблюдается чаще и от меньших количеств радиоизотопа, чем у крыс. При инкорпорации ^{90}Sr увеличение частоты лейкемии у крыс от 1,5 % (в контроле) до 6,1 % (в опыте) обнаружено при кумулятивной дозе в скелете, равной 3,6 Гр. Лейкозы представлены преимущественно ретикулезами, гемоцитобластозами; миелолейкозы и ретикулезы с эритробластической реакцией встречаются реже. У мини-свиней при хроническом поступлении с пищей ^{90}Sr увеличивается частота лимфом и миелоидных лейкемий. Наибольшую частоту опухолей наблюдают при поступлении 114,8 МБк/сут ^{90}Sr, вызывающем гибель животных от оплазии костного мозга, наименьшую при введении 37 кБк/сут. Риск развития лейкемии у взрослых свиней и поросят практически одинаков и составляет соответственно $(20\text{-}28)\cdot10^{-6}$ и $28\cdot10^{-6}$ $сГр^{-1}$ на костную ткань. У собак ^{90}Sr вызывает миелоидную лейкемию при кумулятивной дозе в костях 8-70 Гр, у свиней от 120 до 200 Гр. Средняя доза в костном мозге составляет 25 % в костной ткани. Средняя оптимальная лейкомогенная доза при поражении остиотропными β-излучателями (^{90}Sr) находятся в пределах 6-70 Гр в костной ткани или 3,6 – 41,5 Гр в костном мозге [163, 176].

При радиостронциевой патологии одним из специфических проявлений отдаленных последствий этого поражения являются остеосаркомы. Многие авторы, которые изучали реактивность костных структур, отмечали, что изменения в кости проявлялись уже в первые дни после введения ^{90}Sr при дозах 0,5-1 Гр.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что введение ^{90}Sr вызывает развитие злокачественных опухолей костных тканей у разных видов животных с частотой появления их от 1,5 до 100 % (Таблица 2.1.3).

По локализации новообразований отдельные кости скелета располагаются в следующем порядке: в эпиметафизарных отделах трубчатых костей саркомы возникали в

80-100 % случаев, в костях тазового пояса – 30-50 %, плечевого пояса 7,8-38,7 %, в черепе и позвонках от 0,3 до 6 % случаев. Из приведенных в таблице данных видно, что оптимальным количеством нуклида, которое индуцирует максимальное количество опухолей, является 3,7-18,5 кБк/г массы тела [163].

Таблица 2.1.3 – Частота образования остеосарком в зависимости от вида животных [163].

Вид животных	Пути введения	^{90}Sr, кБк/г	Частота остеосарком, %	Латентный период, сутки
Мыши	Внутривенно	4,5	80	200
		2,2	68	200
		0,44	50	475
Крысы	Внутрибрюшинно	18,5	44,7	200
		18,5-2,2	15-20	120-130
		11,1	51,8	200
		11,1-14,8	60-80	180-250
		3,7	1,8	200
		1,85	2,5	300
Кролики	Внутрибрюшинно	7,4-22,2	60	300-400
		18500	100	180-259
		3700	100	153
Собаки	Перорально	18,5	50	900
	Внутривенно	7,4	22	610-935
		5,5	20	610-935
	Внутрибрюшинно	3,7	100	-

Частота остеосарком прямо пропорционально зависит от суточного количества ^{90}Sr в рационе. У крыс, получавших нуклид по 37,74 и 148 кБк/сут в течение одного месяца (мощности доз 16,33 и 65 сГр/сут), зарегистрировано 2,12 и 20 % остеосарком соответственно. По мере нарастания в скелете подопытных животных мощности дозы происходит учащение выхода сарком.

Частота остеосарком, индуцированных ^{90}Sr, зависит от возраста животных. В группе крыс, которым вводили ^{90}Sr в возрасте 1 месяца, частота остеосарком составила 21,6 %. Введение крысам в 2 месячном возрасте сопровождалось резким ростом возникновения остеосарком. Частота их в этой группе животных достигла 71,4 %. При введении ^{90}Sr животным в возрасте 4 и 5 мес. до конца их жизни возникли остеосаркомы в 47 и 44 % случаев соответственно. Введение ^{90}Sr кроликам 6-8 недельного возраста сопровождалось возникновением остеосарком у 100 % животных, переживших 200 дней после инъекции нуклида. Значительно реже остеосаркомы возникали при затравке кроликов ^{90}Sr в годовалом возрасте.

Минимальная остеосаркомогенная доза для мышей, крыс, кроликов, обезьян и свиней при введении ^{90}Sr составляет 33, 35, 57, 25, 39, 63 Гр соответственно. Риск развития остеосарком у крыс при инкорпорации оптимальных и минимальных остеосаркомогенных доз β-излучателей составляет соответственно $25 \cdot 10^{-6}$ и $(2\text{-}3) \cdot 10^{-6}$ $\cdot сГр^{-1}$. У мышей самок частота остеосарком выше, чем у самцов, что связано с потенцирующим влиянием экстрогенных гормонов на частоту опухолей костей [177].

При введении ^{90}Sr во время беременности частота остеосарком у лактирующих мышей значительно ниже (до 30 %), чем у нелактирующих. Удаление паращитовидных желез за 10 суток до введения 11,3 кБк/г ^{90}Sr снижает частоту остеосарком с 69,7 до 22,6 % [163].

Сведения о поражении костной системы у людей радиоактивными веществами, фиксирующимися в скелете, появились в литературе в начале 20-х годов прошлого столетия (Cade S.S., 1957; Castle W.B., 1925; Glucksmah A., Lamerton L.F., 1957; Hoffman F.L., 1925; Jones Arthur, 1953). Исследованиями Мартленда (работы 1925-1929 г.) была установлена и подробно описана картина изменений в скелете работниц, имевших контакт с радием, мезоторием и радиоторием. [173]. Косвенная оценка риска развития остеосарком от ^{90}Sr у человека показывает, что верхний предел соответствует $4{,}5 \cdot 10^{-4}$ $\cdot Гр^{-1}$. При низкой дозе предполагаемая частота остеосарком составляет небольшую долю от естественной частоты этих опухолей. На основании экспериментального материала правомерно считать, что минимальная остеосаркомогенная доза от инкорпорации ^{90}Sr составляет ~ 10 Гр [40]. По данным, приведенным в [178] пороговая доза для остеотропных радионуклидов составляет 12 Зв. Дети в 0,5-4 раза чувствительнее взрослых к индукции остеосарком [179].

Иммунитет. Иммунная система является одной из наиболее радиочувствительных систем организма человека. Изменения иммунитета могут способствовать развитию опухолевых, аутоиммунных, аллергических заболеваний, хронизации воспалительных процессов. В условиях поступления в организм людей остеотропных радионуклидов критическим органом является красный костный мозг – один из центральных органов иммунной системы.

Экспериментальные исследования показали, что антимикробный иммунитет у крыс при хроническом воздействии ^{90}Sr существенно изменялся. Повышалось количество микроорганизмов, обитающих на кожных покровах животных. Высокие дозы воздействия сопровождались изменением видового состава микробов. Пороговые значения мощностей доз для развития эффектов со стороны иммунитета у экспериментальных животных были близки к полученным при наблюдении за облученным населением. При мощности дозы облучения красного костного мозга, превышающей 2,5 мГр/сут., отмечалось угнетение фагоцитоза нейтрофилов крови (поглощенная доза 70 сГр). При этом снижалось как число лейкоцитов, участвующих в фагоцитозе, так и их поглотительная способность [180].

Изменения показателей иммунной системы возникают достаточно рано. Так через 2-4 года после начала радиационного воздействия у людей, проживающих в прибрежных районах реки Теча [162], отмечались признаки снижения антиинфекционной резистентности и аллергической перестройки организма. У людей, подвергшихся воздействию ^{90}Sr, отмечалось резкое увеличение количества микробов на коже и слизистой. Особенно значительно нарастал процент штаммов, обладающих патогенными свойствами. Изменения показателей иммунного статуса зависели от мощности и дозы облучения. При изучении иммунологической реактивности организма облученных людей (средняя накопленная доза облучения красного мозга за 6 лет составила 85 сЗв, диапозон доз от 35,0 до 145,0 сЗв) было выявлено выраженное подавление барьерных антимикробных функций кожи и слизистых, понижение фагоцитарной активности нейтрофилов, угнетение способности продуцировать антитела после вакцины. Снижение содержания лизоцима в слюне у этих людей было выражено так же сильно, как у больных хронической лучевой болезнью [181].

*Комбинированное действие радиостронция и факторов радиационной природы***.** Комбинированное действие ^{89}Sr и ^{131}I в количестве 130 и 37 Бк/г соответственно оказывает существенное влияние на функцию воспроизводства потомства, кроветворную систему, продолжительность жизни крыс. Меньшее количество (в 100 раз) выявляет цитогенетическую патологию соматических клеток без клинических симптомов.

При комбинированном действии ^{90}Sr и ^{144}Ce, ^{90}Sr и ^{239}Pu при равных или меньших поглощенных дозах эффект повреждения не только суммируется, но и выявляется раньше, чем при изолированных воздействиях. Отмечаются увеличение выхода остеосарком, сокращение латентного периода их развития, повышение частоты лейкозов, более выраженные изменения периферической крови, сокращение продолжительности жизни крыс. Количество остеосарком увеличивается при действии ^{89}Sr и ^{144}Pm [182]. В случае комбинированного действия ^{137}Cs, создающего поглощенную дозу на всё тело, равную 3,3 Гр, и ^{90}Sr (доза в скелете 100 Гр) при однократном поступлении ведущую роль в развитии опухолей играет ^{90}Sr.

Для оценки отдаленных последствий сочетанного поражения крыс ^{90}Sr и внешнего γ-облучения были проведены опыты на белых крысах обоего пола. Однократное общее внешнее γ-облучения крыс (контроль по γ-облучению) в дозе 3 Гр привело к достоверному сокращению СПЖ на 9 % по сравнению с этим показателем у животных биологического контроля.

Продолжительность жизни крыс, которым одновременно с γ-облучением вводили ^{90}Sr в количествах 7400, 3700, 2775 и 1850 Бк/г, была меньше чем у животных биологического контроля на 35, 24, 19 и 20 % соответственно. При комбинированном поражении крыс, в которым при одновременном с γ-облучением вводили ^{90}Sr в дозах меньше 1850 Бк/г, СПЖ была такой же, как у контрольных животных по γ-облучению.

Индукция остеосарком в случае комбинированного внешнего и внутреннего облучения зависит от дозы ^{90}Sr; γ-облучение на уровне относительно высоких доз радионуклида не оказывало существенного влияния на этот процесс. При более низких дозах радиостронция частота остеосарком резко снижалась и на уровне 0,6 и 0,06 Гр поглощенной дозы опухоли этой локализации не возникали. В то же время при комбинированном воздействии у подопытных животных этих дозовых групп в 0,8-0,6 % случаев появлялись остеосаркомы. Ведущую роль в остеосаркомогенезе в этих случаях, по-видимому, принадлежит общему внешнему γ-облучению в дозе 3 Гр. Вместе с тем, рассчитанный относительный риск возникновения остеосарком при комбинированном воздействии в этом диапазоне доз равен 1,21, т.е. более 20 % опухолей следует отнести на долю γ-облучения [163].

*Сочетанное действие радиостронция и химических факторов***.** Нитраты и нитриты широко распространены в окружающей среде, они могут образовываться из иона аммония в процессе биологического окисления. В настоящее время, в связи с повсеместным использованием в сельском хозяйстве минеральных азотных удобрений возникла большая опасность накопления во внешней среде нитратов, нитритов и других нитрозосоединений. Поступление этих веществ в рацион человека происходит с овощами, мясом и водой. Нитриты широко используются при производстве и консервировании мясных и рыбных продуктов.

В эксперименте изучали влияние нитрита натрия на радиочувствительность крыс обоего пола в возрасте 1, 3, 6 и 9 месяцев. ^{90}Sr вводили однократно внутрибрюшинно по 11,1; 22,2; 44,4; 88,8 и 177,6 кБк/г. Одна группа животных после введения ^{90}Sr получала ежедневно с питьевой водой нитрит натрия (по 50 мг/сут на животное) до конца наблюдения. Такая доза нитрита обусловлена тем, что она является одной из максимальных концентраций этого соединения (2500 мг/л), которая часто встречается в колодезной воде и овощах. У контрольных крыс не выявлено существенных различий в ЛД 50/30, связанных с полом. Исключение составили животные в возрасте одного месяца, у которых самки оказались более устойчивыми к воздействию ^{90}Sr.

Анализ совместного воздействия радионуклидов и химических факторов показал, что наблюдаемый эффект частоты выхода опухолей по своему механизму не эдентичен. Если доза радиационного фактора невелика, то локализация и характер возникновения опухоли будет определяться химическим веществом. Напротив, если доза химического канцерогена ниже пороговой, основным канцерогенным фактором будет ионизирующая радиация.

В группе животных, получивших ^{90}Sr и нитрит (по 50 мг/сут) и переживших 200 сут от начала опыта, к концу наблюдения осталась 21 крыса, из которых у 18 были обнаружены остеосаркомы. Хотя частота остеосарком у этих животных на 14 % выше, чем у крыс без нитрита, различия оказались статистически недостоверными. Авторы делают вывод, что хроническое поступление нитрита натрия в дозе 0,5; 5,0 и 50,0 мг/сут. на животное не обладает коконцерогенным действием в процессе индукции ^{90}Sr остеосарком. При анализе гибели экспериментальных животных не удалось выявить каких-либо особенностей в причинах смерти крыс в зависимости от дозы нитрита и ^{90}Sr [163, 183].

Широкая химизация сельского хозяйства, а также развитие синтетической химии привело к определенной опасности загрязнения окружающей среды пестицидами. При аварийных ситуациях в атомной промышленности возможно сочетанное воздействие пестицидов и ^{90}Sr. Учитывая период полураспада ^{90}Sr , опасность такого сочетанного поражения организма растягивается на длительный период времени.

Из большой группы фосфорорганических соединений (ФОС) исследовали хлорофос, а из хлорорганических (ХОС) – линдан. Линдан относится к высокотоксичным пестицидам, а хлорофос к умереннотоксичным. При поступлений через рот пестициды быстро всасывается в кровь и через несколько минут их можно обнаружить в различных тканях организма. Интоксикация хлорофосом или линданом вызывает увеличение размеров печени, нарушение антитоксической и гликогенообразовательной функции этого органа, функциональные нарушения почек. Из патоморфологических изменений отмечаются некрозы клеток печени.

Отмечено эмбриотоксическое действие хлорофоса и линдана, которое характеризуется аномалиями развития плода и повышенной эмбриональной смертностью. Повышался риск развития новообразований: опухоли в печени, миелоидный лейкоз, рак молочной железы и др.

В эксперименте на крысах изучено сочетанное действие ^{90}Sr и хлорофоса, ^{90}Sr и линдана. Хлорофос подопытные животные получали ежедневно (по 1,0; 5,0; 10,0; 25,0 и 50,0 мг /сут) в течение 1 – 12 месяцев с питьевой водой. Линдан также давали ежедневно в течение 1 – 12 месяцев в виде эмульсии на подсолнечном масле, которую смешивали с овсяной кашей. Животные получали линдан по 0,02; 0,2; 1,0; 2,0; 2,5; 5,0 и 10,0 мг/сут. ^{90}Sr крысы получали ежедневно в составе затравочного зерна по 37 кБк в сутки. Выбор дозы радионуклида обусловлен тем, что она является оптимальной канцерогенной при хроническом его введении крысам.

У подопытных животных в перефирической крови наблюдали количественные изменения числа лейкоцитов и лимфоцитов в зависимости от суммарной дозы химического препарата. У крыс, получавших постоянно только хлорофос, в первые 3 месяца повышалось количество лейкоцитов и лимфоцитов в зависимости от дозы на 40 - 100 % от контрольного уровня.

Хроническое поступление радиостронция вызывало сокращение численности лейкоцитов (на 20 – 30 %), начиная с 3 месяца опыта. Оно сохранялось на таком уровне до конца наблюдения. У животных, подвергавшихся сочетанному поражению ^{90}Sr и хлорофосом, изменение количества лейкоцитов отмечалось в те же промежутки времени от начала эксперимента. К концу опыта содержание клеток белой крови, независимо от дозы пестицида, составляло 50 % от контрольных величин.

Наличие выраженного и более раннего снижения численности лейкоцитов при сочетанном поражении крыс по сравнению с поступлением в организм только ^{90}Sr свидетельствует о потенцирующем эффекте от совместного воздействия изучаемого фактора. Такую же направленность в развитии эффекта наблюдали у крыс, подвергавшихся сочетанному воздействию линдана и ^{90}Sr.

Для оценки отдаленных последствий сочетанного воздействия ядохимикатов и ^{90}Sr проведены опыты на крысах обоего пола. Критерием оценки сочетанного поражения считали частоту развития остеосарком и продолжительность жизни подопытных животных. Проведенные исследования показали, что такие пестициды, как хлорофос и линдан при хроническом их поступлении в организм не обладают канцерогенным и коканцерогенными свойствами. При сочетанном поражении животных пестицидами и ^{90}Sr эффект по критерию средней продолжительности жизни полностью формируется за счёт радионуклида, при этом эффективность сочетанного воздействия ^{90}Sr и хлорофоса выше аддитивной.

Нормирование

В настоящее время разработаны гигиенические нормативы для населения и персонала по изотопам стронция (таблицы 2.1.4 – 2.1.7.) [29].

Исходя из многочисленных экспериментальных данных, было определено безопасное количество ^{90}Sr для человека, которое составило 185-370 кБк на скелет (5-10 мкКи). Предельное содержание ^{90}Sr в скелете человека (профессионала) в количестве 74 кБк (2 мкКи) является экспериментально обоснованной величиной.

Таблица 2.1.4 – Минимально значимые удельная активность (МЗУА) радионуклидов и активность радионуклидов в помещении и на рабочем месте (МЗА) для радионуклидов стронция

Нуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
^{89}Sr	1 E+03	1 E+06
^{90}Sr	1 E+02	1 E+04

Таблица 2.1.5 – Значение дозовых коэффициентов, предела годового поступления стронция с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала [29]

Радио-нуклид	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon_{перс,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП_{перс,}$ Бк/год	Допустимая среднегодовая объемная активность $ДОА_{перс,}$ Бк/м^3
^{89}Sr	50,5 сут	Б	1,0-09	2,0+07	8,0+03
		М	7,5-09	2,7+06	1,1+03
^{90}Sr	29,1 лет	Б	2,4-08	8,3+05	3,3+02
		М	1,5-07	1,3+05	5,3+01

Б – быстро растворимые соединения; М - медленно растворимые соединения.

Таблица 2.1.6 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления стронция с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения [29]

Радио-нуклид РН	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас,}^{возд}$ Бк/год	Допустимая среднегодо-вая объемная активность, $ДОА_{нас,}$ Бк/м^3	Критиче-ская группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{пища}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас,}^{возд}$ Бк/год
^{89}Sr	#5	7,3-9	1,4+5	1,9+1	#2	1,8-8	5,6+4
^{90}Sr	#5	5,0-8	2,0+4	2,7	#5	8,0-8	1,3+4

#2 – дети в возрасте 1 – 2 года;

#5 – дети в возрасте 12 – 17 лет.

2.2 Рутений

Физико-химическая характеристика изотопов

Рутений (Ru) открыт в 1844 г. казанским химиком К.К. Клаусом и назван им в честь России (Ruthenia). Природный рутений слагается из семи стабильных изотопов с массовыми числами 96 (5,7%),98 (2,2%),99 (12,8%), 100 (12,7%), 101 (17,0%), 102 (31,3%), 104 (18,3%). Относительное содержание атомов Ru в земной коре оценивается как $9 \cdot 10^{-7}$%. Элемент распылен по различным горным породам и очень редко образует скопления [84].

Рутений расположен в V периоде триад периодической системы Д.И.Менделеева. Атомный номер элемента 44. Атомная масса 101,07. Эффективный атомный радиус Ru для структур металлического характера 1,34 Å. Радиус иона Ru^{4+} - 0,65 Å. Т плавления -2250 °С. Т кипения - 4100 °С, плотность 12400 кг/м^3. Строение внешних электронных оболочек атома Ru – $4d^7 5s$.

Известны искусственные радиоактивные изотопы Ru с массовыми числами 92, 93, 94, 95, 97, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112 (таблица 2.2.1).

^{103}Ru и ^{106}Ru можно выделить из продуктов деления урана. ^{103}Ru получают в ядерном реакторе. ^{97}Ru образуется при облучении молибдена α-частицами в циклотроне или в ядерном реакторе по реакции ^{96}Ru(n, γ) ^{97}Ru..

Наибольшее практическое значение имеют ^{103}Ru и ^{106}Ru. $^{97, 103, 106}$Ru используют в качестве метки. ^{97}Ru удобен для включения в состав радиофармацевтических препаратов. Аппликаторы с ^{106}Ru применяют для лучевой терапии злокачественных опухолей глаз.

Общая активность ^{106}Ru , инжектированного в атмосферу в результате проведения ядерных взрывов, оценена в 1,2 10^{19} Бк. Интегральная концентрация ^{106}Ru в воздухе для Северного и Южного полушарий равна, соответственно, $5{,}5 \cdot 10^{-2}$ и $1{,}3 \cdot 10^{-2}$ (Бк•год/м^3 (1,5 и 0,35 пКи•год/м^3). К 1974 г. доза на легкие в Северном и Южном полушариях составила соответственно 0,41 и 0,1 мГр.

Производные платиновых металлов, в числе которых серебристо-белый Ru, относятся к веществам с неясными валентными соотношениями. Соединения Ru весьма многочисленны и разнообразны по типам, большинство из которых значительного практического применения пока не находят.

Основное значение имеют кислородные соединения, для Ru наиболее типичным является четырехвалентное состояние [84].

Таблица 2.2.1 – Ядерно-физические свойства основных радиоактивных изотопов [40]

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, Мэв/(Бк·с)		Дочерний радионуклид (выход)
			характеристического, γ- и аннигиляционного	β-излучения, конверсионных и Оже-электронов	
^{94}Ru	51,8 мин	ЗЭ*	$5{,}34\ 10^{-1}$	$8{,}32\ 10^{-3}$	^{94m}Tc радиоакт.
^{97}Ru	2,9 сут	ЗЭ*	$2{,}39\ 10^{-1}$	$1{,}33\ 10^{-2}$	^{94m}Tc радиоакт. (0,000755) ^{94}Tc радиоакт. (0,999)
^{103}Ru	39,28 сут	β^-	$4{,}68\ 10^{-1}$	$7{,}45\ 10^{-2}$	^{103m}Rh радиоакт. (0,997) ^{103}Rh стаб.(0,003)
^{105}Ru	4,44 ч	β^-	$3{,}97\ 10^{-1}$	$3{,}97\ 10^{-1}$	^{105}Rh радиоакт.
^{106}Ru	368,2 сут	β^-	-	$1{,}00\ 10^{-2}$	^{106}Rh радиоакт.

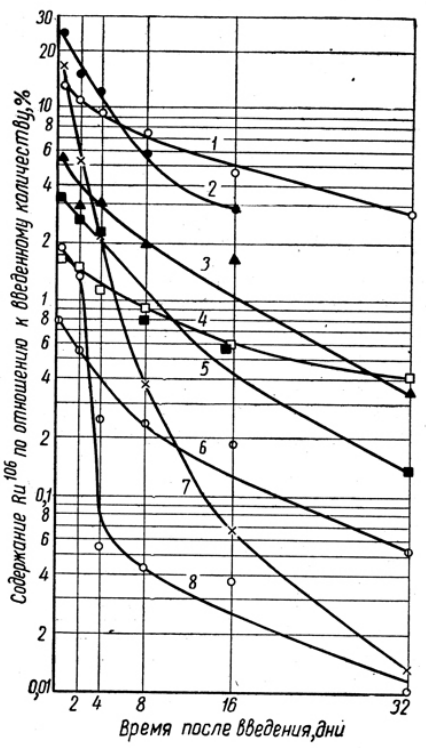
* - ЗЭ – захват орбитального электрона

Пути поступления и особенности поведения в организме.

Содержание ^{106}Ru в органах и тканях мышей, морских свинок, крыс и собак после его парентерального введения в виде хлорида представлено на рисунке 2.2.1 (А, Б, В и Г)

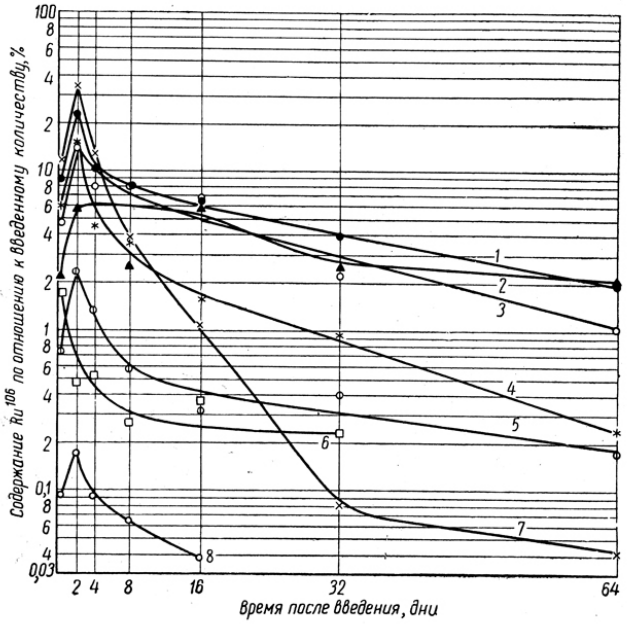
Критическими органами при поступлении Ru являются почки и скелет. Через 6 ч после внутривенного введения Ru по величине концентрации нуклида органы крыс располагаются в следующем порядке: плазма крови – 2,0; щитовидная железа – 1,5; цельная кровь и легкие – 1,3; почки – 1,2; надпочечники – эпифиз + метафиз бедра и шейные лимфатические узлы – 0,7; печень, селезенка и диафиз бедра – 0,6; слюнные железы, желудок и костный мозг – 0,4; семенники – 0,3; мышцы – 0,2; головной мозг – 0,04 % от введенного количества/г ткани. Через 32 дня наибольшая концентрация Ru наблюдалась в почках и селезенке – 0,8; щитовидной железе – 0,6; надпочечниках – 0,4, в остальных органах – 0,1-0,3; в крови – 0,004% от введенного количества.

У морских свинок после внутрибрюшинного введения концентрация Ru через 2 дня после его введения в корковом слое почек составляет 4,1%, в мозговом слое и в лоханке 0,3 и 0,13%, у собак после внутривенного введения (на 16 сутки) соответственно- 6,5; 1,5 и 1,2%.



А: Содержание ^{106}Ru у мышей в печени (1), мышцах (2), скелете (3), селезенке (4), почках (5), легких (6), крови (7) и надпочечниках (8) (внутрибрюшинное введение);

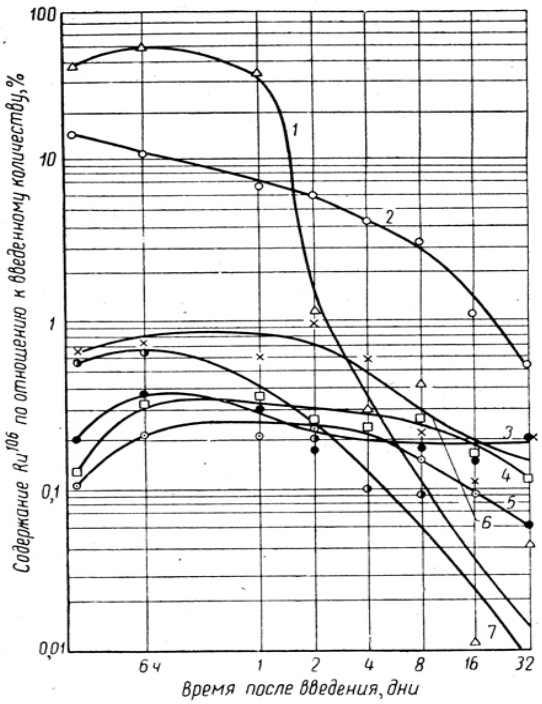
А



Б: Содержание ^{106}Ru у морских свинок в мышцах (1), скелете (2), печени (3), почках (4), легких (5), селезенке (6), крови (7) и надпочечниках (8) (внутрибрюшинное введение);

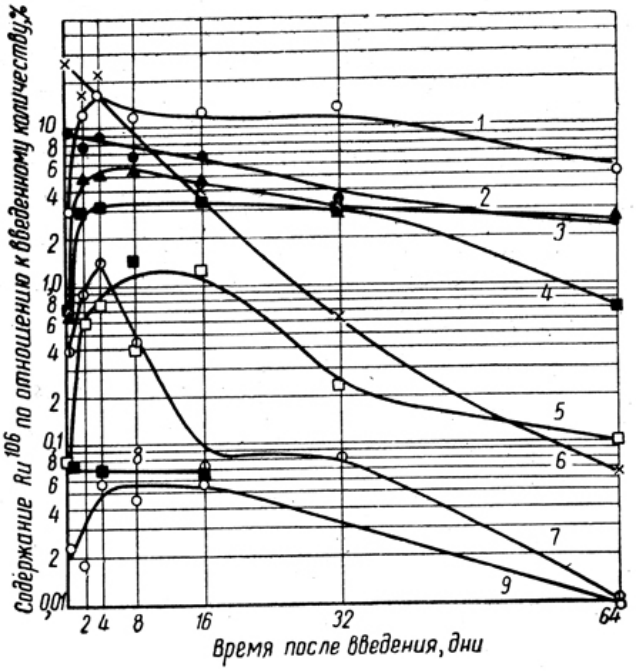
Б

Рисунок 2.2.1 (А и Б)



В: Содержание ^{106}Ru у крыс в желудочно-кишечном тракте (1), легких (2), скелете (3), почках (4), печени (5), мышцах (6) и в крови (7) (ингаляционное поступление);

В



Г: Содержание ^{106}Ru у собак в печени (1), скелете (2), мышцах (3), почках (4), селезенке (5), крови (6), легких (7), яичках (8) и в надпочечниках (5) (внутривенное введение) [55]

Г

Рисунок 2.2.1 (В и Г)

Концентрация Ru в печени, селезенке, надпочечниках и лимфатических узлах при внутривенном введении хлорида в 2-3 раза больше, а в почках меньше, чем при подкожном введении. Восьмивалентный Ru (RuO_4) откладывается в почках в больших количествах, чем трех- и четырехвалентный.

При парентеральном введении ^{106}Ru выделяется преимущественно с мочой. При внутривенном введении крысам за 19 суток с мочой ими выделяется 36,8%, с калом – 9,8%, при подкожном – 18,9 и 4,5%. Суммарное выведение ^{106}Ru за 16 суток после внутрибрюшинного введения у мышей, морских свинок, крыс и собак составляет соответственно, 80, 70, 48 и 55%. Коэффициент выведения моча: кал у мышей равен 2:1, у морских свинок, крыс и собак - 4:1. Через 32 дня собаки с мочой выделяют 63 %, с калом - 17,2 % введенного количества [55].

За 50 дней мыши после внутрибрюшинного введения с мочой выделяли 60%, с калом - 20% от введенного количества. При этом 75% Ru выводилось с периодами полувыведения 1 и 8 суток (30 и 45%, соответственно) и 25% с периодом полувыведения 100 суток. Предполагается, что медленно выводящаяся фракция характеризует выведение Ru преимущественно из костей и почек.

Величина всасывания Ru из кишечника варьирует от 0, 05 до 5,3 – 13 %. У мышей, крыс, обезьян и собак из ЖКТ абсорбируется 1-4 % Ru [55], у морских свинок - от 3,7 до 6,5%, у кроликов - от 1,3 до 19 %. Основное количество ^{106}Ru всасывается из желудка и проксимальных отделов тонкого кишечника в течение первых 35-60 мин [185].

Через *неповрежденную кожу* наркотизированных крыс за 6 ч аппликации $^{106}RuCl_3$ (pH≈ 3; 185 кБк/см^2) всасывается примерно 0,5 % нанесенного количества [55]. По данным Л.А. Ильина и соавт. [186], через кожу ненаркотизированных крыс за этот же период резорбируется 1,2±0,3 % нанесенного количества $^{106}RuCl_3$ (pH = 3; 74 кБк/см^2, участок спины площадью 10 см^2, 10 мг носителя). Через 6 и 24 ч аппликации радионуклида на коже распределение его по органам и тканям характеризуется относительной равномерностью. Максимальная концентрация ^{106}Ru отмечена в почках.

При *подкожном* введении крысам в течение первых часов всасывается 50 % введенного количества Ru. В отдаленные сроки в скелете обнаруживается 56,4% от количества, обнаруженного в исследованных органах и тканях.

После *ингаляции* у крыс основное количество Ru задерживается в носоглотке, полости рта и на морде (85%). В легких накапливается около 17 % радионуклида. Из них ~9 % резорбируется и распределяется по внутренним органам аналогично внутривенно введенному Ru , за исключением относительно большего отложения в почках. Ru, задержанный в полости рта, носоглотке и на морде, а также выделенный из легких мерцательным эпителием дыхательных путей, заглатывается и полностью удаляется с калом (около 85 % в течение 16 суток) [55].

При ингаляции через нос в течение 20 мин аэрозолей в виде конденсата паров $^{106}RuO_4$ на оплавленных инертных монодисперсных частицах кремнезема диаметром 0,69 мкм в альвеолярном отделе легких у крыс содержится 12 % первоначального количества в организме, в верхнем дыхательном тракте - 60 %, в трахеобронхиальном отделе - 10%; поверхностное загрязнение ноздрей и кожи головы составляет 18%. В легких мышей задерживается 25% проингалированной RuO_2. 2% отложившегося в легких RuO_2 длительно задерживается в организме ($T_б$ = 230 суток) [55].

Исследования на разных видах (крысы, мыши, морские свинки, кошки, собаки и лягушки) свидетельствуют об отсутствии значительных различий в характере распределения Ru в органах этих животных.

В таблице 2.2.2 приведены данные о распределении ^{106}Ru в основных органах крысы в зависимости от пути его поступления. Поведение Ru в организме обусловливается гидролизом его соединений при pH крови и адсорбцией на белках крови. В результате гидролиза ионогенный хлорид Ru трансформируется в коллоидальное состояние. В зависимости от размера частиц происходит преимущественная задержка Ru в тех или иных органах и тканях.

После внутривенного введения в период с 1-го по 60-й день относительное содержание Ru увеличивается в скелете, мышцах (в 1,5 раза) и почках (в 1,8 раза), в крови и печени – уменьшается, соответственно, в 23,5 и 8,5 раз.

Распределение Ru, резорбированного из ЖКТ за 1 сутки, характеризуется высоким его содержанием как в почках (39%), так и в печени (27,1%).

Резорбируемый Ru, вероятно, высокодисперсен или всасывается в комплексном состоянии, часть его при поступлении в кровеносное русло гидролизуется. К 60 суткам после перорального введения основное количество Ru - в мышцах (46,7%) и скелете (42,2%).

После ингаляции Ru его распределение близко к его распределению при пероральном введении как результат очищения носоглотки, трахеобронхиального дерева и альвеол легких, поступления Ru в ЖКТ, последующей резорбции в кровь и депонирования на 32 сутки в скелете (45%), мышцах (29,2%), почках (16,2), печени (8,8%).

Независимо от пути поступления через сутки после введения концентрация ^{106}Ru в почках крыс выше, чем в скелете, печени и мышцах, соответственно в 5-24, в 1,5-4 и 8-376 раз (таблица 2.2.3). Через 50- 60 суток разница в концентрациях Ru в почках и скелете нивелируется.

Распределение Ru в организме при длительном поступлении отличается от такового при однократном введении. При подкожном введении морским свинкам хлорида Ru в течение 195 дней максимальная относительная концентрация Ru обнаружена в скелете (70,6%), что в 6 раз выше, чем в почках и других мягких тканях (таблица 2.2.4). При пероральном введении, как самцам, так и самкам крыс хлорида ^{106}Ru в течение 400 дней наиболее высокая концентрация Ru – в почках (53,8 у самцов и 54,8% у самок), что в 6-7 раз выше, чем в скелете.

Таблица 2.2.2 – Распределение Ru в органах крыс после однократного введения (за 100% принято суммарное содержание во всех исследованных органах)

Способ введения	Время после введения (сут)	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Скелет
Внутривенно	1	18,8	39,5	12,7	6,4	22,6
	60	0,8	60,1	1,5	11,8	25,8
Перорально	1	19,8	8,4	27,1	39,0	5,7
	60	0,3	46,7	5,4	5,4	42,2
Ингаляционно	1	20,8	30,4	11,8	20,1	16,9
	32	0,8	29,2	8,8	16,2	45,0
Подкожно	1	13,7	13,7	41,1	14,5	17,0
	50	0	20,5	18,2	4,9	56,4
На кожу	6 ч	13,7	43,5	16,7	19,8	6,3
	60 ч	7,8	11,5	2,1	1,6	77,0

Таблица 2.2.3 – Концентрация Ru в органах и тканях крыс по отношению к сумме активности на 1 г ткани в разные сроки после введения, %.

Способ введения	Время после введения (сут)	Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Скелет
Внутривенно	1	15,2	5,9	19,9	49,0	10,0
	60	0,04	5,9	12,7	45,0	36,4
Перорально	1	4,5	0,2	17,1	75,2	3,2
	60	0,25	5,8	10,5	45,5	38,0
Подкожно	1	6,3	1,2	26,8	59,0	6,8
	50	0,0	0,4	23,7	35,6	40,3

Кинетика накопления и выведения из разных органов и тканей Ru зависит от ритма его поступления в организм. В условиях длительного поступления концентрация Ru в большинстве органов крыс увеличивается до 50 -125 дня, в яичниках и яичках до 400-го дня, в которых она, тем не менее, ниже, чем в почках в 3 - 4 раза.

Таблица 2.2.4 – Концентрация ^{106}Ru в органах и тканей у морских свинок после подкожного введения в течение 195 суток и у крыс после перорального введения в течение 400 суток, по отношению к суммарному содержанию в органах и тканях, %.

Орган, ткань	Морские свинки	Крысы	
		♂	♀
Кровь	0,2	-	-
Мышцы	5,9	8,9	7,4
Печень	4,5	14,1	11,3
Гонады	7,1	14,1	17,7
Почки	11,7	53,8	54,8
Скелет	70,6	9,2	8,9

Скорость удаления ^{106}Ru из крови млекопитающих находится в обратной зависимости от их массы (интенсивности обменных процессов). Так, с 6 ч до 16-го дня содержание ^{106}Ru в крови мышей после парантерального введения уменьшается с 17 до 0,065% от введенного количества. У морских свинок, кошек и собак содержание рутения в крови понижается до 1,1%; 2,4% и 4,2% соответственно. У лягушек (в состоянии анабиоза) почти не изменяется к 16-му дню и составляет ~10% (рисунок 2.2.2 а). Уменьшение содержания ^{106}Ru в печени после внутрибрюшинного введения наиболее быстро происходит у мышей и морских свинок. У собак и лягушек в исследованные сроки - сохраняется тенденция увеличения содержания ^{106}Ru (рисунок 2.2.2 *б*). Наиболее быстро содержание ^{106}Ru уменьшается в мышцах (рисунок 2.2.2 в) и в скелете (рисунок 2.2.2 г) у мышей, наиболее медленно - у лягушек. Содержание и интенсивность удаления Ru из мышц у морских свинок, кошек и собак практически одинакова (рисунок 2.2.2 в).

В период со 2-го до 32-го дня у собак и лягушек содержание Ru в почках почти не меняется, составляя у собак 2-3,4% введенного количества, у мышей понижается до 0,32%. Отношение активности мочи к активности кала у разных животных колеблется от 2 до 3,5.

С увеличением массы животного содержание Ru в организме увеличивается, суммарная экскреция с мочой и калом – снижается (максимальное содержание Ru в организме лягушек обусловлено их анабиотическим состоянием). К 16 суткам в организме лягушек, собак, кошек, морских свинок и мышей найдено, соответственно, 65, 44, 33, 22 и 18% введенного количества Ru (рисунок 2.2.3).

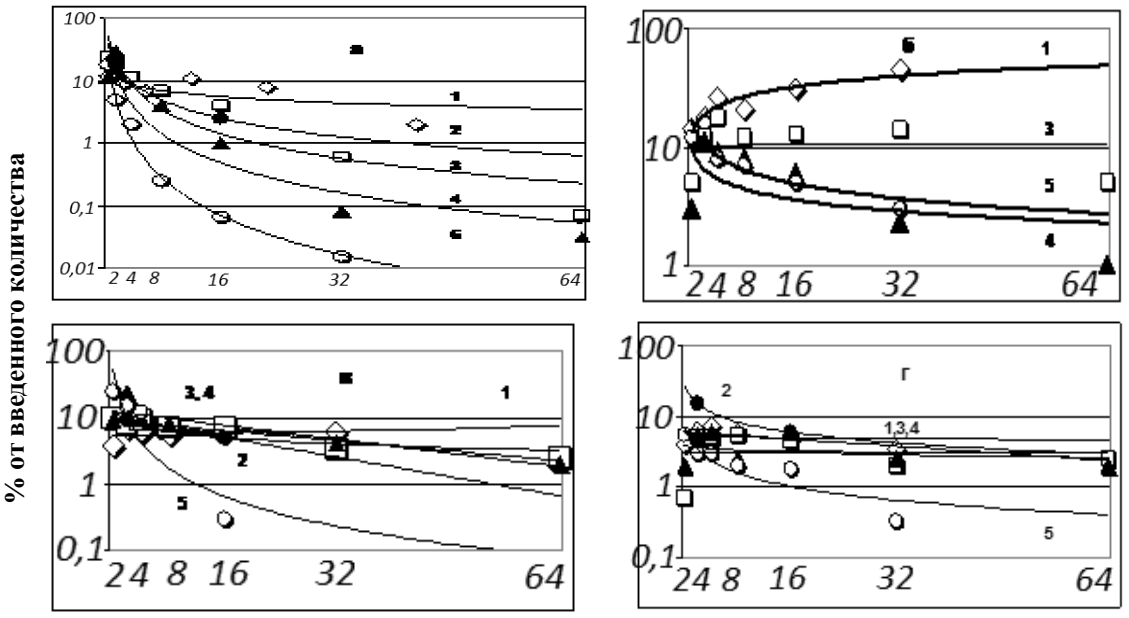


Рисунок 2.2.2 – Содержание ^{106}Ru после внутрибрюшинного введения в:
а - крови, б – печени, в – мышцах, г – скелете лягушек (◊ - 1), кошек (● - 2), собак (□ - 3), морских свинок (▲ - 4) и мышей (○ - 5) [55] с изм.

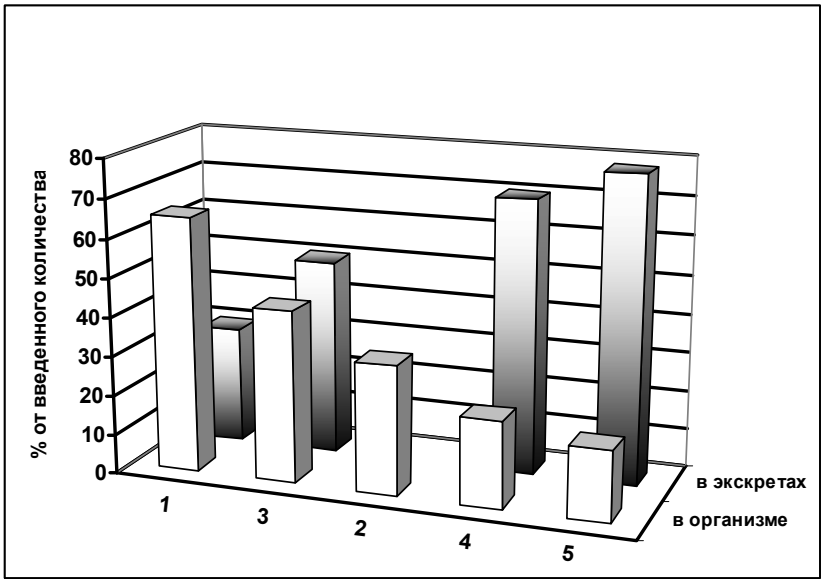


Рисунок 2.2.3 – Содержание ^{106}Ru в организме и экскретах лягушек (1), собак (3), кошек (2), морских свинок (4) и мышей (5) через 16 суток после парентерального введения [55].

Пол и функциональное состояние организма оказывают влияние на распределение ^{106}Ru. У крыс-самцов на 16 сутки после внутривенного введения содержание Ru в крови и скелете выше, чем у самок. Подкожное введение синтетического гормона надпочечников дезоксикортикостерона сопровождается 1,2÷2,1 кратным снижением содержания Ru в органах и тканях крыс обоего пола.

Удаление щитовидной железы у крыс, вызывающее замедление метаболических процессов, на 16 сутки после внутривенного ведения ^{106}Ru обуславливает большее, чем в контроле, его содержание во всех органах (40,8 и 24,0%, соответственно) (таблица 2.2.5).

Таблица 2.2.5 – Содержание ^{106}Ru в органах крыс через 16 суток после внутривенного введения, % от введенного количества [55]

Орган (ткань)	Контроль		Дезоксикортико-стерон*		Контроль	Тироид-эктомия
	♂	♀	♂	♀		
Кровь	0,15±0,01	0	0	0	0,19±0,01	0,8±0,04
Печень	2,3±0,3	2,7±0,2	1,1±0,1	2,2±0,2	7,9±0,4	11,5±0,2
Почки	2,8±0,5	2,4±0,3	1,6±0,1	1,7±0,04	3,4±0,4	6,0±0,4
Селезенка	0,7±0,1	0,8±0,1	0,4±0,08	0,5±0,2	0,9±0,3	2,1±0,1
Мышцы	7,4±0,5	6,2±1,0	4,3±0,6	4,7±0,4	6,4±0,7	12,6±0,7
Скелет	7,7±0,3	5,2±0,3	3,7±0,4	4,1±0,3	5,2±0,6	7,8±0,3
Сумма органов	21,0	17,3	11,1	13,2	24,0	40,8

* - ежедневно, подкожно в первые 6 дней по 1 мг, в последующие 6 дней по 2 мг (спиртовой раствор ацетата дезоксикортикостерона)

Обнаружены отчетливые различия в распределении рутения в организме в зависимости от pH среды. С увеличением pH исходного раствора уменьшается отложение изотопа в мышцах, скелете и яичках, но возрастает в печени. Существенной разницы в уровнях накопления ^{106}Ru в почках в зависимости от pH исходного раствора не выявлено. Различия в распределении ^{106}Ru в зависимости от pH исходного раствора, по-видимому, связаны с изменением его физико-химического состояния в исходном растворе.

При введении в кровеносное русло растворов Ru с pH 0,5-6,4 во внутренние среды организма поступают частицы с разной степенью дисперсности. При pH раствора от 0 до 3 Ru в растворе находится в ионогенном состоянии. При pH выше 5 начинается образование радиоколлоидов, достигая максимума при pH 6 -7. Дальнейший сдвиг в щелочную сторону

сопровождается увеличением дисперсности гидроокисей Ru. Более крупные частицы захватываются клетками ретикулоэндотелия, мелкие оседают в мышцах и скелете.

Добавление к исходному раствору изотопного носителя - стабильного Ru - мало сказывается на характере распределения хлорида ^{106}Ru. Величина отложения ^{106}Ru в различных органах почти не изменяется при добавлении носителя в пределах 0,1-1 *мг* на крысу (рисунок 2.2.4). Отмечается некоторое увеличение накопления радионуклида в почках, яичках и снижение в скелете.

Распределение ^{106}Ru при введении его в виде комплексного соединения аммонийной соли нитрозопентахлорида рутения существенно изменяется по сравнению с простой солью (рисунок 2.2.5). При введении ^{106}Ru в виде комплексного соединения через 6 *ч* содержание его в крови было ниже, чем в печени. В это время в печени содержалось 35-43% введенного ^{106}Ru. Уровни накопления ^{106}Ru в печени оказались даже выше, чем при введении изотопа с pH раствора, равным 6,4.

Содержание ^{106}Ru в мышцах было тем выше, чем больше аммонийного комплекса находилось в растворе. Так, при введении 0,5 мг аммонийпентахлорида содержание ^{106}Ru в мышцах составляло в разные сроки 14-19%, при введении 0,1 мг - 8,5-12%, тогда как при индикаторных количествах содержание изотопа в мышцах составляло 6,1-10% введенного.

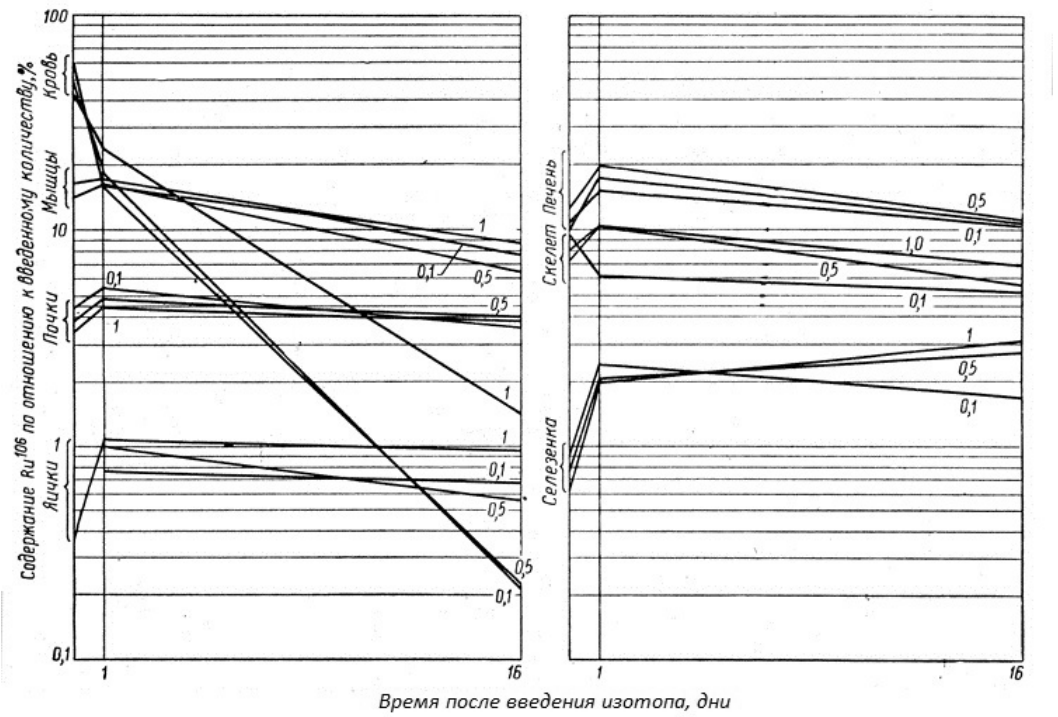


Рисунок 2.2.4 – Влияние изотопного носителя на распределение хлорида ^{106}Ru в организме. Цифры – количество изотопного носителя на крысу (мг) [55]

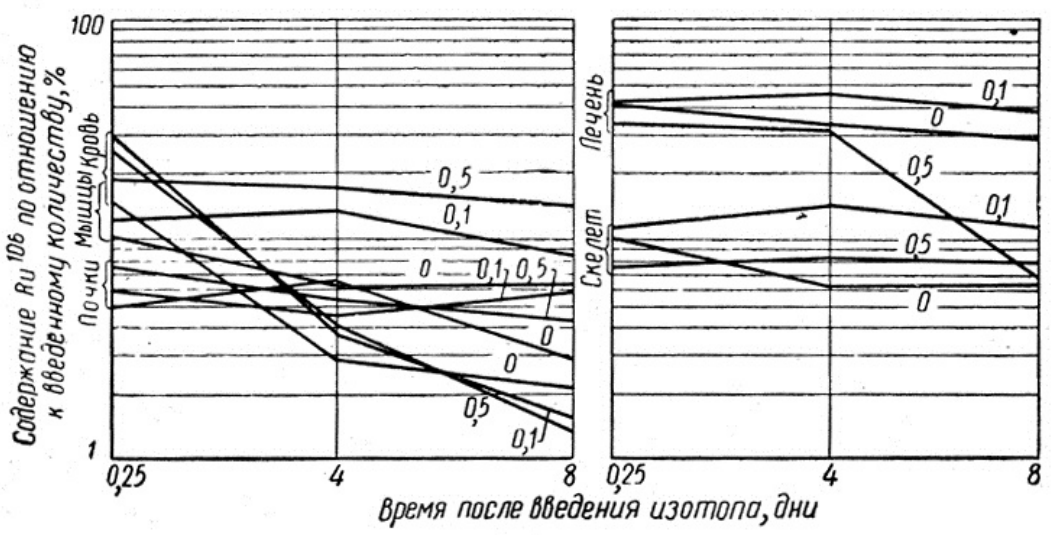


Рисунок 2.2.5 - Влияние изотопного носителя на распределение ^{106}Ru в организме при введении его в форме аммонийной соли нитрозопентахлорида.
Цифры – количество изотопного носителя на крысу (мг) [55].

На 4-8-й день содержание активности в скелете (6 и 14%) при введении ^{106}Ru в виде комплексной соли было несколько выше, чем после введения в виде простой соли с разными количествами стабильного изотопа.

Влияние физико-химического препарата рутения на распределение его в организме после перорального введения сказывается меньше, чем после внутривенной инъекции. Очевидно, поступая в желудок, а затем в кишечник, соединения рутения трансформируются. Всосавшаяся часть рутения распределяется более или менее стереотипно, максимальная концентрация активности обнаруживается в почках (10,9—20%), а минимальная - мышцах (0,18-0,40%) и в скелете (0,56-1,2%). По концентрации изотопа печень (1,9-3,8%) занимает второе место вслед за почками (таблица 2.2.6). Самая низкая концентрация изотопа (в сотни раз ниже, чем в почках) всегда наблюдается в веществе головного мозга.

Из таблицы 2.2.6 видно, что с увеличением pH исходного раствора увеличивается относительная концентрация рутения в скелете.

Таблица 2.2.6 – Распределение резорбированной доли рутения через сутки после перорального введения [55]

Соль	pH	Количество носителя на крысу, мг	Валентность Ru	Форма	Концентрация ^{106}Ru, % от введенного			
					Скелет	Мышцы	Печень	Почки
Хлорид	1	0,005	3 и 4	Ионы	0,6	0,2	3,2	12
	2				0,6	0,2	3,3	15
	4				0,6	0,3	3,2	15
	6				0,9	0,3	2,9	12
	2		-	-	0,8	0,2	2,7	13
	2	0,05			0,7	0,3	3,2	17
	2	0,5			0,7	0,3	1,9	14
	2	5,0			0,8	0,3	3,5	17
	2,5	0,005	3 и 4	Ионы	0,9	0,3	3,2	15
	2,5	0.005		Коллоиды	0,6	0,2	2,2	12
NaOCl	2,5	0,005	4	Ионы	1,2	0,4	3,8	20
	2,5			Коллоиды	0,8	0,2	2,8	17
$SnCl_2$	2,5		3	Ионы	0,7	0,2	2,4	11
	2,5			Коллоиды	0,9	0,2	2,9	14

Это может быть обусловлено проникновением в кровь только наиболее мелкодисперсных фракций и отложением их в костях в несколько большем количестве. О преимущественном отложении в скелете рутения, резорбированного в виде мелкодисперсных фракций, свидетельствуют материалы по распределению изотопа при pH 2,5. В пяти опытах из шести отложение ^{106}Ru в скелете было выше, когда использовали ионогенную форму, и только в одном случае отложение было выше при введении коллоида в виде $SnC1_2$ с трехвалентным рутением.

Увеличение количества стабильного носителя во вводимом растворе в 1000 раз не оказывает влияния на распределение резорбированной доли излучателя. Однако величина всасывания ^{106}Ru из желудочно-кишечного тракта существенно зависит от формы вводимого соединения, т. е. от физико-химического состояния изотопа. По мере уменьшения растворимости препарата величина всасывания рутения понижается. Величина

всасывания рутения в кишечнике находится в пределах 1,3-10,4% у крыс, 3,7-6,5% у морских свинок, 1,3-19% у кроликов. Наиболее высокая величина всасывания наблюдалась при введении препаратов рутения, в которых от 10 до 13% изотопа находилось в диализируемой форме.

При введении ^{106}Ru без носителя в форме хлорида или двуокиси у кроликов из желудочно-кишечного тракта всасывается 3% введенной активности, а при введении в форме нитратнитрозилового комплекса - 13%. Основное количество ^{106}Ru всасывается в течение первых 35-60 мин, что свидетельствует о преимущественном всасывании ^{106}Ru в желудке. По-видимому, кислая среда желудка, сохраняя изотоп в легко диализируемом состоянии, способствует всасыванию его. После проникновения в кишечник происходит ощелачивание химуса, а с ним и рутения, который, превращаясь в труднорастворимые гидроокиси, плохо всасывается. В пользу этого предположения свидетельствуют опыты с введением рутения в желудок крыс в виде готовых коллоидов при pH раствора 6 или 7. Содержание ^{106}Ru во внутренних органах в этих опытах 0,14 ± 0,02% и 0,2% по сравнению с 0,75 ± 0,09% и с 1,5%, когда изотоп вводили в растворе с pH 2 и 3 соответственно. Таким образом, величина всасывания рутения в кишечнике существенно зависит от его физико-химического состояния. Отмечается, что величина всасывания ^{106}Ru из желудочно-кишечного тракта существенно зависит и от физиологического состояния организма, условий питания. Так при введении ^{106}Ru натощак всасывание изотопа может увеличиться до 13%. При введении ^{106}Ru в виде нитратнитрозилового комплекса крысам, голодавшим ночь, интенсивность всасывания повышалась в 3 раза. Рутений связывался со стенкой проксимального отдела тонкого кишечника, где в течение 4 ч задерживалось 20% введенной дозы, удаление рутения происходило со скоростью, соответствующей скорости возобновления кишечного эпителия.

Анализ данных о распределении рутения свидетельствует об отсутствии принципиальных различий в величинах депонирования, всасывания в кишечнике и путях выведения изотопа из организма у животных разного вида.

Выведение ^{106}Ru. Уменьшение содержания радионуклида в органах удовлетворительно описывается экспоненциальной функцией. Согласно [157] $T_{эфф}$ из легких мышей > 200 суток, у собак > 1000 суток. Хлорид Ru из легких выводится с $T_{б1}$ = 2,8 ч (50%), $T_{б2}$ = 4,0 суток (39%) и $T_{б3}$ = 23 суток (11%) [55]. Валентность Ru не оказывает влияния на скорость его выведения из легких [187].

Выведение ^{106}Ru из альвеолярного отдела легких происходит в результате растворения частиц с $T_б$=30 сут. Поглощенная доза в тканях за 100 суток (в относительных единицах по сравнению со средней дозой в легких): в слизистой носоглотки 11, в трахее и гортани 5, в нижнем отделе толстого кишечника 5, в верхнем отделе толстого кишечника 2, в печени и почках 0,9. Облучение других органов значительно ниже. Снижение содержания Ru в организме описывается двухэкспоненциальным уравнением:

92 % exp(-10t) + 8 % exp(-0,024t) [185].

После внутрибрюшинного однократного введения крысам-самкам $^{106}RuCl_3$ максимальное содержание нуклида отмечено в легких и почках через 0,25 ч, в мышцах - 0,5 ч, в костях - 1 ч, в селезенке - 3 и в печени - 6 ч. Через 4 месяца после инкорпорации в организме остается 6,7% от введенного количества Ru. В целом из организма Ru выводится с эффективными периодами полувыведения 3 суток (50%), 13 суток (25%), 40 и 120 суток, соответственно. Наиболее быстро Ru выводится из печени, наиболее медленно – из скелета [188].

В таблице 2.2.7 приведены данные об эффективных периодах полувыведения ^{106}Ru из некоторых органов млекопитающих и доли вещества, которые выводятся с данным $T_{эфф}$.

^{106}Ru из органов выводится с одним или несколькими эффективными периодами полувыведения. У морских свинок из мышц (длительность наблюдения 64 дня) 60% ^{106}Ru выводится с $T_{эфф}$ = 0,75 суток и 40% с $T_{эфф}$ = 28 суток, для почек $T_{эфф}$ = 14,5 суток, для скелета - 44 суток. У собак $T_{эфф}$ для гонад, мышц, почек, и скелета, соответственно, 20,6, 31,6, 35,4 и 53,2 суток. По сравнению с другими органами Ru медленнее удаляется из скелета. $T_{эфф}$ ^{106}Ru из скелета у собак - 53,2 суток, у морских свинок 44 суток, у крыс - от124 до 173 дня.

У крыс после внутрибрюшинного введения рутения из мышц 80% выводится с $T_{эфф}$ = 8,8 дня, 20% - с $T_{эфф}$ = 100 дней, из почек - 25% с $T_{эфф}$ = 65 дней и 75% с $T_{эфф}$ = 15 дней. Эффективный период полувыведения медленно выводящейся из скелета фракции ^{106}Ru равен 173 дням (50%), а из яичников 90 дням (80%).

После хронического перорального поступления окиси рутения $T_{эфф}$ ^{106}Ru из мышц и скелета мышей равен 148, из почек – 5 (65%) и 36 суткам (35%) и из яичек - <1 суток (20%) и 90 суток (80%).

После однократного ингаляционного поступления окиси рутения $T_{эфф}$ из почек крыс составляет 20 суток, из скелета 124 дня, из легких $T_{эфф}$ 0,2 (50%), 4 (39%) и 23 (11%) суток. Согласно [189] при ингаляции $^{106}RuO_2$ надолго задерживается в легких, период полувыведения составляет 2000 суток. Задержка Ru в теле человека с поправкой радиоактивного распада описывается выражением $R(t) = 0{,}15e^{-0{,}693t/0{,}3} + 0{,}35e^{-0{,}693t/8{,}0} + 0{,}3e^{-0{,}693t/35} + 0{,}20e^{-0.693t/1000}$, т.е. фракции 0,15; 0,35; 0,3 и 0,2 выводятся с периодами полувыведения 0,3; 8; 35 и 1000 суток, соответственно.

Таблица 2.2.7 – Эффективные периоды полувыведения ^{106}Ru из органов экспериментальных животных и доли f (Σ=1), которые выводятся с данным $T_{эфф}$ (сутки) [55].

Вид	Соединение	Способ введения	Пол	Мышцы		Почки		Скелет		Гонады		Легкие	
				f_1 f_2	T_1 T_2	f_1 f_2	T_1 T_2	f_1 f_2	T_1 T_2	f_1 f_2	T_1 T_2	f_1 f_2 f_3	T_1 T_2 T_3
Собаки	Хлорид	В/б	♂	1	32	1	35	1	53	1	21	-	-
Морские свинки		В/б	♂	0,6 0,4	0,8 28	1	15	1	44	0,84 0,16	2,8 44	-	-
Крысы		В/б	♀	0,8 0,2	8,8 100	0,75 0,25	15 65	0,5 0,5	14 173	0,75 0,25	13 90	-	-
Крысы		Ингаляция	♂	-	-	1	20	1	124	-	-	0,5 0,4 0,1	0,1 4 23
Мыши	Окись	П/о*	♂	1	148	0,65 0,35	5 36	1	148	0,2 0,8	<1 90	?	230
Человек	-	-	-	1	7,2**	1	2,5	1	1,5	-	-	-	-

в/б – внутрибрюшинно, * - п/о – перорально, хронически , ** - для всего тела

Способность почти всех элементов периодической системы Д. И. Менделеева образовывать комплексы с белками [190-192] обуславливает их роль в обмене минеральных элементов [193].

Комплексообразующая способность белков животных и человека сравнительно одинакова [194]. В обмене Ru белки приобретают особое значение при образовании прочных комплексов [193, 195, 196]. Через сутки после в/б введения 93 % циркулирующего в крови мышей Ru содержится в плазме. При этом с альбуминами связана его большая часть (52 %), с β-глобулинами - 34 %, с γ-глобулинами - 14 %.

Сывороточные белки у разных видов выводятся с различными периодами биологического полувыведения ($T_б$ - времени, необходимого для удаления половины химического элемента в результате биологических процессов) [197]. Половина меченых альбумина и глобулина плазмы крови выводится из организма мыши, крысы, собаки и человека, соответственно, за 1,2-1,9; 3-5; 7 и 20 дней.

Первый период полувыведения ($T_{б1}$) Ru^{106} из белковых фракций сыворотки крови крыс соответствуют видовому времени полувыведения самих фракций (3-5 дней). Численные значения $T_{б1}$ Ru^{106} из водорастворимых белковых фракций сыворотки крови,

мышц, печени, и костной ткани крыс близки между собой и в среднем варьируют от 3 до 5 дней.

Второй период полувыведения ($T_{б2}$) Ru^{106} из цельной крови крыс (12±2 дня) соответствует $T_б$ Ru^{106} из белков сгустка крови (10±2 дня), из мышц - равен $T_б$ из коллагена мышц (150 дней), из печени (50±5 дней) соответствует $T_б$ Ru^{106} из фракции ферритина + плохо-растворимых белков печени (40±5 дней). $T_{б2}$ Ru^{106} из костной ткани (150±20 дней) соответствует $T_б$ Ru^{106} из коллагена костной ткани (140±20) (таблица 2.2.8).

Таблица 2.2.8 – Биологические периоды полувыведения ($T_б$, сутки) фракций белков крови млекопитающих и Ru^{106} из тканевых белковых фракций, тканей и органов [193,197]

Орган (ткань)	Фракции белка (ткань, орган)	Вид	«Метка» белка	$T_{б1}$	$T_{б2}$
Кровь	Альбумины сыворотки	мышь	L-метионин	1,2	-
		крыса	L-метионин-S^{35}	5	-
		-«-	Ru^{106}	3-5	-
		собака	DL-лизин-Li^6	7	-
		человек	Глицин N^{15}	20	-
	Глобулины сыворотки	мышь	L-метионин	1,9	-
		крыса	L-метионин-S^{35}	3-3,2	-
		-«-	Ru^{106}	3-5	-
	Белки сыворотки	-«-	Ru^{106}	3,4±1,5	-
	Белки сгустка	-«-	Ru^{106}	-	10±2
	Кровь цельная	-«-	Ru^{106}	4,5±1,5	12±2
Мышцы	Водорастворимые белки	-«-	Ru^{106}	3,6±1,5	-
	Коллаген	-«-	Ru^{106}	-	150±15
	Мышцы цельные	-«-	Ru^{106}	3,0±1,0	150±20
Печень	Альбумины+ псевдоглобулины+ эуглобулины	-«-	Ru^{106}	4,3±1,5	
	Ферритин+ плохо-растворимые белки	-«-	Ru^{106}		40±5
	Печень цельная	-«-	Ru^{106}	4,5±1,5	50±5
Костная ткань	Альбумоиды (альбумины и глобулины)	-«-	Ru^{106}	4,5±1,5	
	Коллаген	-«-	Ru^{106}		140±20
	Костная ткань в целом	-«-	Ru^{106}	5,5±1,5	150±20

Ru^{106} – вводился перорально или внутрибрюшинно

У крыс, независимо от пути поступления, концентрация Ru в почках всегда выше, чем в других органах. В первые сутки она в 5-25 раз выше, чем в скелете, в 2-6 раз выше, чем в печени, и на порядок (иногда на два порядка) выше, чем в мышцах. В поздние сроки вследствие медленного выделения Ru из скелета разница в концентрациях между почками

и скелетом стирается [55]. Обнаружена относительно высокая концентрация ^{106}Ru в соединительной ткани: стенках кровеносных сосудов, фасциях, подслизистой и слизистой кишечника, подкожной клетчатке. При этом, чем больше соединительнотканных элементов в органе, тем значительнее накопление радионуклида.

Биологическое действие

При в/в введении ^{106}Ru крысам $ЛД_{50/15,\ 50/30,\ 50/120}$ и $_{50/360}$ составляют, соответственно, 303,4; 133,2; 96,2 и 74 кБк/г. При введении 133,2 кБк/г на 15 сутки в скелете, печени, почках, селезенке и костном мозге аккумулируются дозы излучения, равные 30, 58, 170, 107 и 31 Гр, а на 30 сутки - 50, 77, 261, 171 и 42 Гр соответственно. У собак в/в введение 74 и 11,1 кБк/г ^{106}Ru вызывает гибель животных на 14 и 62 сутки соответственно. Для собак при в/в введении ^{106}Ru $ЛД_{50/30}$=18,5 кБк/г.

Острая лучевая болезнь, вызываемая при в/б введении крысам 140,6-336,7 кБк/г ^{106}Ru, анатомически характеризуется сочетанием деструктивных процессов, циркуляторных расстройств и подавлением репаративных процессов. У крыс, павших в острой стадии заболевания, на первый план выступают деструктивные изменения в виде разрушения кроветворной ткани костного мозга, лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов, некрозов печени, резчайшей дегенерации эпителия канальцев и клубочков почек, разрушения герминативных клеток яичек. У собак, погибших на этой же стадии, превалируют явления геморрагического диатеза, сочетающиеся с деструкцией кроветворной и лимфоидной тканей, резко выраженной дегенерацией паренхиматозных органов и ареактивно текущими фибринозно-некротическими ангинами. При воздействии ^{106}Ru собаки чувствительнее крыс. Так, введение собакам 74 кБк/г ^{106}Ru обусловливает возникновение у них острого лучевого заболевания и приводит к их гибели на 14 сутки; у крыс такая доза вызывает лишь подострую форму лучевой болезни и их гибель на 150-200 сутки.

Подострая форма лучевой болезни, развивающаяся у крыс при введении 74 кБк/г, а у собак при введении 11,1 кБк/г ^{106}Ru, наблюдается при сочетании деструктивных и репаративных процессов с некоторым преобладанием последних. У крыс и собак в подострой стадии осуществляется частичная регенерация кроветворной и в меньшей степени лимфоидной тканей. Восстановление костномозгового кроветворения в функциональном отношении оказывается неполноценным, т. к. довольно большая часть новообразованных клеток являются плазматическими. В почках наряду с регенерацией также отмечено замещение паренхимы соединительной тканью, отсутствует и селезеночное кроветворение.

Хроническая стадия лучевого поражения ^{106}Ru характеризуется истощением, атрофией паренхиматозных и половых органов и образованием опухолей (цистоаденома печени).

При парентеральном введении более или менее специфическими для интоксикации ^{106}Ru оказываются изменение красной пульпы селезенки, проявляющееся в подавлении селезеночного кроветворения и длительно существующей пролиферации макрофагов; своеобразное поражение почек с резко выраженными дегенеративно-деструктивными изменениями канальцев и клубочков с исходом в сморщивание; атрофия половых органов (семенников) и очаговые язвенные поражения слизистой тонкого кишечника.

При пероральном введении ^{106}Ru для крыс $ЛД_{50/15} \approx 740$ кБк/г, $ЛД_{50/30} \approx 555$ кБк/г. Острое поражение ^{106}Ru при введении рег os протекает как тяжелейшее системное заболевание ЖКТ. Клинически у крыс, павших в ранние сроки (в течение 30-70 суток), наблюдались профузные, иногда геморрические поносы, конъюнктивальные геморрагии, облысение, истощение. Острая форма характеризовалась обезвоживанием организма и тяжелейшим нек-ротическим гастроэнтероколитом. Для этой фазы заболевания типично наличие резких спазмов привратника, спастических участков в тонком кишечнике и резчайшей атонии толстого кишечника, особенно сигмовидной и прямой кишок, имеющих вид широких атоничных дряблых трубок. В отечной, сглаженной, лишенной складок слизистой желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок отмечены мельчайшие точечные кровоизлияния. Омертвение и отторжение тканей в толстом кишечнике, особенно в илеоцекальной области, приводили к образованию язв.

Если для острой стадии характерна диффузность поражения ЖКТ, то для подострого заболевания - тенденция к «локализации» процесса на определенных участках кишечника (чаще всего это илеоцекальная область, область сигмовидной кишки и дистальный отдел прямой кишки) с восстановлением слизистой остальных участков ЖКТ, за исключением верхних складок желудка, где, как правило, обнаруживаются геморрагические эрозии. Язвы в этих отделах кишечника нередко перфорировали, животные погибали при явлениях перитонита. У переживших животных отмечена стойкая диарея до момента забоя или естественной гибели. Для собак при пероральном введении $^{106}Ru + {}^{106}Rh$=130 МБк/кг, $ЛД_{50/18}$ = 100÷110 МБк/кг [185]. Прямые измерения дозы, проведенные с помощью термолюминесцентных дозиметров, вшитых в стенку ЖКТ, показали, что за 18 ч в критических тканях толстой кишки аккумулируется $ЛД_{50} \approx 40$ Гр.

При длительном пероральном поступлении ^{106}Ru (по 5920; 592 и 59,2 кБк/сут в течение 100 суток) у крыс в небольшом числе случаев развиваются опухоли ЖКТ, чаще всего рак слепой кишки (у 4 крыс из 22), хондромы ребер (у 2 крыс из 22) и глистные саркомы печени (один случай из 22).

Фракционированное воздействие уменьшает частоту опухолей ЖКТ. При однократном введении ^{106}Ru суммарная частота опухолей ЖКТ примерно в 2-3 раза выше, чем при длительном [22]. Минимально эффективные дозы (5,55-7,4 МБк; 28,0-31,5 Гр) в обоих случаях примерно одинаковы. Новообразования пищеварительного тракта локализовались в слепой, сигмовидной и прямой кишках.

При интратрахеальном введении мышам 0; 5,5; 70,3 и 111 кБк $^{106}RuO_2$, создающих дозы в легких 0, 3, 40 и 90 Гр, бронхиолярные карциномы и лимфосаркомы развились у 0, 10, 9 и 4 % мышей при СПЖ равной 440, 340. 400 и 350 суток, соответственно. При интратрахеальном введении $^{106}RuCl_3$ в количестве, создающем дозу в легких 500-700 Гр, опухоли легких обнаружены у 13 % крыс [157]. При имплантации в резиновых штифтах 296-592 кБк ^{106}Ru плоско клеточная карцинома легких развивается у 81 % крыс. При имплантации ^{106}Ru на платиновых цилиндрах в количестве, создающем дозы в легких 0; 7,4; 34; 360; 4600 и 16 000 Гр, плоскоклеточная карцинома развивается у 0; 0; 7,3; 22; 58 и 66 % крыс соответственно.

Нормирование

^{106}Ru относится к группе радиационной опасности Б (таблицы 2.2.9 – 2.2.11) [29]

Таблица 2.2.9 – Минимально значимые удельная активность рутения (МЗУА) и активность в помещении или на рабочем месте (МЗА)

Радионуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
^{97}Ru	1E+02	1E+07
^{103}Ru	1E+02	1E+06
^{105}Ru	1E+01	1E+06
^{106}Ru	1E+02	1E+05

Таблица 2.2.10 – Значения дозовых коэффициентов, предела годового поступления рутения с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала

Радионуклид	$T_{1/2}$	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon^{возд}_{перс}$, Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП^{возд}_{перс}$, Бк/год	Допустимая среднегодовая объемная активность $ДОА^{возд}_{перс}$, Бк/м^3
^{94}Ru	0,863 ч	Б	2,7-11	7,4+08	3,0+05
		П	4,4-11	4,5+08	1,8+05
		М	4,6-11	4,3+08	1,7+05
		Г	4,4-11	3,6+08	1,2+05
^{97}Ru	2,9 сут	Б	6,7-11	3,0+08	7,3+04
		П	1,1-10	1,8+08	7,3+04
		М	1,1-10	1,8+08	6,7+04
		Г	1,2-10	1,7+08	1,6+04
^{103}Ru	39,28 сут	Б	4,9-10	4,1+07	3,5+03
		П	2,3-9	8,7+06	1,4+03
		М	2,8-9	7,1+06	2,9+03
		Г	1,1-9	1,8+07	7,3+03
^{105}Ru	4,44 ч	Б	7,1-11	2,8+08	1,1+05
		П	1,7-10	1,2+08	4,7+04
		М	1,8-10	1,1+08	4,4+04
		Г	1,8-10	1,1+08	4,4+04
^{106}Ru	1,01 года	Б	8,0-9	2,5+06	1,0+03
		П	2,6-8	7,7+05	3,1+02
		М	6,2-8	3,2+05	1,3+02
		Г	1,8-8	1,1+06	4,4+02

Примечание. М – оксиды, гидроксиды, металл; П – галогениды; Г – тетраоксид рутения RuO_4; Б – иные соединения.

Таблица 2.2.11 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления рутения с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения

Радио-нуклид	Поступление с воздухом				Поступление с водой и пищей		
	Критическая группа КГ	Дозовый коэффициент, $\varepsilon^{возд}_{нас}$ Зв/Бк	Предел годового поступленя $ПГП^{возд}_{нас}$ Бк/год	Допустимая средне-годовая объемная активность, $ДОА^{возд}_{нас}$ Бк/м^3	Критическая группа КГ	Дозовый коэффициент $\varepsilon^{пищ}_{нас}$ Зв/Бк	Предел годового поступления, $ПГП^{пищ}_{нас}$ Бк/год
^{97}Ru	#2	6,1-10	1,6+6	8,6+2	#2	8,5-10	1,2+6
^{103}Ru	#5	3,09	3,3+5	4,6+1	#2	4,6-9	2,2+5
^{106}Ru	#6	2,8-8	3,6+4	4.4	#2	4,9-8	2,0+4

#2 – дети в возрасте 1-2 лет

#5 – дети в возрасте 12-17 лет

#6 – взрослые (старше 17 лет)

$УВ^{вода}$ - уровни вмешательства при поступлении с водой для ^{97}Ru, ^{103}Ru и ^{106}Ru, соответственно $9{,}3 \cdot 10^2$, $1{,}9 \cdot 10^2$ и $2{,}0 \cdot 10$ Бк/кг.

2.3 Уран 235, 238

Характеристика изотопов

Уран (U) - радиоактивный химический элемент III группы периодической системы Менделеева, относится к семейству актиноидов, атомный номер 92, атомная масса 238,029; металл.

Уран в металлическом виде серебристо-белого цвета. На воздухе при комнатной температуре он медленно окисляется и покрывается темной окисной плёнкой, которая не предохраняет его от дальнейшего окисления. Уран – активный химический элемент, реагирует (особенно при нагревании) со всеми химическими элементами кроме инертных газов, образует соединения со степенями окисления от +3 до +6. В растворе ионы U гидратированы и склонны к комплексообразованию.

Природный уран представляет смесь трех изотопов: ^{234}U (0,00537 % массы), ^{235}U (0,711 % массы), ^{238}U (99,184 % массы). Известны искусственные радиоактивные изотопы с массовыми числами 218, 219, 223 – 233, 236, 237, 239, 240, 242. Изотопы урана ^{238}U и ^{235}U являются родоначальниками двух радиоактивных рядов. Дочерними радионуклидами являются ^{234}Th и ^{231}Th, конечными элементами этих рядов – изотопы свинца ^{206}Pb и ^{207}Pb. ^{238}U способен захватывать нейтроны с оразованием новых трансурановых элементов, а ^{235}U под действием нейтронов расщепляется с освобождением громадного количества энергии.

Изотоп ^{238}U является α-излучателем с энергией α-частиц 4,26 МэВ и периодом полураспада $4{,}47 \cdot 10^9$ лет. Период полураспада ^{235}U - $7{,}04 \cdot 10^8$ лет, тип распада α-излучение с энергией 4,47 МэВ [40].

Уран широко распространён в природе. Количество урана в слое литосферы толщиной 20 км оценивается в $1{,}3 \cdot 10^{14}$ т. Содержание урана в земной коре составляет 0,003 %, он встречается в поверхностном слое земли в виде отложений. Уран – характерный элемент для гранитного слоя и осадочных пород земной коры, особенно обогащённых органикой. Основная масса урана находится в кислых породах с высоким содержанием кремния. В больших количествах как примесь уран присутствует в ториевых и редкоземельных минералах. Важнейшими урановыми рудами являются настуран (урановая смолка), уранинит и карнотит. Основными минералами — спутниками урана являются молибденит MoS_2, галенит PbS, кварц SiO_2, кальцит $CaCO_3$, гидромусковит и др.

Уран энергично мигрирует в холодных и горячих, нейтральных и щелочных водах в форме простых и комплексных ионов, особенно в форме карбонатных комплексов. Важную роль в геохимии урана играют окислительно-восстановительные реакции, поскольку соединения Урана, как правило, хорошо растворимы в водах с окислительной средой и

плохо растворимы в водах с восстановительной средой (например, сероводородных). Содержание природного урана в приземном воздухе обусловлено ветровым переносом поднятых с поверхности земли частиц почвы и поступлением золы в атмосферу при сжигании угля на ТЭС, а также добычей и переработкой урансодержащих руд.

Природный уран во внешней среде определяют методом радиометрического анализа, фотометрическим, экстракционно-люминесцентным, прямой и косвенной γ-спектрометрии и др. методами. Наиболее чувствительным и точным методом определения очень малых количеств урана является активационный метод [1]. М.М. Голутвиной и Ю.В. Абрамовым разработаны методы определения урана природного и обогащённого в биологических пробах при совместном нахождении его с плутонием [198].

Уран получают из урановых руд, содержащих не менее 0,02 % по массе урана Переработка урановой руды – это многотоннажная химическая промышленность, где наличествует химический и радиационный факторы. После гидрометаллургической переработки урановых руд, получаемые оксиды урана содержат ^{235}U, ^{234}U, ^{238}U.

Для нужд ядерной энергетики и для получения оружейного урана природный уран обогащают по изотопу ^{235}U. Различают уран низкого, среднего и высокого обогащения. Основная доля α-активности обогащённого урана (от 70 до 97 %) обусловлена ^{234}U. Удельная α-активность урана низкого обогащения в 4-6 крат, а высокого – в 100 крат превышает удельную α-активность природного урана. Уран, обеднённый по изотопу ^{235}U, образуется как отвальная фракция при обогащении урана по изотопу ^{235}U. Содержание по массе изотопов ^{235}U и ^{234}U в нём в несколько раз меньше, чем в природном уране. Удельная α-активность составляет $1,9\ 10^4$ Бк/г урана.

Извлечённый из облучённого ядерного топлива (ОЯТ) и дообогащённый по ^{235}U, представляет собой регенерированный уран, который пригоден для дальнейшего использования в качестве ядерного топлива. Различают уран, регенерированный из ОЯТ промышленных реакторов, работающих на природном уране, и ОЯТ реакторов АЭС на тепловых и быстрых нейтронах, а также транспортных реакторов. Изотопный состав регенерированного урана представлен изотопами урана природного происхождения (^{235}U, ^{234}U, ^{238}U), радионуклидами реакторного происхождения (РРП): ^{232}U, ^{233}U, ^{236}U, ^{228}Th с продуктами распада, изотопами плутония, ^{237}Np и осколками деления урана. Радиационная опасность регенерированного урана более высокая, чем урана аналогичного обогащения, содержащего только природную композицию изотопов урана

Промышленное получение металлического урана основано на восстановлении тетрафторида урана металлическим кальцием или магнием [1].

Уран является основным энергетическим сырьем для получения ядерного топлива. Природный уран применяется в промышленных реакторах для получения изотопов плутония. Уран, обогащенный до 7 % массы по ^{235}U, применяется в качестве ядерного топлива в реакторах АЭС. Уран более высокого обогащения применяется в транспортных и

исследовательских реакторах. Высокообогащённый уран применяется в изготовлении атомных бомб. Обеднённый уран применяется в изготовлении неядерных боевых зарядов. Известно применение природного урана в качестве физической защиты от γ-излучения. Регенерированный уран применяется как ядерное топливо в замкнутом ядерном топливном цикле (ЯТЦ) [1].

Пути поступления и особенности поведения в организме

Уран и его соединения могут поступать в организм через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и кожу. Уран является биоэлементом и входит в состав органов и тканей животных и человека. Естественное содержание урана в организме животных и человека чрезвычайно мало (0,01-0,2 мкг/г ткани).

Характер распределения в организме, величина отложения в органах и токсичность соединений урана зависят от их физико-химического состояния и степени растворимости [199]. Все соединения урана при контакте с биологическими средами переходят в раствор, но по скорости этого процесса они делятся на легкорастворимые и труднорастворимые (таблица 2.3.1).

Степень растворимости различных соединений урана влияет на их всасывание в организме при различных путях поступления. Коэффициент резорбции растворимых соединений урана в ЖКТ, по данным большинства авторов, не превышает 1% (таблица 2.3.2).

При ингаляции U_3O_8 в организме крыс задерживается 29% этого вещества. Резорбция труднорастворимых соединений урана из лёгких происходит в бóльших количествах, чем из ЖКТ. После ингаляционной затравки крыс диуранатом аммония в концентрации 10,1 мг/м^3 в течение 4 ч в лёгких крыс содержалось 72%, всосалось в кровь – 28% проингалированного количества [200].

Таблица 2.3.1 – Группы промышленных соединений урана по степени растворимости

Легкорастворимые соединения	Труднорастворимые соединения
Нитрат уранила $UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ Сульфат уранила $UO_2SO_4 \cdot nH_2O$ Уранилфторид UO_2F_2 Ацетат уранила $UO2(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ Гексафторид урана, UF_6	Окислы урана: двуокись UO_2, закись-окись U_3O_8, трехокись UO_3, пероксид $UO_4 \cdot 2H_2O$ Тетрафторид урана UF_4 Соли моноурановой и полиурановой кислот (уранаты и диуранаты)

Таблица 2.3.2 – Коэффициент резорбции растворимых соединений урана в ЖКТ

Соединение урана	Объект наблюдения	Коэффициент резорбции, %
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	Крыса	0,5
$^{238}UO_2F_2$	-«-	1-1,5
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	-«-	6,0
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	-«-	1,3
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	-«-	1,0
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	-«-	1,0
$Na_2\,^{238}U_2O_7$	Свинья	1,9
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Корова	0,61
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Курица	0,47
$^{238}UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Человек	0,3-3

Распределение труднорастворимого урана с момента поступления его в организм можно разделить на два периода. Ранний период (часы и сутки) характеризуется незначительным содержанием его в различных органах и тканях. Это связано с тем, что уран в труднорастворимой форме при поступлении в организм быстро покидает кровяное русло. В крови уран находится в виде двух равновесных комплексов с анионами двууглекислых солей и с белками. Уран в комплексе с анионами двууглекислых солей легко проникает в межклеточную жидкость и в кровь, но не проникает в клетки органов и тканей. Этот комплекс хорошо фильтруется почками, в небольшом количестве связывается протеинами в канальцах, реабсорбируется в кровь и частично выделяется с мочой. Комплекс урана с анионами двууглекислых солей проникает в межтканевую жидкость, омывающую кости, депонируется в костях, частично поступает в кровяное русло. Циркулируя в организме в растворённой форме, уран с током крови поступает в паренхиматозные органы, однако задержка его происходит в незначительных количествах. В ранние сроки максимальные концентрации урана определяются в почках и печени. Основными органами депонирования урана являются кости и почки. Причём в ранние сроки в почках может содержаться урана значительно больше, чем в костях. Поэтому в этот период почки могут явиться критическим органом.

Второй период – отдаленные сроки после поступления урана в организм (месяцы и годы). Для этого периода является характерным накопление урана в костях. Скелет в отдаленные сроки является критическим органом для урана. Экспериментальными исследованиями установлено, что отложение урана в различных частях скелета происходит неодинаково. Наибольшие количества его откладываются в позвоночнике, минимальные – в черепе. В костях крыс-самцов депонируется больше урана, чем у самок [201]. В молодом растущем

организме в связи с более интенсивным кровообращением уран откладывается в большем количестве, чем у взрослых животных. При хроническом поступлении урана с водой у взрослых людей в организме задерживается в среднем 1,1%, а у подростков 1,8% суточного поступления [202].

Ингаляционный путь поступления соединений урана. При ингаляционном поступлении растворимого азотнокислого уранила в концентрации от 0,3 до 20 мг/м^3 у крыс, кроликов и морских свинок уран обнаруживается преимущественно в почках и лёгких. Значительные количества урана определялись в костях (19,4%) и печени (19,2%)

Поглощённые дозы в лёгких, скелете и почках (главных органах депонирования) за 700 дней опыта после интратрахеального введения 1 мг обогащённого урана равны 0,15-0,6 (IV>VI), 0,5-0,6; 0,35-0,41 Гр соответственно. После внутривенного или интратрахеального введения 1 мг регенерированного урана поглощённые дозы в указанных органах не превышают 0,02 Гр за 700 дней.

Значительные количества урана обнаруживались в организме крыс, морских свинок и кроликов при ингаляции высококачественной руды, содержащей нерастворимые соединения урана. Так, при ингаляции высококачественной руды в течение месяца в среднем по 4,4 ч в день при концентрации 36 мг/м^3 на 28 сутки в лёгких крыс обнаружено урана 962, в почках – 0,2, печени – 0,2, костях – 4,2 мкг/г.

В работах Г.П. Галибина, Ю.В.Новикова есть данные по хронической ингаляции крыс диуранатом аммония в концентрации 8 мг/м^3. На 32-е сут опыта в лёгких крыс содержалось 87, почках – 6,9, скелете – 5,7, печени – 2,2 мкг/г U [200].

В опытах на крысах изучалась кинетика обмена и распределение U_3O_8 при хронической ингаляции по 4 ч в сутки. При вдыхании урана в концентрации 1 мкг/м^3 на 32 сут в лёгких накапливается до 158%, в скелете – 2,5%, в почках – 17% от ежедневно поступающего количества [200].

В работе Г.П. Галибина и Ю.Д. Парфёнова приведены сравнительные данные по содержанию в лёгких, скелете, печени и почках после ингаляции нерастворимых соединений урана U_3O_8, UF_4, $(NH_4)_2$ U_2O_7 (рисунок 2.3.1-2.3.4) [203].

Видно, что наиболее нерастворимый из трёх соединений урана U_3O_8 в большей степени накапливается в лёгких и более медленно выводится из них (рисунок 2.3.4). На рисунке 2.3.5 представлено отношение содержания соединений урана в организме к ежедневной экскреции с мочой, а на рисунке 2.3.6 – содержание радионуклида в критических органах (во всём теле, лёгких, скелете) в % от ежедневно ингалированной дневной дозы в динамике.

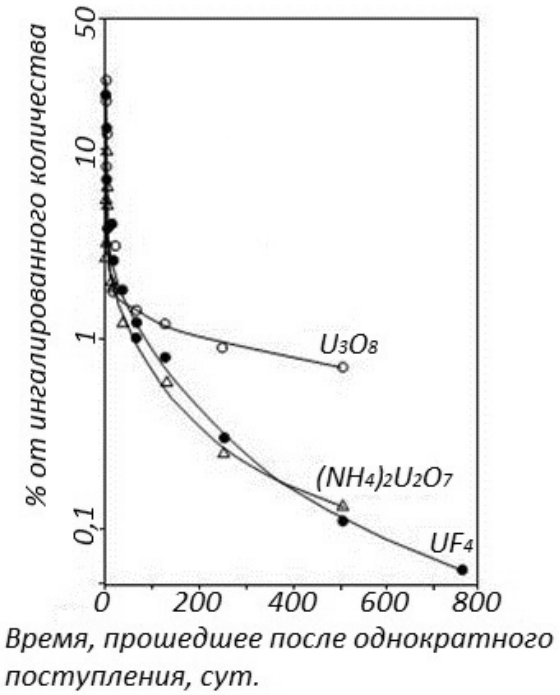


Рисунок 2.3.1 – Содержание урана в легких в % от однократно ингалированного количества.

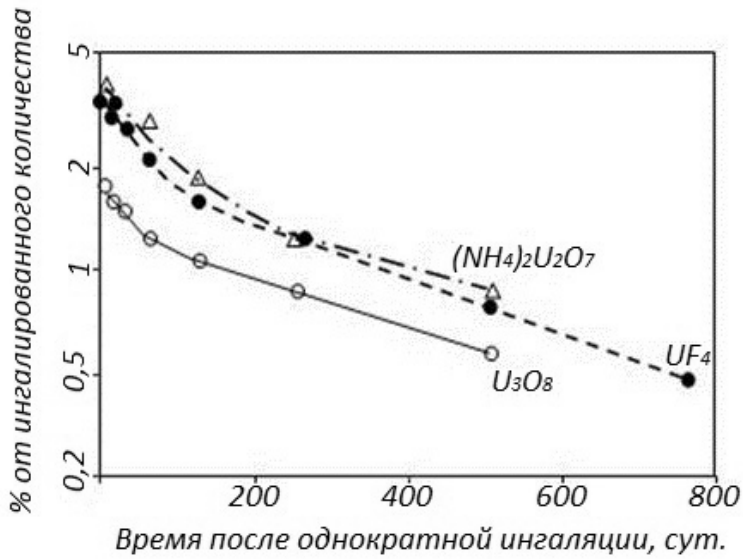


Рисунок 2.3.2 – Содержание урана в скелете в %
от однократно ингалированного количества.

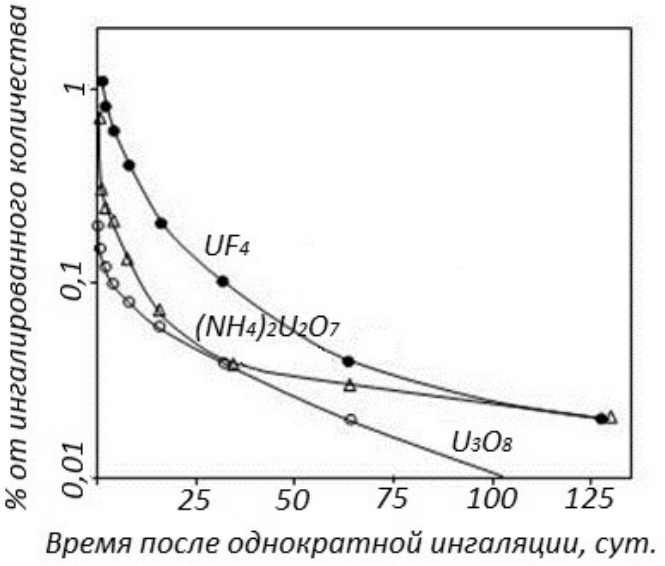


Рисунок 2.3.3 – Содержание урана в печени в %
от однократно ингалированного количества.

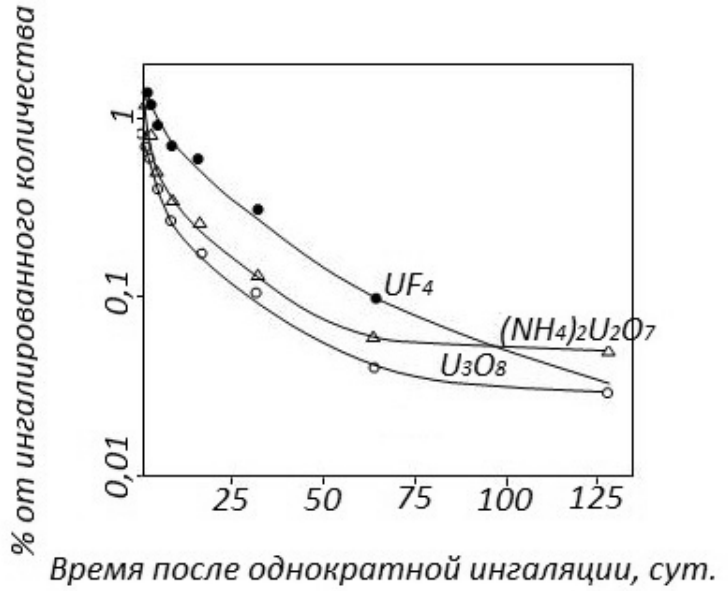


Рисунок 2.3.4 – Содержание урана в почках белых крыс в %
от однократно ингалированного количества.

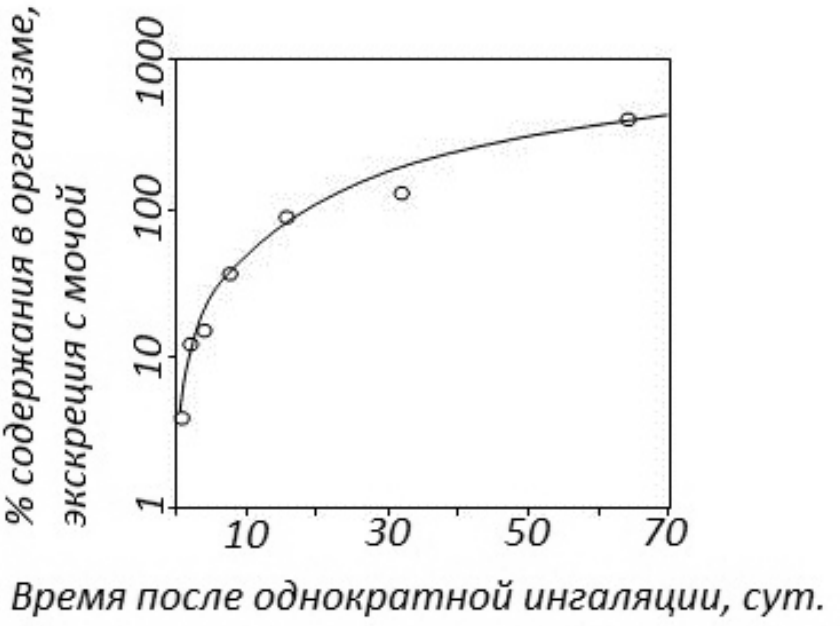


Рисунок 2.3.5 – Соотношение содержания урана в организме
к ежедневной экскреции с мочой

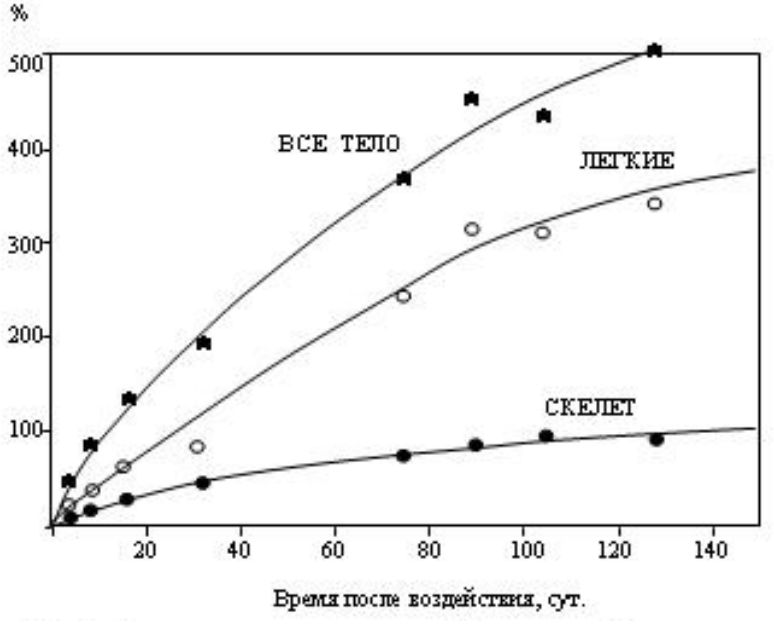


Рисунок 2.3.6 – Содержание урана в легких, скелете и во всем теле,
% от однократно ингалированного количества урана

Пероральный путь поступления. Г.П. Галибин и Ю.В. Новиков [200] изучали распределение растворимого диураната аммония в организме крыс при однократном введении в желудок в количестве 120 мг/кг. Максимальное содержание урана во всём организме обнаруживалось через 3 ч и составляло менее 1% от введённого количества. Уже через 2 сут в тканях желудочно-кишечного тракта количество урана уменьшается более чем в 50 раз. Содержание урана в печени находится на одном уровне в течение 8 сут. Почки по удельному содержанию урана в ранние сроки занимают первое место по сравнению с другими органами**.**

В ранние сроки (1-4 ч) в скелете откладывается не более 0,1% урана. До 4-х сут накопление урана происходит в значительных количествах. С 4-х по 16-е сут содержание урана в скелете не изменяется. После 16 сут начинается медленное выведение его из организма с периодом полувыведения 150-200 сут. Максимальная концентрация урана при хроническом поступлении наблюдается в костях. В отдалённые сроки кости содержат более 90% всего отложившегося в организме урана. Таким образом, скелет в отдалённые сроки является критическим органом для урана.

Изучение распределения урана в организме крыс при введении труднорастворимого соединения U_3O_8 через рот показало, что через 3-6 ч в организме животных содержалось около 0,21% от введённого количества. В печени максимальное количество урана отмечалось через 2-4 сут и было на уровне 0,01% введённого. В почках наибольшие количества урана наблюдались к концу первых суток (0,02%). Максимальное содержание урана обнаружено в скелете на 8-е сут (0,05%).

Изучалось распределение урана при длительном пероральном введении мышам уранилнитрата в дозе 0,02-20 мг. Через 9-11 мес в почках содержалось 3-10 мкг, в костях 26-77 мкг, в печени 0-0,5 мкг. Эти данные показывают, что основное количество урана при пероральном поступлении депонируется в костях и почках [200].

Известно, что стационарное (равновесное) распределение урана в организме животных характеризуется тем, что 74-76% U находится в опорно-покровных тканях, причём в костной ткани содержится 57-62% U. Концентрация урана в костной ткани человека варьирует от 11 до 16 мкг/кг, в мягких тканях – от 0,1 до 0,9 мкг/кг. Установлено, что с органическим матриксом трабекулярной кости связано 50% U, а с органическим матриксом кортикальной кости – лишь 15% общего количества [8].

Независимо от путей поступления в организм выделение урана происходит в основном с калом и мочой. Большая часть урана, поступившего в организм, выделяется в первые 24 ч. За первые сутки после внутривенного введения азотнокислого уранила выводится с мочой около 50% введённого количества. Выведение урана с калом незначительное и не превышает 1-3%. По данным Г.П. Галибина и Ю.В. Новикова выведение урана с калом в первые два года после поступления в организм составило 3-кратную величину по сравнению с выведением с мочой. Авторы рекомендуют после

однократного поступления, наряду с анализами мочи, проводить анализы кала на содержание урана.

В таблице 2.3.3 приведены данные по периодам полувыведения урана из различных органов после ингаляционного воздействия [200, 204].

После ингаляции труднорастворимых соединений урана выделение из лёгких происходит с несколькими периодами. Около 80% задержанного в лёгких урана выделяется с периодом полувыведения 1-2 сут, 15% - с периодом полувыведения, равным 30-40 сут, и оставшиеся 5% выделяются с периодом 240 сут. Через 512 сут после ингаляции в лёгких остаётся 0,9% первоначально задержанного в организме урана, в скелете обнаруживается 85% всего урана, имеющегося в организме.

Периоды полувыведения труднорастворимых соединений U не зависят от степени растворимости и путей поступления их в организм. Примерно половина задержанного урана при ингаляции выводится из организма с $T_{эф}$=50 сут, а оставшееся количество выделяется с $T_{эф}$=30÷500 сут [204].

Основными органами депонирования как растворимых, так и нерастворимых соединений урана являются скелет и почки [42]. Главными органами депонирования после введения в трахею являются лёгкие (IV>VI), почки и скелет, а при внутривенном введении – почки и скелет.

Таблица 2.3.3 – Биологические периоды полувыведения урана при ингаляционном поступлении в организм.

Объект исследования	Соединение урана	$T_б$ из лёгких, сут	$T_б$ из почек, сут	$T_б$ из скелета, сут
Крыса	$U_2O_7(NH_4)_2$	2 (80%)	16-32	250-300
		30-40 (15%)	-	-
		240 (5%)	-	-
Собака	UO_2	200	-	-
	U_3O_8	120	-	-
	U_3O_8	280	-	-
Человек	U_3O_8	121	-	-
	UO_2+ U_3O_8	118	-	-
	UO_2+ U_3O_8	-	-	450

Поглощённые дозы в лёгких, скелете и почках за 700 дней опыта после интратрахеального введения 1 мг обогащённого урана равны, соответственно 0,1-0,6 (IV>VI); 0,4-0,5; 0,4 Гр. После внутривенного или интратрахеального введения 1 мг регенерированного урана поглощённые дозы в указанных органах не превышают 0,02 Гр за 700 дней.

При введении обогащённого урана (IV, VI) в трахею поглощённая доза в почках и скелете в основном определяется изотопами урана, из которых ураном-234 обусловлено 96% дозы; поглощённая доза в лёгких на 30% (VI) – 50% (IV) обусловлена нептунием-237. При введении регенерированного урана (VI) доза в скелете и почках обусловлена изотопами урана; в лёгких 70% создаётся плутонием-239.

Биологическое действие соединений урана. Токсическое действие урана обусловлено его химическими свойствами и зависит от растворимости: более токсичны уранил и др. растворимые соединения урана. Отравления ураном и его соединениями возможны на предприятиях по добыче и переработке уранового сырья и др. промышленных объектах, где он используется в технологическом процессе. При попадании в организм уран действует на все органы и ткани, являясь общеклеточным ядом.

По влиянию на продолжительность жизни крыс интратрахеальное введение урана (VI) различного изотопного состава в 2 раза эффективнее его внутривенного введения, а также интратрахеального введения урана (IV). При этом способе введения урана максимально неэффективная доза по критерию «отсутствие сокращения продолжительности жизни» равна 2-2,4 мг/кг. Растворимые соединения урана временно тормозят прирост массы тела.

Фторид урана вызывает смертельный эффект через 10–13 сут у собак после однократной ингаляции в количестве 24 мг/м^3. Диоксид урана при такой же концентрации в воздухе при затравке собак в течение месяца вызывает гибель 60% животных. Закись-окись азота не влияла на продолжительность жизни крыс при концентрации в воздухе 1 мг/м^3 при воздействии в течение 4 мес по 4 ч. Доза на легкие составила 0,01 Гр (таблица 2.3.4). Для человека количество, не вызывающее в течение года изменения продолжительности жизни, составило 155 мг/м^3.

Признаки отравления ураном обусловлены преимущественно поражением почек (появление белка и сахара в моче, последующая олигурия), поражаются также печень и желудочно-кишечный тракт. Различают острые и хронические отравления; последние характеризуются постепенным развитием и меньшей выраженностью симптомов. При хронической интоксикации возможны нарушения кроветворения, нервной системы и др. Полагают, что молекулярный механизм действия урана связан с его способностью подавлять активность некоторых ферментов [199].

На основании анализа данных о влиянии соединений урана на организм вызываемые им биологические эффекты можно схематически представить в следующем виде (рисунок 2.3.7).

Таблица 2.3.4 – Доза-эффект по продолжительности жизни человека и животных при поступлении нерастворимых соединений урана.

Соединение урана	Количество поступившего урана	Вид животного	Сокращение продолжительности жизни	Авторы
Ингаляционный путь				
UF_4	однократно 24 мг/м^3	собака	гибель – 10–13 сут	[8]
UO_2	22 мг/м^3 (1 мес)	собака	гибель 60% жив.	[8]
U_3O_8	10 мг/м^3 по 4 ч 4 мес	крыса	Сокращение продолжительности жизни на 20%	[200]
	1 мг/м^3 по 4 ч 4 мес (доза 0,01 Гр)	крыса	Нет отклонений по сравнению с контролем	
Неповрежденная кожа				
UO_2, UO_4, U_3O_8, UF_4			Не проникают в организм и не вызывают признаков отравления	[199]

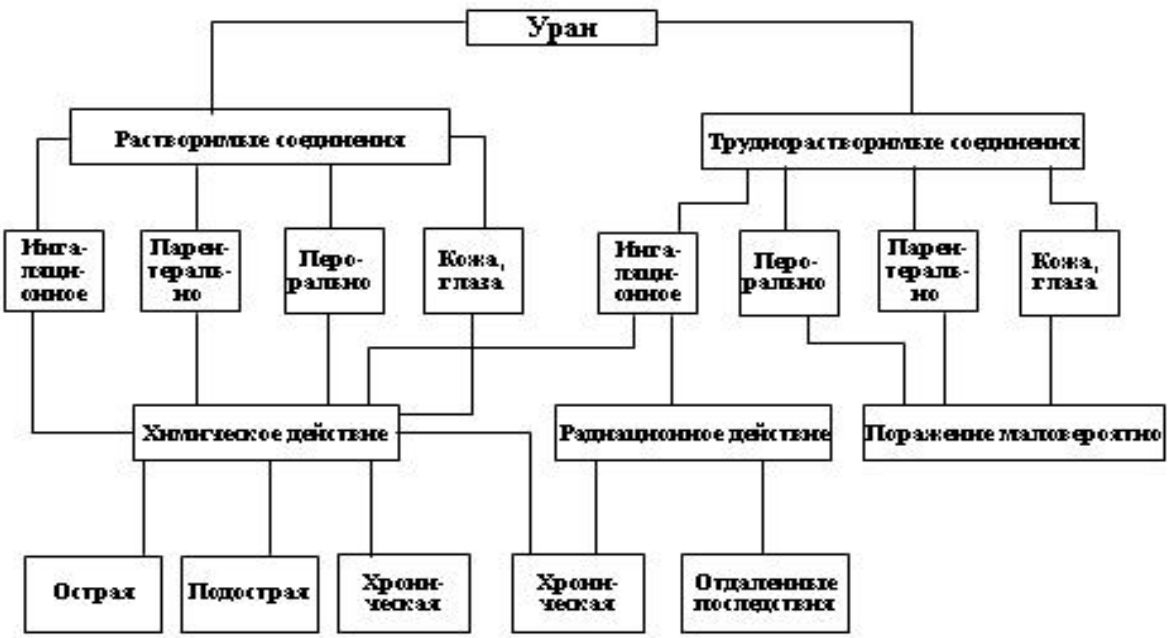


Рисунок 2.3.7 - Биологические эффекты, вызываемые ураном [199]

Экспериментальные данные. Оценивая токсичность урана, следует различать биологический эффект растворимых и нерастворимых соединений. Растворимые соединения урана более токсичны, чем нерастворимые. Из растворимых соединений урана более подробно изучен азотнокислый уранил.

Растворимое соединение урана $UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (азотнокислый уранил) значительно токсичнее труднорастворимого UF_4 (гексафторид урана). Наибольшая чувствительность к урану наблюдается у кроликов, менее чувствительными являются крысы (таблица 2.3.5) [200, 204, 205].

Таблица 2.3.5 – Токсичность соединений урана для разных животных при подкожном введении.

Вид животного	$UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$		UF_4	
	Доза, мг/кг	Гибель за 30 сут, %	Доза, мг/кг	Гибель за 30 сут, %
крыса	20,0	100	39,7	60
	5,0	40	13,2	20
	0,5	единичная	-	-
кролик	2,0	100	3,37	100
	1,0	70	1,32	единичная
	0,05	не вызывает гибели	-	-
собака	5,0	100	13,2	100
	2,5	80	-	-

Кроме фактора растворимости при оценке степени токсичности урановых соединений следует учитывать дисперсность частиц. Так, по данным Вильсона, токсичность U_3O_8 значительно зависела от дисперсности частиц. Мелкодисперсная фракция 0,5 мкм более токсичная, чем пыль с диаметром в 2,5 мкм. У животных наблюдались более выраженная задержка роста, повреждение почек. Крупнодисперсная аэрозоль задерживалась в лёгких кроликов в меньшем количестве – 47 мкг/г, мелкодисперсные частицы обнаруживались в количестве 1525 мкг/г свежей ткани. Токсичность труднорастворимых соединений урана при ингаляционном поступлении значительно возрастает с увеличением количества мелкодисперсных аэрозолей во вдыхаемом воздухе [цит. по 8].

После ингаляции труднорастворимых соединений выделение из легких происходит с несколькими периодами. Около 80% задержанного в легких урана выделяется с периодом 1–2 сут, 15% – 30–40 сут; 5% – 240 сут. Через 512 сут после ингаляции в легких остается 0,9% первоначально задержанного в организме урана, в скелете обнаруживается 85% всего урана, обнаруживаемого в организме. Из легких человека, биологический период полувыведения труднорастворимых соединений составляет 120 сут, из скелета – 450 сут.

Данные по биологическим эффектам для труднорастворимых соединений урана приводятся в таблице 2.3.6.

Таблица 2.3.6 – Зависимость доза-эффект по биологическим эффектам при ингаляционном поступлении нерастворимых соединений урана.

Соединение урана	Количество, ритм введения, доза вводимого соединения	Вид животных	Биологический эффект
UF_4	24 мг/м^3 Однократно	собаки	поражение почек. Гибель – 10–13 сут
урановая пыль. U_3O_8	31–91 мг/м^3 (1 ч в течение 5 лет) доза 0,1–0,4 Гр	собаки	пневмосклероз через 16 мес. бластомогенные эффект через 32-56 мес.
UO_2	5 мг/м^3 (в течение 5 лет)	собаки обезьяны	фиброз легких, лимфатических узлов
UF_4	100 мг/м^3 экспозиция 60 мин однократно	крысы	переносима, но вызывает нарушение функций органов и систем (печени, почек)
U_3O_8	10 мг/м^3 (по 4 ч 4 мес)	крысы	изменение белой и красной крови. Сокращение жизни на 20%
U_3O_8	1 мг/м^3 (по 4 ч 4 мес) Доза 0,01 Гр	крысы	Отклонений от нормы нет
малорастворимые соединения урана	0,5–0,25 мг/м^3 (в течение 5 лет) 2,5–10 мг/м^3 (в течение 5 лет)	100 человек 50 человек	не обнаружено поражений почек, легких и крови в течение 5 лет отсутствие клинических проявлений в течение 5 лет
труднорастворимые соединения	0,5–0,25 мг/м^3 хроническое воздействие	150 человек	признаков интоксикации не обнаружено

Наиболее токсичным среди растворимых соединений является UF_6. Очень летучее вещество, быстро гидролизующееся на воздухе с образованием ингаляции плотного белого дыма – фтористого уранила UO_2F_2 и фтористого водорода HF.

Ингаляция шестифтористого урана в концентрации 20 мг/м^3 вызывает 100%-ную гибель кроликов и мышей [8, 200]. Отличительной особенностью этого соединения является поражение всех слизистых оболочек (глаз, носоглотки, губ, бронхов). Гибель животных наступает от лёгочных кровотечений и отёка лёгких за счёт $HF \cdot UO_2F_2$. Соединение вызывает поражение почек – дегенерацию почечных канальцев. В крови повышается содержание небелкового азота и азота мочевины.

Пороговая доза для поражения почек составляет около 10 мкг/кг. Наличие или отсутствие протеинурии не является ориентиром при выявлении поражения почек.

Клинические проявления острой урановой интоксикации. Клиническая картина острого поражения растворимыми и нерастворимыми соединениями урана имеет определённое сходство. В том и другом случае различают несколько периодов в течение урановой интоксикации. Скрытый период продолжается от нескольких часов до нескольких суток. Период развёртывания основных симптомов – обычно 5-7 сут. Исход интоксикации – 15-30 сут. Отдалённые последствия поражений – от нескольких месяцев до нескольких лет.

Скрытый период характеризуется вялостью, снижением аппетита. В период развёртывания основных симптомов с 3-4-х сут появляется жажда, на 5-7-е сут рвота, гастрит, энтерит. При ингаляционном поступлении урана – хрипы в лёгких, начальные явления пневмонии. В последующие сутки развиваются симптомы поражения почек. Наиболее тяжёлые изменения отмечаются на 8-10-е сут, часть животных погибает. На 1-13-е сут наблюдается мышечная слабость, у некоторых животных паралич мышц и конечностей.

Период интоксикации ураном характеризуется выраженными изменениями со стороны крови. У животных отмечается увеличение СОЭ, снижение резистентности эритроцитов, выраженный лейкоцитоз до 20 тыс. в 1 $мм^3$ крови. Через 5 сут развивается лейкопения. В формуле крови – сдвиг влево, лимфопения, моноцитоз, уменьшение количества эозинофилов. При острой интоксикации ураном ведущая патология наблюдается со стороны почек. Заболевание протекает по типу токсического нефрита и в тяжёлых случаях сопровождается уремическим состоянием. Количество выделяемой мочи в первые сутки увеличивается, затем полиурия сменяется олигурией или анурией. В анализах мочи определяется белок, сахар, форменные элементы крови, ацетоновые тела, цилиндры, фосфаты. Нарушается секреторная и реабсорбционная функции почек. В крови увеличивается количество азотистых шлаков.

При остром воздействии различных соединений урана рано отмечаются нарушения деятельности со стороны ЖКТ. У животных развивается рвота, снижается аппетит, возникает энтерит. При воздействии малорастворимых соединений урана появляются диспептические явления, гипоацидный гастрит, нарушается углеводный, белковый, жировой и водный обмен. Выраженные изменения наблюдаются в сердечно-сосудистой системе. Ранняя сосудистая патология выявляется при поражении растворимыми соединениями урана. В большей степени поражаются сосуды почек, печени, лёгких и сердца. Из расширенных капилляров происходит диапедез эритроцитов, возникают микроскопические очажки кровоизлияний. При поражении ураном страдает лимфоидный аппарат селезёнки и лимфатических желез. В острой стадии поражения атрофия лимфоидного аппарата развивается на 4-5-е сут от начала воздействия.

Начальные признаки поражения костного мозга характеризуются гиперплазией с увеличением количества юных форм, затем наступает угнетение костномозгового кроветворения.

При ингаляционном воздействии различных соединений урана наблюдаются выраженные симптомы лёгочной патологии. Особенно отчётливо выявляется поражение органов дыхания при ингаляции UF_6. Острое воздействие этого соединения вызывает эмфизему, поражение слизистых оболочек носовой полости, рта, бронхов, лёгких. На вскрытии – геморрагический отёк лёгких. Менее выраженные изменения в лёгких – при воздействии малорастворимых соединений урана. При длительной работе в условиях высокой запылённости воздуха соединениями урана могут возникать поражения лёгких в виде начальных явлений пневмосклероза. У людей с выраженной интоксикацией может наблюдаться костно-болевой синдром.

Таким образом, в клинике острого уранового отравления наряду с обширной патологией различных органов и систем ведущим является нарушение функции почек. Смерть животных в острый период наступает обычно в течение первых 10-15 сут. У выживших животных через 45-60 сут наблюдается восстановление показателей периферической крови и обмена веществ [8].

Хроническое воздействие соединений урана. Отдалённые последствия. Хроническая урановая интоксикация развивается в результате многократного, длительного воздействия различных соединений урана. Длительный период времени опытные животные не отличаются от контрольных. В последующем у них наблюдается некоторая вялость, снижение массы тела. В костном мозге отмечается раздражение эритропоэза, ускоренное созревание эритробластов, некоторое увеличение количества тромбоцитов. Отмечается раздражение лимфоидного аппарата - относительный и абсолютный лимфоцитоз. Затем наступает снижение количественных показателей крови (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, тромбоциты, лейкоциты). Наблюдается абсолютная и относительная лимфопения, угнетение нейтрофильного лейкопоэза. Качественные изменения проявляются в анизоцитозе и пойкилоцитозе эритроцитов, пикнозе и гиперсегментозе ядер и вакуолизации цитоплазмы нейтрофилов.

У животных постепенно нарастают изменения со стороны почек. В моче периодически отмечают сахар, белок, в крови – азотемия. Наличие белка в моче многие авторы связывают с поражением самой паренхимы почечной ткани.

Уран может вызывать геморрагический паренхиматозный нефрит. Патология со стороны почек в ранний период связана с развитием некротического нефрита, который развивается в результате отложения иона уранила в эпителии канальцев.

Помимо функциональных и морфологических изменений почек наблюдается патология других органов и систем. Как при острых, так и при хронических нефритах наблюдаются изменения в печени. При хроническом поступлении урана в организм

наблюдаются жировое перерождение печени, полиморфизм и вакуолизация ядер клеток, нарушение углеводного обмена. Ряд авторов считают изменения в печени вторичными, обусловленными почечной патологией. Такое комбинированное повреждение почек и печени диагностируют как токсический гепатонефрит.

В клинической картине поражения ураном также имеют место функциональные и органические повреждения центральной нервной системы в виде астенического синдрома, вегетативной дисфункции. У животных отмечается возбуждение деятельности коры головного мозга, нарушается связь коры и подкорки, угнетается спонтанная деятельность коры, снижается реактивность бульбарных центров. При острой и хронической урановой интоксикации наблюдаются изменения в условно-рефлекторной деятельности, нарушаются процессы возбуждения и торможения.

В отдалённые сроки после поражения и при длительной урановой интоксикации отмечаются изменения функций эндокринных желёз, нарушения половой функции и репродуктивной способности животных [206].

В опытах на собаках с ингаляцией ^{235}U, обладающего значительно большей радиоактивностью, чем ^{238}U, в отдалённые сроки возникали злокачественные новообразования в лёгких. В этом случае биологический эффект был обусловлен не только химическими свойствами урана, но в большей степени его радиационным действием за счёт α-излучения [207].

Наиболее полно изучены отдалённые последствия на крысах (700 дней наблюдения) при интратрахеальном введении азотнокислого урана (IV или VI) различного изотопного состава.

В отдалённые сроки после интратрахеального введения обогащённого урана в количествах 0,5-10 мг/кг отмечено увеличение частоты злокачественных новообразований. Они были представлены остеосаркомами (1,5-5,8 мг/кг), раками почек (0,5-2,8 мг/кг) и лёгких (0,5-10,3 мг/кг), лимфолейкозами (0,5-18 мг/кг) и ретикулолимфосарком лёгких (2,8 мг/кг). Максимальная частота развития остеосарком (5,5%), рака лёгких (9,1%) и почек (4,2%) отмечена при суммарных накопленных в органах за всю жизнь дозах 0,4; 0,58 и 0,23 Гр соответственно (рисунки 2.3.8 - 2.3.11).

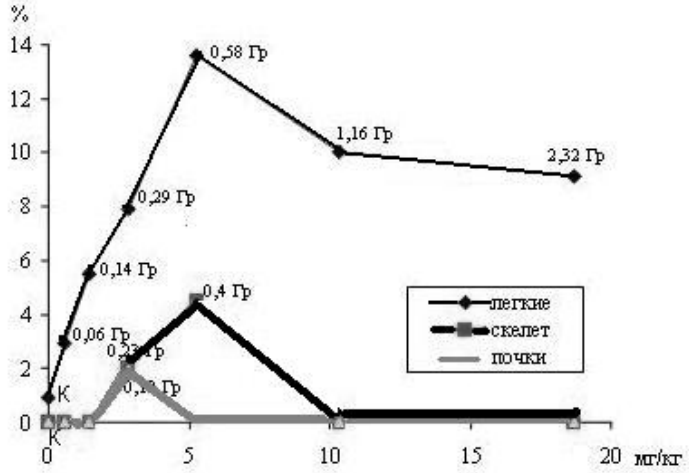


Рисунок 2.3.8 – Зависимость частоты развития у крыс опухолей легких, скелета и почек от количества интратрахеально введеного IV валентного урана и поглощенной дозы в соответствующем органе. К – контроль

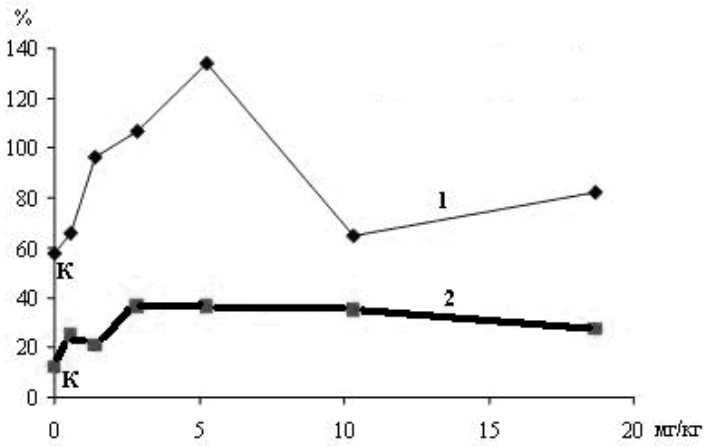


Рисунок 2.3.9 – Зависимость суммарного количества опухолей(1) и злокачественных опухолей(2) от количества интратрахеально введенного крысам IV валентного U. К – контроль

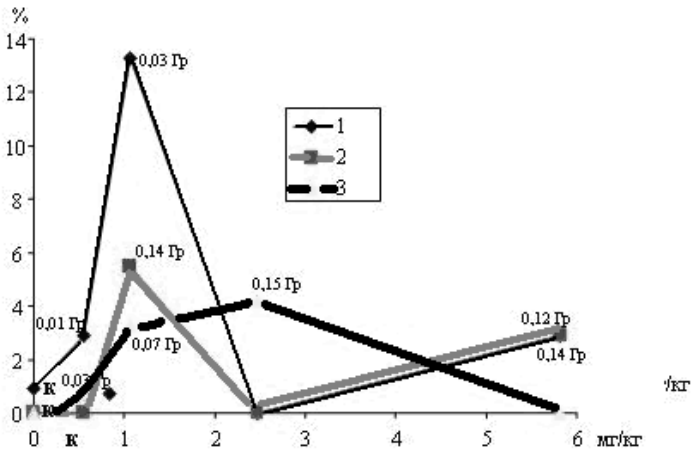


Рисунок 2.3.10 – Зависимость частоты развития опухолей легких (1), скелета (2) и почек (3) от количества интратрахеально введеного VI валентного урана и поглощенной дозы в соответствующем органе. К – контроль

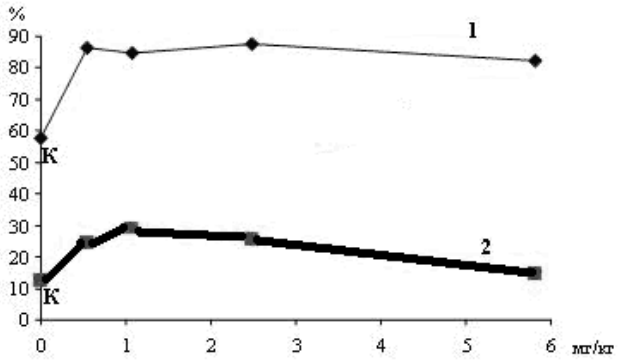


Рисунок 2.3.11 – Зависимость суммарного количества опухолей(1) и злокачественных опухолей(2) от количества интратрахеально введенного крысам VI валентного U. К – контроль

По частоте возникновения остеосарком и рака лёгких в области доз до 1,0 Гр обогащённый уран не отличается от нептуния-237 и плутония-239. На частоту развития злокачественных опухолей влияет суммарная поглощённая доза, неравномерность её распределения в определённом диапазоне доз (500-1500 сГр) [208].

Действие урана на организм человека. В нашей стране в 1950-1960 гг. достаточно интенсивно развивались клинические исследования по оценке здоровья персонала, занятого в добыче урана и в переработке облучённого урана. Наибольшая доля полученной научной информации относится к характеристике хронической урановой интоксикации у рабочих, занятых в период становления производства по переработке облучённого урана. К сожалению, в отличие от экспериментальных работ, обобщения результатов клинических исследований часто не содержали детального описания соединений урана, количественных характеристик содержания его в организме и поглощённых доз, описания сочетанного воздействия с другими профессиональными факторами.

При добыче и переработке урановой руды для получения металлического урана персонал имел контакт преимущественно с малорастворимыми соединениями урана и лишь при выполнении отдельных операций был возможен контакт с растворимыми соединениями.

На начальных этапах технологического процесса основными радиационными факторами были β- и γ-излучение, а на конечных этапах – внутреннее облучение от радиоактивных ингаляционных аэрозолей. В условиях нормальной эксплуатации производства вклад β-излучения составлял 16-47%, а доза излучения за рабочий день – 0,002-0,08 Р. При проведении ремонтных работ вклад в дозу β-излучения достигал 50-80% (0,02-0,12 Р) [209]. Специальное исследование, посвящённое оценке суммарных доз внешнего β- и γ-излучения, показало, что персонал, занятый на производстве получения урана (переработка уран-радиевых руд, очистка солей урана, получение металлического урана), подвергался внешнему облучению в дозах от 3,4 до 10,7 бэр/год и даже от 18 до 25 бэр/год. При ингаляционном поступлении в организм урана, очищенного от дочерних продуктов распада, мощность поглощённых доз в лёгких могла составлять 2-3 бэр/год; при поступлении естественного урана в равновесии с дочерними продуктами распада – 11-12 бэр/год, а при поступлении в организм урана, обогащённого изотопами $^{234,\ 235}U$ – 20-25 бэр/год. При работе с металлическим ураном дозы β-облучения были больше, чем при работе с различными солями урана (соотношение доз γ- и β-облучения – 30%:70%) [209].

Уран, как фактор профессионального воздействия на человека, рассматривается относительно производственной цепочки: добыча урановых руд, обработка их и получение урана, работа с облучённым ураном. Комплексное воздействие производственной пыли, урана, продуктов его распада приводит преимущественно к поражению бронхолёгочной системы (снижение показателей функций внешнего дыхания, хронический бронхит, рак лёгкого). Малорастворимые соединения урана производят выраженный токсический эффект, аналогичный эффекту тяжёлых металлов. Клиника интоксикации растворимыми соединениями урана полисимптоматична и включает симптомы поражения нервной системы, почек, кроветворения, функциональные сдвиги в печени и кишечнике. Следует подчеркнуть, что клинические симптомы профессиональной патологии развиваются при

дозах внутреннего облучения, многократно превышающих предел годовой дозы для персонала.

Состояние здоровья персонала обогатительных фабрик и предприятий по переработке урана изучено на 1489 работниках основного производства. В качестве группы сравнения подобраны 608 чел., адекватных по возрасту и стажу работы работникам механических цехов того же предприятия [210].

Поглощённая доза на лёгкие и скелет от суммы радионуклидов (уран, радий, торий) за всё время работы на изученных предприятиях была в пределах от 22 до 924 сЗв – максимально. У отдельных лиц не исключалось возможное гамма-облучение за счёт примеси коротко- и долгоживущих осколков деления ядра урана в регенерированном сырье.

Вариабельность интенсивных показателей распространённости изучаемых форм хронических заболеваний и синдромов, по-видимому, зависела от различия не только основных производственных, но и других факторов среды обитания (таблица 2.3.7).

Таблица 2.3.7 – Интенсивные показатели распространённости отдельных форм хронических заболеваний и отдельных синдромов на 10 тыс. обследованных

Заболевание	Интенсивные показатели по предприятиям			
	«Г»**	«Л»*	«Э»**	«К»
Ишемическая болезнь сердца	395,0	119,0	456,3	656,5
Нейроциркуляторная дистония	1580,0	515,8	813,4	521,8
Гипертоническая болезнь	686,1	337,3	694,4	723,9
Язвенная болезнь желудка и 12-п. кишки	665,3	654,8	615,1	834,9
Хронический холецистит	1101,8	158,8	515,8	608,1
Хронический гастрит	1413,7	773,8	1369,1	1346,8
Хронический бронхит	291,1	257,9	337,3	505,0
Пневмосклероз и усиление лёгочного рисунка	104,0	297,6	59,5	33,6
Хронический пиелонефтрит	291,1	119,0	297,6	394,7

* «Л» - обогатительная фабрика;

** «Г», «Э» - предприятия по переработке урана;

«К» - контрольная группа.

Пневмосклероз наблюдался чаще на предприятии (обогатительная фабрика) в профессиональной группе, занятой измельчением руды, в которой основными действующими факторами являются пыль, соединения урана, тория, радона. Обращает на себя внимание несколько большая частота соматических заболеваний на одном из двух предприятий по производству урана («Г»).

Клинически очерченных симптомов поражения почек, частота которых была характерна для основного производства, не выявлено. Однако авторам удалось выявить некоторые субклинические признаки в виде преходящей протеинурии, возможно связанной с разовыми поступлениями урана в количествах, повреждающих почечный эпителий (химическая токсичность) [210]. Минимальное действующее количество урана в суточной моче, обусловливающее протеинурию, по расчётам оказывалось равным (155±15) мкг/сут. Эти данные подтверждают факт химической токсичности урана для почек, определяемой разовыми суточными поступлениями урана.

Таким образом, у работников уранового производства установлены заболевания критических органов (лёгкие, почки). Однако при этом не формируются очерченные формы хронической урановой интоксикации. Содержание урана в критических органах у наиболее стажированных лиц, в среднем не превышало допустимого уровня (13 мг).

Данных по гигиенической обстановке в цехах по обработке и переработке металлического урана разной степени обогащения и по влиянию условий труда в этих цехах на состояние здоровья достаточно для ответа на вопрос о канцерогенном и в частности о лейкомогенном действии урана.

Так в цехе № 2 завода 20 НПО «Маяк» с 1949 по 1972 гг. вдыханию аэрозолей урана подверглись 171 мужчина и 115 женщин. Из числа работавших от злокачественных новообразований (ЗНО) умерло 8 мужчин и 2 женщины (при спонтанной частоте смертности от ЗНО соответственно 12 и 6,7 случая). Следовательно, относительный риск смертности от ЗНО у профессионалов мужчин составил 0,66, а у женщин ~0,3. Структуру смертности при такой статистике оценить нельзя. Можно лишь констатировать, что ни одного случая лейкемии ни среди умерших, ни по заболеваемости не было.

Среди работников газодинамической площадки у 51 мужчины, проработавших до возраста 60-69 лет, возникло 4 злокачественных новообразования, в том числе 1 лейкоз. В расчёте на 10^5 лиц количество лейкозов равно 50 (спонтанный уровень 42). Количество других злокачественных опухолей $150 \cdot 10^{-5}$ (спонтанный уровень – 1362), т. е. увеличения опухолей также не наблюдалось. На другой газодинамической площадке заболеваемость и смертность у профессиональных работников такого же возраста были ниже спонтанного уровня.

Длительное исследование состояния здоровья и заболеваемости 10.000 работников уранового производства завода 12 (цех № 2, № 1 и № 13) за 30-40-летний период показало, что частота лейкемии не изменилась по сравнению со спонтанным уровнем. Через 30-40 лет от начала работы в условиях цеха № 2 максимальное количество урана в организме обнаружено у 1 работника и составило 1900 мг, т. е в 3 раза выше количества, которое может создать дозу в костном мозге большую, чем 0,5 Зв.

Анализ структуры смертности от злокачественных новообразований у профессионалов, приступивших к работе в 1946-1956 гг. до введения эффективных средств защиты органов

дыхания, через 30-40 лет в возрасте 50-59 лет свидетельствует о том, что смертность от рака лёгкого составило $360 \cdot 10^{-5} \cdot$ г$^{-1}$ при стандартной частоте $236{,}2 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ (175÷293), т. е. в полтора раза выше стандартного показателя. В возрасте > 60 лет у работников цеха № 1 и 13 смертность составила $480 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ при спонтанном уровне $426{,}8 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ (328÷510), а в цехе № 2 до $846 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ была в 2 раза выше ожидаемой величины.

Среди работающих женщин через 30-40 лет от начала работы к возрасту 50-59 лет частота рака лёгкого составила $42 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ и достоверно не отличалась от спонтанного уровня $30{,}2 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ (6,2÷103,9). Однако, после 60-летнего возраста у женщин произошло существенное увеличение заболеваемости до $416{,}4 \cdot 10^{-5}$ г$^{-1}$ и было значительно больше спонтанного – 56,4 (18,5÷185). Для выяснения этого феномена нужны специальные исследования

Ретроспективная оценка эквивалентной поглощённой дозы в лёгких у работников цеха № 2 превышала 1 Зв. Поэтому исключать роль лучевого фактора нельзя. Однако, необходимо заметить, что уран обладает не столько лучевым, сколько химическим воздействием на ткани. Даже при поступлении в организм окисных форм типа U_3O_8, UO_2 и UO_3 часть этих соединений под влиянием метаболических процессов может превращаться в подвижные формы, которые транспортируются в организме и оказывают повреждающее действие не только в точках первичной локализации. Критическим органом в этом случае становятся почки [210].

Злокачественное перерождение в ткани лёгкого под влиянием различных соединений урана происходит спустя 30-40 лет от начала поступления аэрозолей металла в организм. Этот факт необходимо учитывать при оценке последствий воздействия обедненного урана (ОУ) на организм человека.

Г.И. Гнеушевой и А.М. Малашенко проведены работы по изучению причин возникновения различных заболеваний легочной системы у горнорабочих урановых шахт на урановых рудниках Желтореченского и Уч-Кудукского месторождений, старейших предприятиях горнорудной промышленности [211]. Проведенные исследования дополняют данные мировой литературы по эпидемиологии бронхолегочной заболеваемости и оценке риска рака легкого у горнорабочих урановых шахт. Длительный период наблюдения позволил определить вклады совокупности воздействующих профессиональных факторов на развитие силикоза, силикотуберкулеза, хронического бронхита и т.д., выявить ряд закономерностей проявления легочной патологии у шахтеров.

На двух месторождениях выявлено статистически достоверное по сравнению с ожидаемым увеличение частоты смертности от рака легких шахтеров урановых рудников. Показано, что пылевое и радиационное воздействие приводили к выраженной метаплазии, дисплазии и патологической пролиферации бронхиального эпителия. Рак легких у горнорабочих различался по частоте, исходной локализации, соотношением гистологических типов и механизмом развития. У шахтеров преобладал мелкоклеточный

рак, характеризующийся быстрыми темпами развития, ранними ближайшими и отдаленными метастазами.

В работе Fletcher F. И др. [212] приводятся коэффициенты риска для смертности от рака легкого при вдыхании аэрозолей руды, содержащей обедненный уран. Расчетный риск возникновения рака для легкого составляет 97% от суммарного риска для всех остальных органов.

Проведённый анализ экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных, связанных с воздействием нерастворимых соединений урана на человека, свидетельствует о том, что за счёт химического фактора, а также малоинтенсивного радиационного воздействия окиси урана возникновение лейкемии мало вероятно. В то же время, после длительного контакта с окисью урана через 30-40 лет может развиться рак лёгкого, при этом радиационная доза должна быть выше 7 Зв. Пороговая доза для развития остеосарком для α-излучателей составляет по экспериментальным данным 4 Зв, по эпидемиологическим – до 10 Зв [175].

Нормирование

Согласно Нормам радиационной безопасности (НРБ-99/2009) пределы годового поступления урана с воздухом и пищей для персонала и критических групп населения представлены в таблицах 2.3.8, 2.3.9.

Минимально значимые удельная активность (МЗУА) и активность в помещении или на рабочем месте (МЗА) ^{234}U, ^{235}U и ^{238}U составляют 1 E+01 Бк/г и 1 E+04 Бк соответственно.

Таблица 2.3.8 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления углерода с воздухом и пищей и допустимой объемной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения [29]

Радио-нуклид РН	Период полу-распада $T_{1/2}$	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
		Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{возд}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас,}^{возд}$ Бк/год	Допустимая среднегодо-вая объемная активность, $ДОА_{нас,}$ Бк/м^3	Критиче-ская группа КГ	Дозовый коэффи-циент $\varepsilon_{нас,}^{пища}$ Зв/Бк	Предел годового поступле-ния, $ПГП_{нас,}^{возд}$ Бк/год
^{234}U	22,44+5 лет	дети в возрасте 12-17 лет (#5)	4,2 - 6	2,4 + 2	3,3 - 2	дети в возрасте 1-2 года (#2)	1,3 - 7	7,7 + 3
^{235}U	7,04+8 лет		3,7 - 6	2,7 + 2	3,7 - 2		1,3 - 7	7,7 + 3
^{238}U	4,47+9 лет		3,4 - 6	2,9 + 2	4,0 - 2		1,2 - 7	8,4 + 3

Таблица 2.3.9 – Значение дозовых коэффициентов, предела годового поступления урана с воздухом и допустимой среднегодовой объемной активности в воздухе для персонала [29]

Радионуклид	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon_{перс, возд}$, Зв/Бк	Предел годового поступления ПГП $_{перс,}$ Бк/год	Допустимая среднегодовая объемная активность ДОА$_{перс,}$ Бк/м^3
^{234}U	2,44+05 лет	Б - быстро растворимые	5,5 - 07	3,6 + 04	1,5 + 01
		П – растворимые с промежуточной скоростью	3,1 – 06	6,5 - 03	2,6
		М – медленно растворимые	8,5 - 06	2,4 + 03	9,4 - 01
^{235}U	7,04 + 08 лет	Б - быстро растворимые	5,1 - 07	2,7 + 04*	1,1 + 0,1*
		П – растворимые с промежуточной скоростью	2,8 – 0,6	7,1 + 03	2,9
		М – медленно растворимые	7,7 - 06	2,6 + 03	1,0
^{238}U	4,47 + 9 лет	Б - быстро растворимые	4,9 - 07	6,0 - 07	2,4*
		П – растворимые с промежуточной скоростью	2,6 - 06	6,0 + 03*	2,4*
		М – медленно растворимые	7,3 - 06	2,7 + 03	1,1

* Соответствует годовому пределу поступления урана, равного 500 мг в год и величина которого определяется химической токсичностью соединений урана.

2.4 Радий и его изотопы

Физико-химические свойства

Атомный номер 88. Радий (Ra) – блестящий серебристо-белый металл. Быстро окисляется на воздухе, разлагает воду. Плавится и испаряется при температуре 700-960 ^oC. В соединениях проявляет степень окисления (+2). По химическим свойствам близок к барию. Образует растворимые (хлорид, бромид, сульфид, йодид, нитрат) и нерастворимые (карбонат, сульфат, хромат, оксалат) соли. Все соединения Ra на воздухе имеют бледно-голубоватое свечение за счёт самопоглощения α- и β- частиц, испускаемых при радиоактивном распаде ^{226}Ra и его дочерних продуктов. Один грамм ^{226}Ra выделяет около 550 Дж теплоты в час. Все изотопы радия радиоактивны. Известны изотопы с массовыми числами 213, 215, 219-230. Наиболее долгоживущий изотоп - ^{226}Ra ($T_{1/2}$ = 1620 лет) – является родоначальником одного из радиоактивных семейств.

Пробег α- частиц в воздухе составляет 3,9 см. Прокаленная соль радия является чистым α- излучателем. При накоплении в ней продуктов распада препарат становится

источником β- и γ- излучений. Равновесная соль Радия является мощным постоянным источником γ- излучения.

Практический интерес представляют ^{226}Ra, ^{228}Ra, ^{224}Ra и продукт распада ^{222}Ra ($T_{1/2}$ = 3,8 сут). Один грамм ^{226}Ra выделяет в сутки 1 мм^3 радона. Средняя энергия а- излучения ^{222}Ra, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{226}Ra равна соответственно 6,67; 5,75; 5,78; 4,86 МэВ (Бк•с). Таблица 2.4.1.

Таблица 2.4.1 – Ядерно-физические свойства основных радиоактивных изотопов радия. [56]

Радионуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, МэВ/(Бк•с)			Дочерний радионуклид
			α-излучения и ядер отдачи	Характеристического, γ- и аннигиляционного	β-излучения, конверсионных и Оже-электронов	
^{222}Ra	38 с	α	6,67	$9{,}15 \cdot 10^{-3}$	$8{,}48 \cdot 10^{-4}$	^{218}Rn радиоакт.
^{223}Ra	11,434 сут	α	5,75	$1{,}33 \cdot 10^{-1}$	$7{,}46 \cdot 10^{-2}$	^{219}Rn радиоакт.
^{224}Ra	3,66 сут	α	5,78	$9{,}89 \cdot 10^{-3}$	$2{,}21 \cdot 10^{-3}$	^{220}Rn радиоакт.
^{225}Ra	14,8 сут	β-	-	$1{,}37 \cdot 10^{-2}$	$1{,}07 \cdot 10^{-1}$	^{225}Ac радиоакт.
^{226}Ra	$1{,}6 \cdot 10^3$ лет	α	4,86	$6{,}74 \cdot 10^{-3}$	$3{,}59 \cdot 10^{-3}$	^{222}Rn радиоакт.
^{227}Ra	42,2 мин	β-	-	$1{,}66 \cdot 10^{-1}$	$4{,}28 \cdot 10^{-1}$	^{227}Ac радиоакт.
^{228}Ra	5,75 года	β-	-	$4{,}14 \cdot 10^{-9}$	$1{,}69 \cdot 10^{-2}$	^{228}Ac радиоакт.

Радий и его соединения широко распространены в природе и являются одним из основных источников естественного радиационного фона. В природе как члены естественных радиоактивных рядов встречаются ^{222}Ra (специальное название изотопа актиний-икс, AcX), ^{224}Ra (торий-икс, ThX), ^{226}Ra и ^{228}Ra (мезоторий I, MsThI). Существуют геохимические провинции с повышенным содержанием радия. Радий обнаружен в травянистых и цветочных растениях, кофе, древесине, морских водорослях и т.д.

Радий получают из урана радиохимическим методом и используют для изготовления радийбериллиевых источников нейтронов, получения радона в эманаториях; в гамма-дефектоскопии металлов, в медицине.

Пути поступления и особенности поведения в организме

Радий может поступать в организм через органы дыхания, ЖКТ и неповрежденную кожу. Поступление радия в организм человека с воздухом составляет примерно 1 фг/сут (1 фг (фемтограмм) = 10^{-15} г).

Содержание ^{226}Ra в отдельных компонентах рациона колеблется от 0,1 до 5 пг/кг. ^{226}Ra обнаружен также в большинстве исследованных проб питьевой воды. Его содержание составляет 0,3-8,0 пг/л в разных районах мира [142], за исключением небольшого числа районов с высоким содержанием Ra в воде. В организм с пищей поступает около 90% этого элемента, с водой – 10%. [22]

Среднее поступление ^{226}Ra с жидкостями и пищей составляет 2,3 пг/сут. В ЖКТ радий может попадать с загрязненных рук при курении и приёме пищи.

Данные по условному человеку (в пг): содержание радия в организме 31, в скелете 27; суточное поступление 2,3. [38] Радий быстро покидает кровеносное русло, но небольшое его количество длительно циркулирует в крови: через 14 лет после поступления данного изотопа в крови циркулировало около 0,03% количества, содержащегося в организме. Независимо от химической формы соединения радий при поступлении в организм депонируется в костной ткани. По данным наблюдений на людях, в скелете находится 80% радионуклида, по данным на животных – от 95 до 99%. В ранние сроки после введения заметное количество этого элемента находится в мягких тканях. Через 1 час после инъекции содержание радия в почках крысы составляет 3,45% на 1 г сырой ткани, в подчелюстной слюнной железе – 2,02%, в эпифизе бедренной кости – 4,82%, в диафизе – 1,42%. Однако уже через 1 сутки концентрация изотопа в костях на 1-2 порядка выше, чем в мягких тканях. Концентрация в костях молодых крыс в 10-20 раз выше, чем у старых животных. При поступлении радия в организм он, подобно кальцию, откладывается на поверхности костей и в областях костной ткани с интенсивным обменом веществ. В ранние сроки (первые 8 суток) концентрация радионуклида в эпифизе и метафизе бедра в 2,5-4 раза выше, чем в диафизе. Принято, что ^{226}Ra и ^{228}Ra распределяются по всему объёму минеральной кости, а ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{225}Ra и ^{227}Ra – по поверхности кости во все периоды времени после отложения их в скелете. [38] Выявлены два типа распределения радия: образование участков интенсивного отложения («горячих пятен») и сравнительно равномерное диффузное распределение. «Горячие пятна» содержат в 16-218 раз больше радия на единицу костной массы, чем участки диффузного распределения. [213]

^{226}Ra выводится из скелета человека с $T_б$ = 17,13 ± 1,16 лет, из лёгких – с $T_б$ = 180 сут. [214] Выведение Радия из организма происходит преимущественно через ЖКТ. В течение 24-48 ч с калом выводится большая часть принятого с пищей нуклида, с мочой – от 5 до 6%. Выведение нуклида через почки ограничено из-за его реабсорбции в канальцах. Взрослые животные выделяют с мочой и калом больше радия, чем молодые.

Биологическое действие

По данным Закутинского Д.И. с соав. [214], среднесмертельные дозы ^{226}Ra для животных можно представить в виде таблицы (2.4.2).

Человек. В литературе описано несколько случаев острых поражений радиоактивным радием. [215, 216] Одним из признаков радиевой интоксикации является лучевое поражение костной ткани – её деструкция, развитие радиационного остеита, который приводит к повышенной хрупкости и патологическим переломам кости. Радиационный остеит челюстных костей, как правило, осложняется инфекцией и протекает как хронический остеомиелит.

Таблица 2.4.2 – Среднесмертельные дозы ^{226}Ra

Путь введения	Введенная доза, кБк/г	Срок гибели животного, сут
Мыши		
В/в	1,85 14,8 25,9 111,0	360 120 30 10
В/б	37,0	30
Крысы		
В/в	11,1 18,5 74,0 296,0	360 100 20 10
В/б	37,0	30

Характерной для поражения радиоактивным радием является патология костного мозга. При вскрытии костный мозг имеет темно-красный цвет, отмечается большое скопление незрелых стволовых клеток. Такая патология расценивается как первая стадия лучевого остеита. Вторая стадия представляет собой «замещающий фиброз», когда ткань костного мозга замещается фиброзной тканью. Нарушение миелоидной пролиферации наблюдалось у больных, содержащих в организме большое количество радия (10-180 г) и погибших в течение 3-8 лет после окончания работы с радионуклидом. При опустошении костного мозга в селезенке и печени развиваются очаги экстрамедуллярного кроветворения. Наряду с изменениями гемопоэза у работниц радиевых производств нарушается овариально-менструальная функция. Отмечены случаи поражения кожи, ломкости ногтей, выпадения волос у людей, проработавших в контакте с Радием 1-2 года. Могут развиваться макроцитарная гипохромная анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Наряду с жалобами на общую слабость, головную боль, головокружение, боли в сердце у лиц, контактирующих с радием, возникают специфические боли в костях рук и ног, грудине, ребрах, иногда в позвоночнике. У таких больных наблюдаются изменения в нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной системах, ЖКТ, нарушается обмен веществ. [217]

Описан случай хронического поражения работницы, занимавшейся окраской циферблатов часов [216]. На протяжении 14 месяцев в её организм поступали соли радия. Содержание ^{226}Ra в организме составило 455 кБк. Одиннадцать лет работница была практически здорова. Затем появилась повышенная ломкость костей, через 2 года, 9 и 12 лет она перенесла разные по локализации переломы, через 26 лет наступила полная

слепота, имелся перелом ключицы. Через 40 лет после поражения больная скончалась от карциномы сфеноидального синуса, в её организме было обнаружено 281,2 кБк ^{226}Ra.

В отдаленные сроки после поражения радиоактивным радием развиваются злокачественные новообразования, наиболее часто - остеосаркомы. При обследовании 1933 красильщиц циферблатов обнаружено 56 случаев остеосарком, 29 случаев карцином параназальных синусов и воздушных клеток сосцевидного отростка; у 5 человек развились оба типа опухолей. Остеосаркомы наблюдались при кумулятивных дозах от 8,88 Гр (один случай) до 444,4 Гр, а карциномы – при дозах от 6,05 до 257 Гр. [218] Необходимо отметить, что карциномы синусов отсутствовали у пациентов, подвергшихся воздействию ^{224}Ra, хотя остеосаркомы были обнаружены.

Минимальная средняя доза в скелете, приводящая к гибели людей от остеосарком при инкорпорации ^{226}Ra и ^{228}Ra, равна или больше 11,6 Гр [218], ^{224}Ra – 0,9 Гр [219]. Для ^{224}Ra средняя доза в скелете составляет 0,72 Гр, средняя эндостальная доза – 6,4 Гр. [22] Остеосаркомы чаще всего возникают из эндостальных клеток, находящихся на расстоянии 10 мкм от поверхности кости. ^{224}Ra практически всю энергию распада отдаёт поверхности костных структур, куда первоначально поступают все остеотропные радионуклиды. При инкорпорации ^{226}Ra значительное количество проникает в минеральные структуры костной ткани, где отсутствуют эндостальные клетки, вследствие чего основная доля энергии α-излучения этого нуклида из-за малого пробега α- частиц в тканях (40 мкм) не реализуется. Доза ^{224}Ra на эндостальные клетки в 9 раз больше, чем средняя доза на всю кость, в то время как при инкорпорации она составляет приблизительно 2/3 среднего значения. [219]. Риск индукции остаосарком во время облучения эндостальных клеток при продолжительной инъекции ^{224}Ra у молодых составляет $25 \cdot 10^{-6}$ сГр$^{-1}$, у взрослых - $20 \cdot 10^{-6}$ сГр$^{-1}$. [22]. Скорость индукции остеосарком радиоактивным ^{224}Ra у мужчин и женщин одинакова.

При инкорпорации ^{226}Ra остеосаркомы отсутствовали у людей, в скелете которых аккумулировались дозы менее 8 Гр. Минимальный период развития остеосарком при инкорпорации ^{226}Ra при средних кумулятивных дозах 8,88 Гр для женщин и мужчин составляет 7 и 4 года соответственно. [213]

Нормирование

^{223}Ra и ^{224}Ra относятся к группе радионуклидной безопасности Б, где минимально-значимая активность (МЗА) составляет 1Е+0,5 Бк, в группе с радиационной безопасностью А – 1Е+0,4 Бк и 1Е+0,5 Бк соответственно. В таблице 2.4.3 указаны также МЗУА для всех изотопов Ra [29].

Таблица 2.4.3 – Минимально значимая удельная активность (МЗУА) и активность изотопов Ra в помещении и на рабочем месте

Изотопы Ra	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк	Группа радиационной опасности
^{223}Ra	1E+02	1E+05	Б
^{224}Ra	1E+01	1E+05	
^{225}Ra	1E+02	1E+05	
^{226}Ra	1E+01	1E+04	А
^{228}Ra	1E+01	1E+05	

Наиболее значимые нормативные показатели приведены в таблицах 2.4.4, 2.4.5, 2.4.6.

Таблица 2.4.4 – Значения дозовых коэффициентов предела годового поступления с воздухом и допустимой среднегодовой объёмной активности изотопов Ra для персонала.

Радио-нуклид	Период полураспада	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент ε возд , перс Зв/Бк	Предел годового поступления ПГП перс, Бк в год	Допустимая среднегодовая объемная активность ДОА перс, Бк/м3
^{223}Ra	11,4 сут.	П	6,9-06	2,9+03	1,2
^{224}Ra	3,66 сут.	П	2,9-06	6,9+03	2,8
^{225}Ra	14,8 сут.	П	5,8-06	3,4+03	1,4
^{226}Ra	1,60+03 лет	П	3,2-06	6,3+03	2,5
^{227}Ra	0,703 ч	П	2,8-10	7,1+07	2,9+04
^{228}Ra	5,75 лет	П	2,6-06	7,7+03	3,1

Таблица 2.4.5 – Значения дозовых коэффициентов, пределов годового поступления изотопов Ra с воздухом и допустимой объёмной активности во вдыхаемом воздухе для критических групп населения. [29]

Радио-нуклид	Поступление с воздухом				Поступление с пищей		
	Критическая группа, КГ	Дозовый коэффициент, $\varepsilon_{\text{нас.}}^{\text{возд.}}$, Зв /Бк	Предел годового поступления ПГП возд. нас. Бк/год	Допустимая среднегодовая допустимая активность ДОА возд. нас. Бк/м^3	Критическая группа, КГ	Дозовый коэффициент, $\varepsilon_{\text{нас}}^{\text{пища}}$, Зв /Бк	Предел годового поступления ПГП пищ. нас. Бк/год
^{223}Ra	#5	9,4-6	1,1+2	1,5-2	#2	1,1-6	9,1+2
^{224}Ra	#5	3,7-6	2,7+2	3,7-2	#2	6,6-7	1,5+3
^{225}Ra	#5	7,9-6	1,3+2	1,7-2	#2	1,2-6	8,3+2
^{226}Ra	#5	4,5-6	2,2+2	3,0-2	#5	1,5-6	6,7+2
^{228}Ra	#5	4,4-6	2,3+2	3,1-2	#5	5,3-6	1,9+

#2 – дети в возрасте 1 – 2 года; #5 – дети в возрасте 12-17 лет.

Таблица 2.4.6 – Значения дозовых коэффициентов ε (мЗв/Бк) при поступлении изотопов Ra в организм взрослых людей с водой и уровни вмешательства УВ (Бк/кг) по содержанию изотопов Ra в питьевой воде. [29]

Радионуклид	Дозовый коэффициент ε, Зв/Бк	Уровни вмешательства, УВ, Бк/кг
^{223}Ra	1,0-4	1,4
^{224}Ra	6,5-5	2,1
^{225}Ra	9,0-5	1,4
^{226}Ra	2,8-4	0,49
^{228}Ra	6,9-4	0,20

2.5 Радон и продукты его распада

Радон – элемент главной подгруппы восьмой группы шестого периода периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева, с атомным номером 86. Обозначается символом Rn (Radon). Простое вещество радон в нормальных условиях – бесцветный инертный газ; радиоактивен, может представлять опасность для здоровья и жизни. При комнатной температуре является одним из самых тяжелых газов. Изотоп (Rn^{222}) имеет наибольший среди других изотопов период полураспада – 3,8 сут.

Английский ученый Э. Резерфорд в 1899 году отметил, что препараты тория испускают, кроме α- частиц и некое неизвестное ранее вещество, так что воздух вокруг препаратов тория постепенно становится радиоактивным. Это вещество он предложил назвать эманацией (от латинского emanation – истечение) тория и дать ему символ Em. Последующие наблюдения показали, что и препараты радия также испускают некую эманацию, которая обладает радиоактивными свойствами и ведёт себя как инертный газ.

Первоначально, эманацию тория назвали тороном, а эманацию радия – радоном. Было доказано, что все эманации на самом деле представляют собой радионуклиды нового элемента – инертного газа, которому отвечает атомный номер 86. Впервые его выделили в чистом виде Рамзай и Грей в 1908 году, они же предложили назвать газ Нитон (от лат. nitens – светящейся). В 1923 году газ получил окончательное название радон и символ Em был сменён на Rn.

Физико-химические свойства, нахождение в природе, применение

Радон – бесцветный газ без запаха, атомный номер 86, атомная масса 222. Теплота плавления 2,7 кДж/моль, теплота испарения 18,1 кДж/моль, молярная теплоёмкость 20,79 Дж (К·моль), растворимость в воде 460 мл/л.

Кристаллическая решетка простого вещества. Структура решётки – кубическая, гранецентрированная; теплопроводимость (300К)(, при 0^oC) 0,0036 Вт/м·к. [220]

Природные изотопы Радона – ^{212}Rn ($T_{1/2}$ = 0,035 с); ^{219}Rn, или актинон; ^{220}Rn, или торон ($T_{1/2}$ = 54,5 с); ^{222}Rn ($T_{1/2}$ = 3,38 сут). Все они – члены собственных радиоактивных рядов, дочерние группы распада изотопов радия. Распадаясь с испусканием α- частиц, образуют изотопы полония. Искусственно получены 24 радиоактивных изотопа радона с массовыми числами 200-226. Таблица 2.5.1.

Таблица 2.5.1 – Ядерно-физические свойства основных радиоактивных изотопов радона. [56]

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Средняя энергия излучения, МэВ/Бк·с		Дочерний радионуклид / выход
			Характеристическое, γ- и аннигиляционное излучение	β- излучение, конверсионные электроны и электроны Оже	
^{218}Rn	35 мс	а	$4{,}56 \cdot 10^{-4}$	$1{,}40 \cdot 10^{-5}$	^{214}Po радиоакт.
^{219}Rn	3,9 с	а	$5{,}58 \cdot 10^{-2}$	$6{,}30 \cdot 10^{-3}$	^{215}Po радиоакт.
^{220}Rn	55,6 с	а	$3{,}85 \cdot 10^{-4}$	$8{,}91 \cdot 10^{-6}$	^{216}Po радиоакт.
^{222}Rn	3,8235 сут	а	$3{,}89 \cdot 10^{-4}$	$1{,}09 \cdot 10^{-5}$	^{218}Po радиоакт.

Радон входит в состав радиоактивных рядов ^{238}U, ^{235}U и ^{232}Th. Ядра радона постоянно возникают в природе при радиоактивном распаде материнских ядер. Равновесное содержание в земной коре $7 \cdot 10^{-16}$% по массе. Ввиду химической инертности радон относительно легко покидает кристаллическую решётку «родительского» минерала и попадает в подземные воды, природные газы и воздух. Поскольку наиболее долгоживущим из четырёх природных изотопов радона является ^{222}Rn, именно его содержание в этих средах максимально.

Концентрация радона в воздухе зависит в первую очередь от геологической обстановки (так, граниты, в которых много урана, являются активными источниками радона, в то же время над поверхностью морей радона мало), а также от погоды (во время дождя микротрещины, по которым радон поступает из почвы, заполняются водой; снежный покров также препятствует доступу радона в воздух). Перед землетрясением наблюдалось повышение концентрации радона в воздухе, вероятно, вследствие более активного обмена воздуха в грунте ввиду роста микросейсмической активности.

Радон вносит основной вклад в естественную радиоактивность атмосферного воздуха и уровня облучения окружающей среды и человека за счёт естественных источников радиации. Природный радон, образующийся в радиоактивных рудах, постоянно поступает в гидросферу и атмосферу. Среднее объёмное содержание радона в атмосфере $6 \cdot 10^{-18}$%.

Радон встречается во многих материалах, откуда он может частично диффундировать в окружающую среду. Наибольшее содержание ^{222}Rn и ^{220}Th наблюдается в приземном слое атмосферы. С увеличением высоты оно уменьшается (Таблица 2.5.2).

Таблица 2.5.2 – Содержание ^{222}Rn и ^{220}Th в приземном слое атмосферы. [56]

^{222}Rn		^{220}Th	
Высота, м	Содержание, %	Высота, м	Содержание, %
0,01	100	0	100
1	95	5	70
10	87	10	50
100	69	25	20
1000	38	50	5
7000	7	100	0,5

Концентрация радона на высотах, начиная с 0,1 км над уровнем моря и до высот в 2-3 км, колеблется от 3,7 до $37 \cdot 10^{-4}$ Бк/л, но на больших высотах не превышает $3,7 \cdot 10^{-4}$ Бк/л. Концентрация радона на уровне земной поверхности в воздухе континентальных областей равна примерно $37 \cdot 10^{-4}$ Бк/л. Концентрация радона в почвенном воздухе колеблется от 2,6 до 44,4 Бк/л. В нижних слоях почвы содержание элемента заметно возрастает. Так, в исследованиях ряда зарубежных ученых [221, 222] было показано, что в измерениях почвенного воздуха (2002-2004 гг.) концентрация радия (^{226}Ra) была постоянной, в то время как концентрация радона увеличивалась с глубиной. Она увеличивалась до глубины 80 см, затем на глубине 80-130 см была постоянной и глубже – опять увеличивалась. Концентрация радона на большой глубине может быть хорошо представлена с помощью математических моделей, однако на незначительной глубине эти модели не действуют.

Содержание радона в природных водах колеблется в широких пределах. В обычных питьевых и речных водах содержится около 3,7 Бк/л, в морской воде – 1,11 Бк/л. Концентрация 0,37 Бк/л характерна для озёр и рек, концентрация 3,7-370 Бк/л – для грунтовых вод. Более высокие концентрации радона наблюдаются в водах некоторых минеральных курортов. Концентрацию порядка 37 Бк/л часто определяют в водопроводной воде из артезианских скважин. Если считать, что человек потребляет в день 0,3 л воды, содержащей 37 Бк/л ^{222}Rn, то расчётная поглощенная доза для желудка равна примерно 0,02 мГр/год, а доза для облучения всего тела ~ в 100 раз меньше.

Антропогенными источниками поступления радона (^{222}Rn) в окружающую среду являются: в атмосферный воздух – растения и грунтовые воды (менее ЭБк/год), природный газ (около 100 ТБк/год), сжигаемый каменный уголь (около 10 ТБк/год), образование этого радионуклида в домах (примерно 10 ПБк/год). К локальным источникам поступления ^{222}Rn в атмосферу можно также отнести геотермальные энергетические станции, добычу фосфатов, вулканическую активность.

Концентрация Rn в помещениях в 4-6 раз выше, чем в атмосферном воздухе. Основная часть Rn в помещениях накапливается из строительных материалов. Радиоактивность подвального воздуха в 8-25 раз выше радиоактивности атмосферного воздуха. Средняя концентрация Rn для всех изолированных помещений составляет 0,16 Бк/л, в США по нормативу – 0,15 Бк/л (Таблица 2.5.3.)

Радон используют в медицине для приготовления радоновых ванн. В лечебных целях при различных, преимущественно хронических, заболеваниях применяют радоновые ванны, а также орошение и ингаляции, терапевтический эффект которых связан с радиационным воздействием всосавшегося радона и продуктов его распада. Нижний предел концентрации радона для отнесения вод к радоновым – 185-370 Бк/л. В отечественной бальнеотерапии по концентрации радона выделяют следующие разновидности радоновых вод: очень слаборадоновые (185-740 Бк/л), слаборадоновые (741-1480 Бк/л), радоновые средней концентрации (1481-2960 Бк/л), высокорадоновые (2961-4440 Бк/л), очень высокорадоновые (более 4440 Бк/л).

Радонотерапия (разновидность альфа-терапии) – один из видов лучевой терапии с использованием очень малых доз излучения. Основным действующим фактором является α- излучение радона и его короткоживущих дочерних продуктов. При лечении радоновыми ваннами в основном облучается кожа, при питье – органы пищеварения, при ингаляциях – органы дыхания. [56, 223]

Радон используется также в сельском хозяйстве для активации кормов домашних животных, в металлургии в качестве индикатора при определении скорости газовых потоков в доменных печах, газопроводах. В геологии измерение содержания радона в воздухе и воде применяется для поиска месторождений урана и тория, в гидрологии – для исследования взаимодействия грунтовых и речных вод. Динамика концентрации радона в подземных водах может применяться для прогноза землетрясений. [224]

Таблица 2.5.3 – Эквивалентные равновесные концентрации радона и мощность эквивалентной дозы в жилых домах различных стран (коэффициент равновесия равен 0,5)

Страна	Здание, помещение	Эквивалентная равновесная концентрация, Бк/м^3	Мощность эффективной эквивалентной дозы, мЗв/год
Австрия	Среднее значение	12	0,7
Венгрия	Изолированные квартиры	20	0,2
Великобритания	Доза на одну семью	15	0,92
Великобритания	Среднее значение	13	0,79
Дания	Подвальное помещение, толстые строительные элементы	4,8	0,3
Канада	Типичные канадские дома	17	1,0
Норвегия	Квартиры, кроме первого этажа Среднее значение	11 26	0,7 1,6
Польша	Среднее значение	6-17	0,36
СССР	Квартиры, кроме первого этажа Дома на одну семью и квартиры в первых этажах	4,8 16	0,29 0,98
США (Нью-Джерси, Нью-Йорк)	Среднее значение	15	0,92
Франция	Квартиры, кроме первого этажа	17	1,0
ФРГ	Среднее значение для 32 домов	8,1	0,5
Швеция	Среднее значение	60	3,7
Разные страны	В основном каменные дома и жилые помещения в многоквартирных домах	18	1,1

Пути поступления и особенности поведения в организме

Главный источник поступления в организм человека короткоживущих продуктов распада Rn – воздух (особенно воздух предприятий, где добывают и перерабатывают радиоактивные руды); второстепенные источники – питьевая вода, распад изотопов Ra, инкорпорированного в скелете, радоновые процедуры, применяемые в медицинских учреждениях. Основной путь их проникновения в организм – органы дыхания, но в

зависимости от обстановки (например, при питье радоновой воды), эту роль может выполнять ЖКТ и очень редко – при приёме радоновых ванн – кожа. Суточное поступление с пищей продуктов распада радона колеблется от $(22\text{-}26)\cdot10^{-2}$ Бк для жителей юга России, до $(74\text{-}148)\cdot10^{-2}$ Бк для крайнего севера.

Изотопы радона – инертные газы, и поэтому их распределение в организме существенно отличается от поведения продуктов их распада. Радон легко растворяется в крови, воде и других жидкостях организма, значительно лучше растворяется в жирах, что обуславливает эффективное поглощение его жировыми тканями при поступлении в организм.

При ингаляции радон распределяется сравнительно равномерно во всём теле, за исключением жира, надпочечников и костей. Доза за счёт Rn составляет приблизительно 1% от дозы, создаваемой дочерними продуктами распада Rn. Выведение Rn из организма, независимо от способа введения, осуществляется главным образом через лёгкие (90% общего количества при ингаляции) и отчасти с мочой (0,1-0,25%). Около 90% Rn выделяется из организма человека за 1 час, полностью – за 6-7 часов. $T_б$ ^{220}Rn из крови составляет 4,5 мин., поэтому почти весь торон распадается прежде, чем вновь попадает в лёгкие. Концентрация ^{220}Rn в воздухе лёгких из-за небольшого $T_б$ никогда не достигает его концентрации в атмосфере.

Короткоживущие продукты распада изотопов радона, попадая в ЖКТ (с водой, пищей, в процессе самоочищения лёгких и т.д.), практически не достигают его стенок и распадаются в его содержимом, не поступая в кровь.

Распределение долгоживущих продуктов распада радона, как и других радионуклидов, определяется их химическими и физико-химическими свойствами. ^{212}Pb накапливается в значительных количествах в костях, зубах и ногтях человека; ^{210}Bi в основном концентрируется в печени, почках и лёгких; ^{210}Po обнаруживается практически во всех органах и тканях, но наибольшие его количества определены в печени, мышцах, крови и почках. Выведение его осуществляется преимущественно через ЖКТ и почки, причём 0,9 ^{210}Po экскретируется с калом и только 0,1 с мочой. $T_б$ соответственно равны 37±6 и 35,7±4 сут. Средний $T_{эфф}$ ^{210}Po из всего организма составляет 37±6 сут.

Биологическое действие

Токсическое действие на животных (вдыхание радона в концентрации 37 Бк/л) вызывает их гибель (мыши) через 22-30 суток. На вскрытии: истощение, бледность и атрофия внутренних органов, лимфатических узлов; гиалиновая и жировая дегенерация почек и печени.

При одноразовой ингаляции для мышей $ЛД_{50/30}$ = 277 МБк/л. Однократная ингаляция Rn в концентрации 133 МБк/л в течении 5 минут вызывает 100% гибель мышей через 40 суток. У животных развиваются токсическая пневмония, лейкоцитоз, снижение

Нв, перед гибелью – лимфопения. На вскрытии: гиперемия органов, изъязвления в кишечнике, очаги некрозов в костном мозге.

Для кроликов при 3-часовой ингаляции $ЛД_{50/30}$ = 10,7-12,5 МБк/л. При 4-часовой ингаляции радона в концентрации 2,96 МБк/л у крыс отмечены отёк лёгких, очаговая эмфизема, поражение бронхов; в отдалённые сроки – развитие новообразований [56].

- Исторически впервые рак лёгких был обнаружен в конце 19 века у шахтёров рудников Шнееберга и несколько позднее – Яхимова (Иоахимсталя) (Германия, Чехословакия). Более чем в 50% случаев (до 60-80%) причиной их смерти был рак лёгких, преимущественно бронхогенного типа. Наблюдавшаяся смертность в 30-50 раз превышала ожидаемую. Характерно, что возраст горняков на момент смерти от рака лёгких в большинстве случаев не превышал 50-55 лет, а заметная доля их умерла даже моложе 40 лет. Латентный период – время от начала работы в руднике до смерти от рака лёгких – составлял в Шнееберге 15-18 лет, в Яхимове – 13-25 лет. По данным [225], концентрация радона в рудниках колеблется в пределах 10-700 кБк/м^3.

- Распад ядер радона и его дочерних изотопов в лёгочной ткани вызывает микроожог, поскольку вся энергия альфа-частиц поглощается практически в точке распада. Особенно опасно сочетание воздействия радона и курения. Считается, что радон – второй по частоте (после курения) фактор, вызывающий рак лёгких. Рак лёгких, вызванный радоновым облучением, является шестой по частоте причиной смерти от рака [221].

- Связь между риском возникновения рака лёгкого и курением. Так исследования [226, 227] связи и корреляции радона, курения, силикоза и рака лёгкого у французских и немецких шахтёров урановых рудников, показали, что существует прямое значительное соответствие между риском возникновения силикоза и рака лёгкого и концентрацией Rn в воздухе шахты. Риск гибели от рака лёгкого увеличивается с увеличением выхода радона. Радон, курение и силикозный статус являются тремя факторами, каждый из которых имеет специфический эффект в качестве причины возникновения рака лёгкого.

Исследования, выполненные в разных странах, показывают, что медианное значение эквивалентной равновесной концентрации дочерних продуктов радона в воздухе жилых помещений составляет 8-25 Бк/м^3. Это означает, что эквивалентная доза в бронхиальном эпителии приблизительно в 10 раз выше доз от всех природных источников радиации в других органах и тканях человека. Вклад облучения лёгких в эффективную эквивалентную дозу от всех источников составляет 40-50%. Удвоение частоты раков лёгких по сравнению с необлученным населением следует ожидать у людей, облучающихся в течение жизни дочерними продуктами радона при их концентрации в воздухе жилых помещений, равной 300-500 Бк/м^3. Предполагают, что 20% раков бронхов обусловлены воздействием радона и продуктов его распада [2, 34].

В более новых исследованиях отечественных учёных [211] была изучена причинная зависимость возникновения различных заболеваний лёгочной системы у горнорабочих

урановых шахт (Желтореченское и Уч-Кудукское месторождения), подвергающихся воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов, ведущими среди которых продолжают оставаться кварцсодержая пыль урановой руды и дочерние продукты изотопов радона.

Высокая температура, перепады температур и высокая влажность рудничного воздуха, значительная физическая нагрузка увеличивают в 1,5 раза частоту, в 2 раза глубину и в 3,5 раза объём дыхания, что приводит к большему поступлению, накоплению и воздействию на лёгкие пыли урановой руды и ДПР (дочерних продуктов распада). Тем самым это способствует существенному усилению фиброгенного и онкогенного эффектов.

Развитие профессиональной патологии органов дыхания у горнорабочих обусловлено одновременным воздействием всем комплексом производственных факторов рудничной атмосферы, значимость которых различна для разных сроков профессионального контакта. Пылерадиационная обстановка на рудниках за длительный период наблюдения значительно менялась, существенно улучшалась по мере внедрения новых способов бурения, улучшения вентиляции и других мероприятий.

Клиническими проявлениями воздействия производственных факторов явилось развитие всех форм профессиональных бронхолёгочных заболеваний (силикоза, силикотуберкулёза, хронического бронхита, рака лёгких). Вклад различных заболеваний в общий уровень профессиональной лёгочной заболеваемости существенно менялся. В первые 18-20 лет работы на рудниках пневмокониозы у горнорабочих были практически единственной формой профессиональной лёгочной патологии на рудниках, в последующие годы стали регистрироваться хронические бронхиты и рак лёгкого.

На двух месторождениях выявлено статистически достоверное, по сравнению с ожидаемым, увеличение частоты смертности от рака лёгких шахтёров урановых рудников. Определена прямая чёткая зависимость смертности от рака лёгких от уровней кумулятивной пылерадиационной экспозиции.

О полиморфном характере рака лёгких у шахтёров свидетельствуют данные развития его на фоне предшествующих кониотических изменений. В 40-46,9% случаев это произошло на фоне развитого силикоза и в 46,9% случаев на фоне кониотических изменений, предшествующих развитому силикозу. Таким образом, пылевое и радиационное воздействия приводили к более выраженной метаплазии, дисплазии и патологической пролиферации бронхиального эпителия, что необходимо учитывать при определении уровня вероятного риска развития рака лёгких.

Рак лёгких у горнорабочих и прочих работников существенно различается по частоте, исходной локализации, соотношением гистологических типов и механизмом развития. У шахтёров явно преобладал мелкоклеточный рак, характеризующийся быстрыми темпами развития, ранними ближайшими и отдалёнными метастазами.

Длительный период наблюдения позволил определить вклады совокупности воздействующих профессиональных факторов на развитие лёгочных заболеваний, выявить ряд закономерностей проведения лёгочной патологии у шахтёров: прослежена динамика развития патологии органов дыхания от доклинических стадий структурных кониотических изменений до развитых форм пылевой патологии, позволяющая говорить о длительном процессе в бронхолёгочной системе – пневмокониозе.

Совершенствование противопылевых и радонозащитных мероприятий привело к существенному изменению патоморфоза кониотического пневмосклероза, к уменьшению частоты и тяжести силикоза, особенно случаев узелковой его формы.

Практически перестали регистрироваться случаи фиброзно-кавернозной формы силикотуберкулёза. Выявляемые в последнее время случаи силикоза были представлены, в основном, более лёгкой и медленно развивающейся диффузно-склеротической его формой, с преобладанием клинической картины синдрома хронического бронхита. [211]

Нормирование

Один из видов профессионального риска при добыче руды обусловлен облучением горняков вследствие наличия в воздухе газообразных изотопов радона (^{222}Rn, ^{220}Tn) и короткоживущих продуктов их распада (дочерних продуктов радона, таблица 2.5.4). Ингаляция этих радионуклидов составляет наиболее важную часть профессионального облучения в рудниках, особенно в урановых [228].

Следует заметить, что радон и его дочерние продукты присутствуют также в атмосфере и в воздухе помещений. Ингаляция этих радионуклидов вносит существенный вклад в дозу облучения населения от природных источников ионизирующего излучения.

Облучение этими радионуклидами происходит, главным образом, вследствие вдыхания короткоживущих дочерних продуктов радона, которое ведёт к неоднородному распределению дозы в дыхательном тракте человека. При нормальных условиях экспозиции вклад в дозу облучения лёгких вследствие вдыхания собственно газа радона мал по сравнению с вкладом в дозу, обусловленным вдыханием его дочерних продуктов.

Расчёт дозовых нагрузок на организм человека при ингаляции ДПР радона или торона может производиться двумя способами. Один из них, до недавнего времени единственный, заключается в оценке поглощенной дозы в легочной ткани за счет осевших на её стенки α-активных ДПР радона или торона с использованием дозиметрических моделей проведения радионуклидов в легких. Другой подход, использованный в Публикации 65 МКРЗ, состоит в сопоставлении смертности от рака легких среди шахтеров урановых рудников со смертностью среди лиц, подвергшихся общему внешнему облучению (в первую очередь жертв атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки). При этом на основании равенства

эффектов определялась связь между экспозицией по скрытой энергии (мДж.· ч· м^3, WLM) и эффективной дозой (мЗв) [470].

Таблица 2.5.4 – Характеристика радиоактивного распада ^{222}Rn и его короткоживущих дочерних продуктов

Источники распада радионуклидов	$T_{1/2}$	λ, ч$^{-1}$	Основная энергия (МэВ) и относительная интенсивность		
			α	β	γ
^{222}Rn (Rn)	3,823 сут.	$7{,}55\cdot10^{-3}$	5,49 (100%)	-	0,51 (0,07%)
↓ ^{218}Po (RaA)	3,05 мин.	13,6	6,00 (~100%)	0,33 (~0,019%)	-
↓ ^{214}Pb (RaB)	26,8 мин.	1,55	-	0,65 (50%) 0,71 (40%) 0,98 (6%)	0,295 (19%) 0,352 (36%)
↓ ^{214}Bi (RaC)	19,7 мин.	2,11	5,45 (0,012%) 5,51 (0,0008%)	1,0 (23%) 1,51 (40%) 3,26 (19%)	0,609 (47%) 1,12 (17%) 1,76 (17%)
↓ ^{214}Po (RaC^1)	164 мкс	$1{,}25\cdot10^{7}$	7,69 (100%)	-	0,799 (0,14%)
Примечание	Ветвями выхода ^{218}Po и ^{214}Po можно пренебречь вследствие их низкого выхода (0,02%)				

Ранее (публикация №2 МКРЗ) предельно допустимая концентрация короткоживущих дочерних продуктов радона в воздухе была рассчитана на основании максимально допустимой эквивалентной дозы 0,15 Зв (15 бэр) для эпителия больших бронхов, который рассматривался в качестве критической ткани. Для этой оценки была использована упрощенная модель лёгких, в которой, главным образом, обращалось внимание на дозу от вдыхаемых атомов дочерних продуктов радона, не присоединившихся к находящимся в воздухе аэрозольным частицам. С тех пор оценки распределения в дыхательном тракте дозы от вдыхаемых дочерних продуктов радона были разработаны с использованием более совершенных моделей.

Была введена система ограничения дозы (публикация №26 МКРЗ, 1977 г.). В этой системе ограничивается полный индивидуальный риск или вред для здоровья от стохастических эффектов облучения (рак, генетические эффекты), для чего учитывается доза во всех определяющих риск тканях тела человека. Такая концепция основана на принципе, по которому при данном уровне безопасности стохастический риск должен быть одинаковым при равномерном или неравномерном облучении как всего тела, так и

отдельной его части. Чтобы удовлетворить такому подходу, была введена «эффективная эквивалентная доза» (H_E), определяемая соотношением:

$$H_E \quad \frac{\Sigma}{T} \quad W_T H_T \qquad \text{при} \quad \frac{\Sigma}{T} \quad W_T = 1,$$

где суммирование приводится по всем облучаемым определяющим риск тканям (Т). В этом соотношении H_T – средняя эквивалентная доза в ткани Т, а W_T – взвешивающий фактор, характеризующий отношение стохастического риска, возникающего вследствие облучения ткани Т, к полному риску, когда всё тело облучается равномерно.

Для лёгких, состоящих из нескольких тканей, рекомендован взвешивающий фактор W_T=0,12 как для одного органа. Концепция эффективной эквивалентной дозы, которая заменяет предыдущую концепцию критической ткани, использована в расчётах пределов поступления радионуклидов (публикация №30 МКРЗ, 1979 г.) и может также быть применена для радона и его дочерних продуктов.

В качестве годового предела эффективной эквивалентной дозы для профессионального облучения рекомендована величина в 0,05 Зв. Числовое значение этого предела было определено из условия, по которому средний профессиональный риск работающих с излучением не должен превышать средний профессиональный риск, имеющий место в отраслях промышленности с высоким уровнем безопасности. Этот предел эффективной эквивалентной дозы или соответствующий уровень радиационного риска следует применять также к облучению горняков радоном и его короткоживущим дочерним радионуклидом. По нормативам [29] минимально значимые МЗУА и МЗА приведены в таблице 2.5.5.

Таблица 2.5.5 – Минимально значимые удельная активность Rn (МЗУА) и его активность в помещении или на рабочем месте (МЗА). [29]

Нуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
Rn*-220	1E+04	1E+07
Rn*-222	1E+01	1E+08

* Примечание: перечисленные ниже материнские радионуклиды приведены в условиях их равновесия с дочерними:

Rn-220 Po-216

Rn-222 Po-218, Pb-214, Bi-214, Po-214

Для категории А значения ПДП и ДК ^{222}Rn (без продуктов его распада) равны 146 МБк/год и 55,5 Бк соответственно.

Выявленное на современном этапе горных работ, хотя и небольшое число случаев, в том числе и летальных исходов от пневмокониоза, в условиях рудничной запылённости в пределах допустимой (2 мг/м^3), позволяет предположить о том, что фиброгенный эффект от двуокиси кремния дополняется фиброгенным действием ДПР.

Эпидемиологические и патоморфологические исследования выявили чёткую прямую зависимость выраженности кониотических изменений и темпов их развития в органах дыхания шахтёров от кумулятивных уровней пылевой экспозиции.

Анализ полученной с использованием метода наименьших квадратов дозовой зависимости свидетельствует о том, что силикоз является пороговым эффектом. Минимально недействующее количество поступившей в организм пыли для изучаемых когорт горнорабочих составляет 50 г. Также поступление пыли за 30 лет стажа соответствует концентрации её в рудничном воздухе 0,7 мг/м^3, что в 3 раза меньше соответствующей в настоящее время ПДК. [211]

2.6 Радиоактивные изотопы йода

Характеристика изотопов

Природный изотоп йод ^{127}I относится к рассеянным микроэлементам и является одним из наиболее важных биоэлементов. Йод входит в состав гормонов, синтезируемых в щитовидной железе. Гормоны щитовидной железы играют ключевую регулирующую роль в поддержании гомеостаза организма на всех уровнях системы клетка – ткань – орган - организм. Недостаточное поступление йода приводит к базедовой болезни и другим нарушениям, а у детей – к нарушению психического и физического развития.

Все радиоактивные изотопы йода (от ^{120}I до ^{139}I) искусственные. Практическое значение имеют ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{132}I, ^{133}I. Среди них наибольшее токсикологическое значение имеет ^{131}I (таблица 2.6.1).

^{129}I, ^{131}I, ^{132}I, ^{133}I образуются в реакциях деления урана и плутония с выходом соответственно 0,8; 3,1; 4,7 и 6,9 %. По последним данным ^{129}I образуется в литосфере и гидросфере при спонтанном делении урана и в результате космических реакций. Концентрация ^{129}I достигает 10^{-14} г на 1 г ^{127}I. ^{131}I получают при облучении теллура нейтронами по реакции ^{130}Te (n, β^-) ^{131}I.

Радиоизотопы йода характеризуются различными периодами полураспада, энергией β-частиц и γ -квантов. Поглощенные дозы при поступлении в организм ^{132}I, ^{133}I, ^{135}I соответственно в 62, 5, 23 раза ниже, примерно одинаковы для ^{135}I и в 5 раз выше для ^{129}I по сравнению с ^{131}I. Время их формирования различно. Дозы при поступлении короткоживущих нуклидов йода ($^{132-135}$I) формируются быстро, а для ^{125}I и ^{129}I формирование их растянуто во времени. Вследствие различия в мощности дозы, плотности

ионизации и распределении поглощенных доз в структуре щитовидной железы можно ожидать различия в их биологической эффективности [40].

Таблица 2.6.1 – Ядерно-физические характеристики основных изотопов йода [40].

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип рас-пада	Средняя энергия излучения, МэВ/Бк·с		Дочерний радионуклид (выход)
			Характеристи-ческое, γ- и аннигиляцион-ное излучение	β- излучение, конверсионные электроны и электроны Оже	
^{125}I	60,14 сут.	ЗЭ	$4{,}20 \cdot 10^{-2}$	$1{,}94 \cdot 10^{-2}$	^{125}Te стаб.
^{129}I	$1{,}57 \cdot 10^{7}$ лет	β^-	$2{,}46 \cdot 10^{-2}$	$6{,}38 \cdot 10^{-2}$	^{129}Xe стаб.
^{131}I	8,04 сут	β^-	$3{,}80 \cdot 10^{-1}$	$1{,}90 \cdot 10^{-1}$	^{131}Xe стаб. (0,9889)

Антропогенные источники поступления в окружающую среду. При ядерных взрывах радиоактивные изотопы йода, составляют значительную часть молодых ПЯД и являются одними из основных компонентов загрязнения внешней среды. В начальный период большая часть активности приходится на короткоживущие изотопы йода. Соотношение активности ^{131}I, ^{132}I, ^{133}I, ^{135}I, в момент деления составляет 1:3:9:5. В глобальном масштабе рассеяно 700 Эбк ^{131}I [34].

Источниками загрязнения внешней среды изотопами йода являются также предприятия ядерно-энергетического цикла. В реакторах накапливается значительное количество радиоизотопов йода (таблица 2.6.2).

Таблица 2.6.2 – Удельная активность радиоизотопов йода в облученном топливе реактора РБМК-1000 в течение первых суток, Бк/г [1]

Радио-нуклид	Срок после облучения					
	0 мин	5 мин	30 мин	1 ч	12 ч	24 ч
^{129}I	$9{,}18\ 10^{8}$	$9{,}18\ 10^{8}$	$9{,}18\ 10^{8}$	$9{,}18\ 10^{8}$	$9{,}18\ 10^{8}$	$9{,}18\ 10^{8}$
^{130}I	$5{,}58\ 10^{14}$	$5{,}56\ 10^{14}$	$5{,}45\ 10^{14}$	$5{,}30\ 10^{14}$	-	-
^{131}I	$1{,}67\ 10^{16}$	$1{,}67\ 10^{16}$	$1{,}67\ 10^{16}$	$1{,}67\ 10^{16}$	$1{,}61\ 10^{16}$	$1{,}56\ 10^{16}$
^{132}I	$2{,}37\ 10^{16}$	$2{,}37 \cdot 10^{16}$	$2{,}37 \cdot 10^{16}$	$2{,}36 \cdot 10^{16}$	-	-
^{133}I	$3{,}29 \cdot 10^{16}$	$3{,}29 \cdot 10^{16}$	$3{,}27 \cdot 10^{16}$	$3{,}24 \cdot 1$	$2{,}27 \cdot 10^{16}$	$1{,}52 \cdot 10^{16}$
^{134}I	$3{,}58\ 10^{16}$	$3{,}53 \cdot 10^{16}$	$3{,}10 \cdot 10^{16}$	$2{,}49 \cdot 10^{16}$	-	-
^{135}I	$3{,}07 \cdot 10^{16}$	$3{,}05 \cdot 10^{16}$	$2{,}92 \cdot 10^{16}$	$2{,}77 \cdot 10^{16}$	$8{,}79 \cdot 10^{15}$	$2{,}48 \cdot 10^{15}$

В обычных условиях режима эксплуатации АЭС выбросы йода невелики. Для отечественных реакторов ВВЭР и РБМК нормализованные выбросы составляют 130 и 360 ГБк/(ГВт·год) соответственно, для зарубежных реакторов PWR и BWR – в среднем 5 и 410 ГБк/(ГВт·год) соответственно [34]. Йод в основном представлен органическими

соединениями. В форме элементарного йода находится лишь 5%. Примерно 90% активности составляют короткоживущие ($^{132-135}$I) изотопы (таблица 2.6.2).

В аварийных условиях в начальный период радиационную опасность обусловливают радиоактивные изотопы йода. Йод характеризуется интенсивной миграцией во внешней среде. Поступая во внешнюю среду и включаясь в биологические цепи миграции, он становится источником внешнего и внутреннего облучения населения. Миграция по биологическим цепям зависит от физико-химических свойств радионуклида, условий внешней среды и биологических особенностей растений и животных. Важное значение имеет биологическая доступность радионуклида (растворимость, транспортабельность). Основными цепочками являются: растения → человек; растения → животное → молоко → человек; растения → животное → мясо → человек; растения птица → яйцо→ человек; вода → гидробионты → человек. Вопросы миграции йода по пищевым цепочкам изложены в многочисленных публикациях [229- 234].

Поступление, распределение и выведение из организма. Радиоактивные изотопы йода могут поступать в организм человека через органы пищеварения, дыхания, кожу, раневые и ожоговые поверхности. Практическое значение имеют пищевой и ингаляционный пути. В качестве источника поступления в организм человека важное значение могут иметь продукты питания растительного и животного происхождения, особенно молоко, свежие молочные продукты и листовые овощи.

Независимо от пути поступления радиоактивный йод быстро всасывается из места поступления. В течение первого часа в желудке и тонкой кишке всасывается от 80 до 99% йода. Для растворимых соединений всасывание достигает 100%. Резорбция слаборастворимых соединений определяется их растворимостью. Резорбция йода через кожные покровы человека, по данным различных авторов, колеблется в пределах 0,1-8,6% количества, нанесенного на кожу.

В организме животных и человека йод накапливается преимущественно в щитовидной железе. В щитовидной железе человека 22-41 % нуклида обнаруживается через сутки. Кроме щитовидной железы, экстратиреоидный йод содержится в мышцах (60 %), коже (10 %), в костях (5 %) и в крови (менее 1 %). Биологический период полувыведения йода из щитовидной железы взрослых людей – 79, у 10-летних детей – 72, у годовалых детей – 17 сут.

Эффективный период полувыведения для взрослого человека – 7,6 сут. Основным путем выведения являются почки. По данным различных авторов в течение первых суток с мочой выделяется от 30 до 60 % поступившего йода [235, 236]. Поглощенная доза в щитовидной железе на 1мкКu (37 кБк) введенного количества составляет 0,017 Гр для человека, 0,17 Гр для собаки и 6,14 Гр для крысы [237].

При поступлении йода с кормом у коров с молоком выводится 0,4-1,02% суточного поступления ^{131}I, при длительном поступлении – от 0,4 до 1,1 % (в среднем 0,76 %) [238-240].

У коз и овец концентрация ^{131}I в молоке в несколько раз выше, чем у коров. В мясе накапливаются сотые доли поступившего количества радионуклида. Йод в значительном количестве переходит в яйца птиц. Коэффициенты накопления ^{131}I в морских рыбах, водорослях и моллюсках достигают, соответственно, 10, 200 - 500 и 10 - 70 [231]. Величина и скорость всасывания, накопление радионуклида в органах, скорость выведения из организма зависят от возраста, пола, содержания стабильного йода в диете и других факторов. Величины поглощенных доз и темп их формирования определяют параметры обмена радиойода, зависящие от физических характеристик нуклида и физиологического состояния организма. При поступлении одинакового количества поглощенные дозы могут различаться в десятки раз. Поглощенные дозы у детей выше, что связано с малыми размерами органа, и могут в 2-10 раз превышать дозы облучения железы у взрослых.

Поступивший в организм радиоактивный йод быстро всасывается в кровь и лимфу. В течение первого часа в верхнем отделе тонкого кишечника всасывается до 80-90%. Органы и ткани по концентрации йода образуют убывающий ряд: щитовидная железа, почки, печень, мышцы, кости. Накопление йода в щитовидной железе протекает быстро: через 2 и 6 часов после поступления содержание радионуклида достигает 5-10 и 15-20% соответственно, через сутки – 25-30% от поступившего количества. При гипертиреозе процессы накопления протекают быстрее и достигают 70-80%. При гипотиреозе, напротив, медленнее и накапливается лишь 5-10%. В нормально функционирующей железе свыше 90 % йода связано с белками. Радиоактивный йод (также как и стабильный) из организма беременной женщины переходит через плаценту в плод. С увеличением срока беременности уровни перехода повышаются. В щитовидной железе накапливается до 50-60% йода, содержащегося в теле плода. В железе плода формируются дозы в десятки раз больше, чем в железе беременной женщины. Ребенку радиоактивный йод будет поступать с грудным молоком при наличии его в организме матери. Суточное выведение йода в период кормления может составлять 27 - 63 мкг [141]. Из организма йод выводится в основном через почки. Из целостного организма, щитовидной железы, печени, почек, селезенки, скелета стабильный йод (^{127}I) выводится с $T_б$, равным 138, 138, 7, 7, 7 и 12 суток. Выведение йода из организма можно описать двухкомпонентным уравнением: 70 % выводится с Тб, равным 0,35 сут. и 30 % с $T_б$, равным 100-120 сут. Вторая компонента отражает задержку йода в щитовидной железе [234]. Учитывая малые сроки жизни $^{131-135}$I эффективное выведение их существенно короче. Так $T_{эфф}$ для ^{131}I и ^{133}I составляет 7,6 и 0,87 сут. соответственно (таблица 2.6.3).

В обмене йода можно выделить три фазы: претиреоидный (всасывание и обмен его до включения в состав гормонов), тиреоидный (синтез гормонов, их хранение, секреция) и

посттиреоидный (обмен гормоносвязанного йода). Короткоживущие изотопы йода «не доживают» до поздних фаз йодного обмена, что приводит к смещению накопления и равновесного содержания изотопов в различных элементах обмена и снижению поглощенной дозы на единицу активности.

Таблица 2.6.3 – Величины поглощенных доз при поступлении человеку 37 кБк различных радиоизотопов йода [1]

Показатели	Радиоизотопы					
	^{125}I	^{129}I	^{131}I	^{132}I	^{133}I	^{135}I
Время максимального накопления радиойода в щитовидной железе, ч.	24	24	24	0,9	10	13
$T_{эфф}$ – эффективный период полувыведения, сут.	100	100	7,6	0,096	0,87	0,28
Поглощенная доза, сГр β- излучение	1,2	9,1	1,7	0,022	0,365	0,066
γ- излучение	0.4	0,2	0,1	0,0065	0,017	0,013

Биологическое действие

Радиоизотопы йода характеризуются сравнительно невысокой токсичностью. Радиационные поражения тяжелой, средней и легкой степени ^{131}I у человека можно ожидать при пероральном поступлении 55, 18 и 5 МБк/кг массы тела; у крысы - 1850 , 550 и 185; у собаки – 185, 55 и 18 МБк/кг массы тела соответственно.

Токсичность радионуклида при ингаляционном поступлении примерно в 2 раза выше чем при пероральном, что связано с большей площадью контактного β- облучения. Одинаковые по тяжести острые поражения наблюдали при ингаляционном введении животным ^{131}I в количествах, которые в 2-3 раза меньше, чем при пероральном поступлении нуклида. В эксперименте при интратрахеальном введении крысам остроэффективная доза $ЛД_{50/30}$ довольно высока и составляет 600 МБк/кг, подостроэффективная $ЛД_{50/120}$ - 310 МБк/кг, хронически эффективная $ЛД_{50/480}$ - 215 МБк/кг [235]. Для клинической картины тяжелого поражения йодом характерны: общее угнетение, изменение массы тела, нарушение функции щитовидной железы, обмена веществ, функции нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем, органов дыхания, изменение иммунологической реактивности организма и показателей периферической крови. На аутопсии павших животных регистрировали некроз тканей щитовидной железы с пропитыванием её кровью, аплазию лимфоидных тканей, кровоизлияния в кишечник и другие внутренние органы.

В патологический процесс вовлекаются все органы и их системы. В формировании острого поражения, процессов выздоровления и отдаленной патологии большое значение имеет повреждение щитовидной железы. Тяжесть поражения определяется не только поглощенной дозой, но и скоростью её формирования и пространственным распределением.

Практическое значение имеет поступление человеку небольших количеств радиоактивного йода. Опасность их будет определять в первую очередь радиационное повреждение щитовидной железы. Об этом свидетельствуют облучение жителей при испытании ядерного оружия и авариях на АЭС, а также экспериментальные исследования. Облучение железы в дозах порядка десятков Грей вызывает снижение ее функциональной активности с частичным восстановлением в ближайшие месяцы и возможным последующим переходом в состояние гипотиреоза. При дозе несколько Грей выявлено повышение функциональной активности железы в ближайший период, которое может смениться состоянием гипофункции.

Повреждение железы связывают не только с непосредственным действием радиации на тиреоидный эпителий, где синтезируются гормоны, но и повреждением сосудов и особенно аутоиммунными нарушениями. Функциональные нарушения железы проявляются уменьшением секреции тиреоидных гормонов и снижением их биологической активности. Для компенсации повышается секреция тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Нарушение функции щитовидной железы сказывается на других органах. Особенно опасным является повреждение железы у детей, так как может негативно повлиять на их физическое и психическое развитие.

Опасность облучения щитовидной железы в малых дозах (десятки сантигрей) связывают с возможностью бластомогенных эффектов. Статистически значимое учащение опухолей щитовидной железы отмечено при дозе облучения 0,5 Гр. Риск смерти оценивается $5 \cdot 10^{-6}$ на сГр. У пострадавших в Хиросиме и Нагасаки и жителей Маршалловых островов выход опухолей повышался с ростом дозы. У женщин и детей опухоли возникают в 2-2,5 раза чаще, чем у мужчин. Опухоли характеризуются медленным ростом и редким метастазированием. В зависимости от дозы облучения латентный период может достигать 25-40 лет. У детей он короче – около 10 лет [1]. После аварии на ЧАЭС учащение возникновения опухолей у детей в районах радиоактивных выпадений начали регистрировать через 2-3 года. Очевидно это связано с эндемичностью региона по зобу. Зобоизмененная железа оказалась более чувствительной к облучению. У человека развиваются узловатый зоб, доброкачественные аденомы и злокачественные карценомы. Риск индукции рака щитовидной железы – 285 случаев на 10^4 жителей в год на 1 Гр у лиц моложе 20 лет; 129 случаев на 10^4 жителей в год у лиц старше 20 лет. Оптимальная канцерогенная доза для тиреоидного эпителия человека лежит в пределах 12-15 Гр.

Облучение населения в результате аварии на ЧАС носило пролонгированный характер. Воздействию подвергались гонады, плод в период беременности и рожденные дети. Состояние репродуктивного здоровья населения характеризует пролонгированное воздействие облучения на функцию воспроизводства на всех этапах её реализации. Лишь в отдельных случаях в период до зачатия (гонады) или в период беременности (плод) облучение было кратковременным.

Результаты многочисленных опубликованных наблюдений свидетельствуют о снижении уровня репродуктивного здоровья населения, проживающего на загрязненных территориях: наблюдается рост числа заболеваний беременных женщин, частоты неблагоприятных исходов беременностей и заболеваемости новорожденных, включая рост врожденных пороков развития. Негативные изменения наблюдали как в многолетних ретроспективных эпидемиологических исследованиях, охватывающих период 1980 - 1994 гг. на больших популяциях населения в загрязненных регионах в целом, так и в клинических наблюдениях за ограниченными (критическими) группами лиц [162, 178, 241-245] .

Крупномасштабные эпидемиологические исследования (1981 - 2008 гг.), проведенные на территории Брянской, Калужской и Орловской областей, подвергшихся радиационному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, выявили шестикратное увеличение частоты заболеваемости раком щитовидной железы среди населения. До 40 процентов выявленных раков щитовидной железы (РЩЖ) в группе детей и подростков (0 -17 лет на момент аварии) следует отнести к радиационно обусловленным [246]. Проведен анализ заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) и оценка риска его развития у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности России (1989 - 2006 гг.). Максимум заболеваемости РЩЖ установлен в 1992 – 1994 гг., т.е. через шесть лет после аварии. В этот период были зафиксированы РЩЖ у женщин-ликвидаторов во всех возростных группах, кроме 18-29 лет и 70 лет и выше. Отмечено, что у женщин-ликвидаторов заболеваемость РЩЖ значительно выше, чем у мужчин – в среднем в 4,2 раза [247].

При поражении крыс йодом-131 максимальная частота опухолей щитовидной железы (94%) наблюдается после её облучения в дозе 50 Грей, при этом в половине случаев обнаруживаются злокачественные опухоли. С увеличением дозы частота возникновения опухолей уменьшается, а после облучения в дозе 1500 Гр опухоли щитовидной железы не выявляются. Облучение щитовидной железы в высоких дозах вызывает развитие атрофических и дистрофических изменений тиреоидной ткани. Злокачественные опухоли щитовидной железы имели строение фолликулярных аденокарцином, аденопапелярного и недифференцированного рака. Скрытый период развития рака щитовидной железы у крыс составлял 1,5 года и более [49]. Реакция со стороны крови у крыс характеризовалась стойким нейтрофильным лейкоцитозом, лимфоцитозом, увеличением числа эозинофилов.

Лейкоцитоз возникал при поступлении крысам нуклида в количестве 1,5 –14,8 МБк/кг. Выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз наблюдали после интратрахеального поступления нуклида и через рот в количестве 15-1180 МБк/кг. Однако ^{131}I в количестве 0,37 МБк/кг (поглощенная доза на железу 5 Гр) не вызывал изменения показателей перефирической крови.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем после поступления ^{131}I в количествах, разрушающих щитовидную железу, характеризовались снижением частоты пульса, повышением артериального давления, учащением в первые сутки и урежением дыхания в последующие сроки. С увеличением дозы и сроков наблюдения реакция со стороны щитовидной железы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем усиливалась. Меньшие количества радионуклида вызывали неустойчивость изученных показателей [236, 248]. При введении количеств радионуклида, разрушающих щитовидную железу, отмечено снижение массы тела на 15-30 % от исходного, снижение потребления кислорода на 40 %.

Клиническая картина нарушения обмена веществ в зависимости от дозы характеризуется изменением уровня липидных фракций (общие липиды, холестерин, β-липопротеиды), изменением холинэстеразной активности и уровня пировиноградной кислоты сыворотки крови, а также гликогена печени и мышц [248]. Гормональные расстройства в тиреоидгипофизарной системе, вызванные облучением щитовидной железы, могут быть причиной нейроэндокринной дезинтеграции в организме с вовлечением в патологический процесс других органов внутренней секреции. Это может обусловить возникновение аденом коры надпочечников, инсулом, рака поджелудочной железы, семином, кистозно-аденоматозных изменений в яичниках, рака молочных желез.

При оценке воздействия радиоактивных изотопов йода до последнего времени совершенно не учитывались последствия облучения паращитовидной железы β-излучением радиоактивного йода, находящегося в щитовидной железе . Именно результатом прямого действия радиации на паращитовидную железу могут быть объяснены случаи возникновения опухолей этого органа, а также развитие паратиреокринного синдрома [75]. В опытах на собаках и крысах по таким показателям, как состояние йодфиксирующей функции щитовидной железы, выраженность некробиотических изменений и атрофия её, по бластомогенному действию эффективность ^{131} I была в 10-25 раз ниже эффективности смеси нуклидов йода, состоящей из 10% ^{131} I и 90% короткоживущих нуклидов йода ($^{132-135}$I). При введении крысам ^{132} I радиотоксическое действие по острым и отдаленным эффектам на щитовидную железу в 4-7 раз превышало действие ^{131} I.

Биологическое действие йода-125 по сравнению с ^{131}I специфично. Его распад происходит в результате К-захвата, который сопровождается каскадом фотонов характеристического излучения и низкоэнергетических Оже-электронов. При накоплении ^{125}I в щитовидной железе значительная часть энергии поглощается коллоидом фолликулов

железы, а также той частью тиреоидного эпителия, где локализованы синтез и секреция гормонов. Ядра клеток облучаются в меньшей мере. Вследствие такого распределения поглощенной энергии в структурах железы по показателю функционального состояния железы ^{125}I , эффективнее ^{131}I, а по показателю гибели клеток и развитию склеротических процессов – менее эффективен. Йод-125 широко используется в медицине.

Долгоживущий ^{129}I ($T_{1/2} = 17 \cdot 10^6$ лет) характеризуется большой массой на единицу активности ($3{,}7 \cdot 10^7$ Бк = 6,1 г). При поступлении значительных количеств нуклида в организм, что практически исключается, проявится токсическое его действие как химического элемента. ^{129}I – глобальный радионуклид, радиационному воздействию которого население будет подвергаться в течение бесчисленных поколений.

Таким образом, радиоизотопы йода в зависимости от их физико-химических свойств и количеств, поступающих в организм , характеризуются различной биологической эффективностью, что необходимо учитывать при оценке опасности их поступления в организм, особенно в отношении развития отдаленных эффектов.

Модифицирующие факторы. Возраст. Одним из наиболее важных физиологических факторов, модифицирующих кинетику обмена и биологические эффекты радионуклидов, является возраст [42, 46, 249].

Результаты экспериментов, обработанные статистически, свидетельствуют о существенном различии биокинетических параметров для радионуклидов в зависимости от возраста экспериментальных животных: с увеличением возраста значительно уменьшается коэффициент резорбции нуклидов из ЖКТ, изменяются распределение нуклидов в организме и соотношение уровней накопления в критических органах, скорость накопления и выведения радионуклидов. Различия в уровнях всасывания в ЖКТ радионуклидов в зависимости от возраста животных обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями. У крысят, находящихся на молочном вскармливании, слизистая оболочка кишечника обладает высокой проницаемостью для белков. Всасывание непереваренных белков у крысят прекращается только к 21 суткам. Определенное влияние на уровень резорбции радионуклидов у крысят могут оказывать комплексообразующие свойства молока матери и высокая потребность растущего организма в различного рода микроэлементах. Это говорит о том, что коэффициенты резорбции должны быть установлены для всех возрастных групп населения. Поведение радионуклидов при пероральном поступлении в организм животных разного возраста характеризуется уменьшением накопления нуклидов в органах и тканях с увеличением возраста и большей скоростью выведения из организма (рисунок 2.6.1).

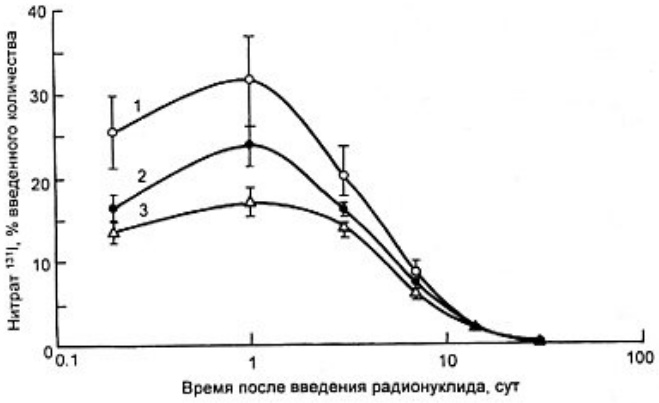


Рисунок 2.6.1 – Изменение содержания нитрата ^{131}1 в щитовидной железе крыс разного возраста после перорального введения. 1 — крысы в возрасте 30 сут; 2 — в возрасте 60 сут; 3 — в возрасте 600 сут. [50]

На рисунке видно, что чем моложе животное, тем большее количество ^{131}1 содержится в щитовидной железе в ранние сроки после введения [50]. Полученные данные позволяют уточнить дозовые коэффициенты на единицу поступления радионуклида путем экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека.

Экспериментальные данные, а также результаты обследования населения, пережившего атомные бомбардировки в Японии, свидетельствуют о, примерно, двукратном увеличении чувствительности при облучении в детском возрасте.

При моделировании в эксперименте на крысах ситуации проживания на загрязненных территориях людей разного возраста были выявлены особенности формирования отдаленных последствий в зависимости от возрастного фактора. ^{131}1 вводили крысам через рот в количествах, создающих кумулятивную дозу на критический орган щитовидную железу – 50 Гр. Продолжительность эксперимента – 24-26 месяцев после поступления радионуклида в организм.

Анализ результатов патоморфологических и гистологических исследований показал, что выявляется четкая зависимость увеличения частоты развития опухолей с уменьшением возраста на момент воздействия радионуклида. Такая зависимость выявлена при оценке общего количества опухолей и общего количества крыс с опухолями (таблица 2.6.4), кумулятивной частоты опухолей молочных желез, надпочечников и опухолей щитовидной железы (таблица 2.6.5). В эксперименте с ^{131}1 количество злокачественных опухолей значительно выше у подопытных крыс, чем в контроле, и составляет 725% от контроля (возраст 3-7 сут.), 208,4% - у крыс возраста 30 сут. и 118% - у крыс, подвергшихся воздействию ^{131}1 во взрослом состоянии.

Таблица 2.6.4 – Общее количество опухолей у крыс и крыс с опухолями после воздействия $^{131}1$ в различном возрасте, % от соответствующего по возрасту контроля [50].

Возраст, сут.	Количество опухолей у крыс	Количество крыс с опухолями
7	174,0*	129,0*
30	181,0*	126,1*
120	137,2**	117,7

* - достоверно по сравнению с опытной группой крыс в возрасте 120 сут. и по отношению к соответствующему возрастному контролю.

** - достоверно по отношению к соответствующему возрастному контролю.

Таблица 2.6.5 - Кумулятивная частота опухолей молочных желез, надпочечников и щитовидной железы у крыс, получивших $^{131}1$ в разном возрасте, % от соответствующего по возрасту контроля [50].

Возрас, сут.	Молочные железы	Надпочечники	Щитовидная железа
7	154,5*	212,0*	283,1*
30	187,0*	257,2*	367,5*
120	93,9	143,0**	180,4**

Примечание - *, ** - см. выше.

Соответственно у детей, подвергшихся воздействию $^{131}1$ в раннем постнатальном и пубертатном периоде, можно ожидать, что частота развития злокачественных опухолей будет в 7 и 2 раза выше, чем в соответствующем возрастном контроле. У взрослых, подвергшихся воздействию $^{131}1$, и у контрольных различия в частоте образования злокачественных образований будут невелики.

Обобщение результатов эпидемиологического обследования детей в течение длительного времени после аварии на ЧАЭС выявило их большую радиационную поражаемость по сравнению с взрослыми [250 - 252]. Наибольшее число раковых заболеваний выявлено у детей, возраст которых на момент аварии составлял 0,5-1; 6-9 и 12-15 лет. Активное возрастание случаев клинического проявления рака щитовидной железы наблюдалось через 6-8 лет после аварии. Рак щитовидной железы у детей имеет более

агрессивное течение, чем у взрослых. Так, инвазивный характер роста опухоли был выявлен в 48-63 % случаев, метастазирование в региональные лимфоузлы – в 59-88 % случаев, отдаленные метастазы (обычно в легкие) – в 5-9 %. Проведенная послеоперационная диагностика у детей, оперированных с 1989 года по поводу рака щитовидной железы подтвердил диагноз рака щитовидной щелезы в 102 случаях из 104 [50, 253].

С клинической точки зрения особую опасность для организма представляют нераковые заболевания щитовидной железы, такие как аутоиммунные тиреоидиты, узловые образования, кисты и диффузный зоб, снижающие функцию и вовлекающие в патогенетический круг другие органы и системы, функционально связанные с щитовидной железой, такие как репродуктивная, сердечно-сосудистая, иммунная, нервная и др. [151, 254].

Формы злокачественных новообразований, наиболее часто встречающиеся у детей, существенно отличаются от таких форм у взрослых. Около 40-50% злокачественных новообразований у детей составляют гемобластозы (лейкемии, лимфомы, лимфогранулематоз). Из солидных опухолей наиболее часто встречаются ретикулобластомы, опухоли центральной нервной системы, новообразования костей и суставных хрящей, мягких тканей, почек. Наблюдения за детьми, получившими значительные дозы облучения, свидетельствуют о выраженной предрасположенности к развитию неопластического процесса щитовидной железы, костной ткани, костного мозга, молочных желез, яичников, мозга. В настоящее время установлено, что при облучении в детском возрасте повышенный риск развития новообразований сохраняется до конца жизни [255]. Основным радиационным фактором, повлиявшим на состояние здоровья населения, является облучение щитовидной железы в дозах свыше 200 мГр.

Стабильный йод. Как известно, поглощение радиоизотопов йода щитовидной железой зависит от ее функционального состояния и особенно от содержания стабильного йода в рационе. В обзоре Л.А. Ильина, Г.В.Архангельской [256] отмечается важность дефицита йода в рационе, как фактора, способствующего увеличению частоты как спонтанных, так и индуцированных инкорпорацией ^{131}1 опухолей щитовидной железы. Следствием несбалансированности рациона питания животных по стабильному йоду является дестабилизация морфо-функционального состояния щитовидной железы, которая в свою очередь обусловливает возрастание риска неопластических изменений органа. С большой долей определенности это положение иллюстрируется результатами исследований частоты новообразований щитовидной железы у интактных крыс вивария Института биофизики Минздрава СССР, которая варьирует от 3,3 до 25,8% [233, 257, 258]. В публикациях, содержащих сведения о дефиците стабильного йода в диете интактных животных, выявленная частота развития опухолей щитовидной железы составляет 8,9 (у 4 из 45), 9,7 (у 3 из 31) и 29% (у 9 из 31 крысы), при йодировании диеты – 1,7% (у 1 из 60 крыс) [259 - 263].

Многочисленными исследованиями подтверждена роль обеспеченности рациона крыс стабильным йодом в снижении частоты развития опухолей щитовидной железы при инкорпорации ^{131}1. Так, при содержании животных (после однократного внутрижелудочного введения ^{131}1 в количестве 10,0 мкКи/крысу при поглощенной дозе на щитовидную железу 5,0 крад) на дефицитной по йоду и йодированной диете, частота развития опухолей щитовидной железы составила, соответственно, 32% (у 9 из 28 крыс) и 6,5% (у 2 из 31 крысы) [261]. В других сериях исследований частота опухолей щитовидной железы, пораженной ^{131}1 в той же поглощенной дозе, у крыс, содержащихся на йоддефицитной диете , составила 94,2% (у 16 из 17 крыс). По-видимому это обусловлено более глубоким дефицитом ^{127}1 - в биологическом контроле данной серии исследований частота новообразований щитовидной железы составила 8,9% (у 4 из 45 крыс) против 0% (0 из 28 крыс) в предыдущей [259, 260, 262, 263]. Анализ литературных данных, посвященных изучению частоты развития опухолей щитовидной железы у крыс , индуцированных введением радиоактивных изотопов йода и находящихся на йодированной диете, показал снижение частоты развития опухолей ЩЖ [264].

Этанол. Этанол различной концентрации (0,02; 0,2; 2,0; 20,0; 40,0%) вводили крысам однократно и хронически (ежедневно в течение 1, 2, 5 мес.) через рот по 0,5-1,0 мл. Радиоактивный ^{125}I в виде натриевой соли вводили внутрибрюшинно или перорально в объеме 0,3-0,4 мл в индикаторных количествах (0,78 МБк/крыса). Животных забивали через 4 ч, на 1, 3, 7, 14, 30, 60-е сутки после введения радионуклида (по 3-5 животных на каждый срок). Радиометрическому исследованию подвергали щитовидную железу, гипофиз, надпочечники, яичники, мозг, сердце, легкие, печень, селезенку, почки, желудочно-кишечный тракт с содержимым, кожу, мышечную и костную ткань, кровь. Определяли содержание радионуклида в моче и кале животных. Радиометрию производили радиометром ПП-8 со сцинтилляционным детектором натрий-йод и автоматическим гамма-счетчиком Gamma Trac фирмы Tracor.

Полученные экспериментальные данные подтверждают и дополняют сведения о вредном действии этанола на живой организм. Анализ поведения ^{125}I в организме крыс при однократном и хроническом воздействии этанола показал, что эффект однократного воздействия более выражен, но менее продолжителен. Длительное воздействие этанола влияло на скорость накопления и выведения нуклидов из органов. Если эффект однократного воздействия можно отнести к реакциям адаптационного синдрома, то при хроническом воздействии, по-видимому, ведущую роль играют стойкие, специфические для каждого органа и фактора морфологические и функциональные изменения [50].

Расчет поглощенных доз, создаваемых ^{125}I, до полного его выведения из щитовидной железы крыс, показал, что наибольшее влияние на формирование дозы в щитовидной железе оказал 20%-ный этанол при его введении в течение 2 мес . Отмечено снижение поглощенной дозы на 32%. В то же время однократное введение 20%-ного этанола,

увеличившее максимальный уровень накопления радионуклида в щитовидной железе в 1,4 раза, не повлияло на значение поглощенной тканевой дозы в ней (13,06 Гр/МБк - у контрольных животных, 12,29 Гр/МБк - у подопытных) вследствие увеличения скорости выведения изотопа.

На основании данных, полученных при изучении метаболизма ^{125}I в организме крыс, были рассчитаны дозовые нагрузки на щитовидную железу для ^{123}I и ^{131}I. Степень изменения, по сравнению с контролем, поглощенных тканевых доз, рассчитанных для более короткоживущих изотопов йода (^{123}I, ^{131}I), при воздействии этанола оказалась более выраженной. Поглощенные тканевые дозы, создаваемые радионуклидами йода в щитовидной железе при длительном дополнительном воздействии на организм этанола различных концентраций, увеличивались в 1,5-2 раза.

При оценке биологического эффекта совместных воздействий следует также обратить внимание на изменение накопления радионуклидов йода в таких важных органах, как эндокринные - гипофиз, надпочечники, концентрация изотопа в которых выше, чем в любых других органах и тканях (кроме щитовидной железы), а роль в организме велика. Задержка радионуклида в ЖКТ, печени, почках особенно при длительном (5 мес) поступлении этанола может привести к увеличению облучения этой системы организма. Результаты исследований совместного действия этанола и ^{125}I показали, что особенность совместного действия этанола и радиоактивного йода определяется концентрацией этанола и количеством введенного радионуклида. Поение животных этанолом наименьшей концентрации (0,2%) совместно с ^{125}I (доза на щитовидную железу 110 Гр) не вызывало достоверных изменений со стороны таких показателей, как продолжительность жизни, масса тела, обмен веществ, кумулятивная частота опухолей молочных желез. Введение этанола в более высоких концентрациях (2 и 20%) и ^{125}I в указанных выше дозах вызывает достоверное изменение показателей обмена веществ, характеризующее клиническую картину действия этанола: увеличивают кумулятивную частоту опухолей молочных желез в два раза, сокращают латентный период их развития на 5 мес. (рисунок 2.6.2). При изолированном воздействии ^{125}I изменений со стороны большинства изученных показателей по сравнению с интактными животными не обнаружено. Это свидетельствует о том, что основной вклад в изменение изученных показателей вносит этанол. Полученные в эксперименте данные по кинетике обмена и биологическому действию радиоактивных изотопов йода на модели ^{125}I на фоне длительного поступления в организм этанола различных концентраций свидетельствует о том, что при оценке совместного действия этих факторов необходимо учитывать дополнительное вредное действие этанола. Максимальное значение модифицирующего коэффициента по кинетическим и биологическим параметрам, полученным в эксперименте, не превышает 3.

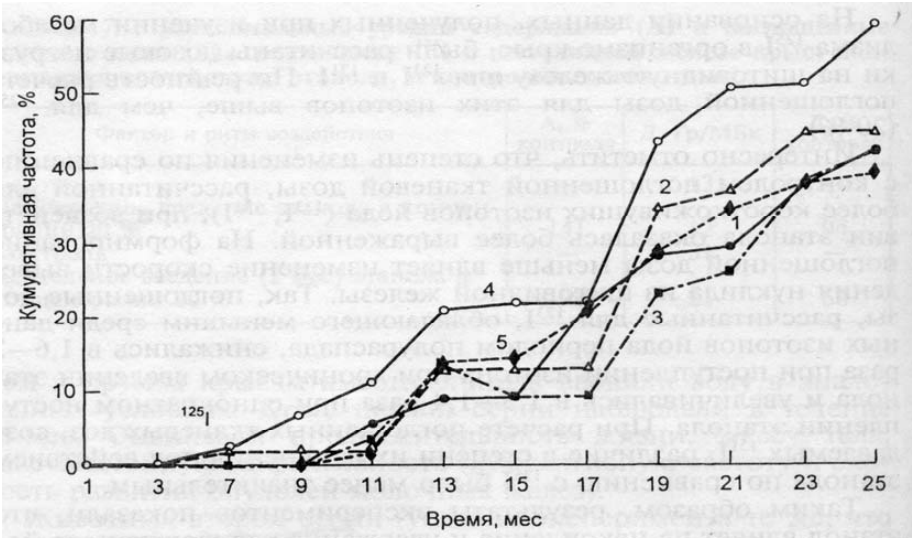


Рисунок 2.6.2 - Кумулятивная частота опухолей молочных желез [50].

1- изолированное действие ^{125}I; 2 – на фоне введения этанола 2% концентрации;

3- на фоне введения этанола 0,2% концентрации;

4- на фоне введения этанола 20% концентрации; 5 – контроль.

Нормами радиационной безопасности для учета модифицирующих факторов введен коэффициент 10, что вполне учитывает влияние не только этанола, как модифицирующего фактора, на метаболизм и биологические эффекты радиоактивного изотопа йода, но и других факторов, изученных авторами ранее (вакцинация, курение, повышенная и пониженная температура, световой фактор, гормоны щитовидной железы и др.). Значение модифицирующих коэффициентов в этом случае колебалось от 1,5 до 3 [265 -267].

Пищевые добавки (β-каротин). Многочисленные экспериментальные данные, эпидемиологические и клинические исследования показали, что витамины А, Е, С и их синтетические производные способны ингибировать рак [268 - 272].

Наиболее перспективным является применение с целью профилактики отдаленных последствий мало или вообще нетоксичного предшественника витамина А - β-каротина. Каротин обладает радиопротекторным, антиканцерогенным и антиоксидантным действием [248, 273, 274]. В опытах на белых нелинейных крысах массой 200 ± 20 г. изучено профилактическое действие β-каротина с целью снижения риска отдаленных последствий при поступлении в организм ^{131}I.

^{131}I вводили: через рот однократно в количестве 532 кБк/крысу

В качестве добавки к рациону использовали синтетический β-каротин в форме пасты на оливковом масле с 10%-м содержанием β-каротина,

добавлением 5%-ой пальмитиновой кислоты и антиоксидантов (бутилокситолуол - 2,6-ди-требутил-4-метил-фенол и 4,4-три-бис-6-требутил-3-метил-фенил) из расчета 5,6 и

2,8 мг на 1 г. В течение 22-26 месяцев после введения нуклида применяли в рационе с творогом 3 раза в неделю по 0,1 мл масляного раствора (100 ед) и 1 мг на крысу соответственно.

В опыте использовано 4 группы животных (по 50 крыс в каждой). Первой группе вводился радионуклид, второй - радионуклид и β-каротин, третьей группе - β-каротин, четвертая группа - интактная, биоконтроль.

Контрольные животные, получавшие радионуклид, находились на типовом сбалансированном по содержанию нутриентов полусинтетическом рационе и получали его в виде индивидуальных шариков; подопытные животные содержались на таком же рационе, но обогащенном β-каротином.

Результаты исследований показали, что кумулятивная частота опухолей молочных желез за весь эксперимент не отличалась от контроля во всех подопытных группах. Так, в группе, получавшей ^{131}I, кумулятивная частота опухолей молочных желез составила 40%, ^{131}I+β-каротин - 42%, в контроле - 50%. Однако, скорость развития опухолей была различной у экспериментальных животных разных групп. Отмечено уменьшение латентного периода до появления первой опухоли после введения ^{131}I и β-каротина на 2 месяца по сравнению с животными, получившими один ^{131}I. В группе с одним β-каротином опухоли появились на 2 месяца раньше, чем в интактном контроле, но позже на 4 месяца, чем в других подопытных группах. С 7 по 15 месяц отмечается тенденция тормозящего действия β-каротина на развитие опухолей молочных желез. Так, через 7 месяцев количество опухолей молочных желез у животных, получивших ^{131}I, составило 4,5 (0,4 - 11,1), ^{131}I+β-каротин - 2,5 (0 - 7,7), β-каротин - 0, контроль - 0%; через 10 месяцев - 13,6 (4,6 - 22,3), 10 (2,2 - 17,3) и 4,9 (0,4 - 11,1). Через 14 месяцев - 20,5 (8,7 - 29,7), 15 (4,6 - 22,3), 7,3 (1,2 - 14,2), 8,5 (2,1 - 16,8)% от исходного количества животных соответственно.

Патоморфологические исследования проведены на крысах, проживших 600-650 дней после начала опыта. По результатам вскрытия животных отмечено уменьшение общего количества опухолей щитовидной железы за счет доброкачественных опухолей (тубулярных и трабекулярных аденом) у животных, получивших ^{131}I+β-каротин, по сравнению с животными, получившими один ^{131}I (таблица 2.6.6).

β-каротин не оказал влияния на частоту рака щитовидной железы, обусловленного поступлением ^{131}I (25% - ^{131}I, 30,7% - ^{131}I+β-каротин); вызвал снижение частоты развития аденом паращитовидной железы более, чем в 2 раза. Кроме того, β-каротин снижал частоту развития опухолей гипофиза, надпочечников; уменьшал общее количество крыс с опухолями.

Таким образом, результаты исследований о влиянии β-каротина на биологические эффекты, вызванные ^{131}I, поступившим в организм в количествах, создающих оптимально

бластомогенную дозу на щитовидную железу, равную 50 Гр, свидетельствуют о том, что имеется четкая тенденция к снижению поражающего действия ^{131}I [50].

Таблица 2.6.6 – Количество опухолей у крыс, получивших ^{131}I и β-каротин (% от числа крыс в группе) по материалам вскрытия животных [50].

Орган	^{131}I	^{131}I+β-каротин	β-каротин	Контроль
Щитовидная железа	16 (21) 76,2%	13 (22) 59,1%	5 (15) 39,3%	11 (26) 42,3%
Молочная железа	11 (21) 52,4%	13 (22) 59%	6 (15) 40,0%	15 (26) 57,7%
Гипофиз	11 (21) 52,4%	10 (21) 45,4%	5 (15) 33,3%	11 (26) 42,3%
Количество крыс с опухолями	20 (21) 95%	17 (22) 77,3%	13 (15) 86,6%	21 (26) 80,7%

Примечание - в скобках указано число крыс в опыте.

Наиболее значимые результаты были получены после длительного введения β-каротина животным разного возраста. С целью изучения роли возрастного фактора при проведении профилактики отдаленной патологии, вызванной радиоактивным йодом, были поставлены эксперименты на трех возрастных группах животных : 7, 30, 120-суточных крысах. ^{131}I вводился в количествах, создающих одинаковую поглощенную дозу на щитовидную железу, равную 50 Гр.

В динамике у крыс определяли массу тела, выживаемость, оценивали кумулятивную частоту и скорость развития опухолей молочных желез (1 раз в месяц методом пальпации), проводили вскрытие и гистологический анализ органов и тканей павших в ходе эксперимента и забитых в конце эксперимента животных. Окраску гистологических препаратов проводили гематоксилин - эозином.

Достоверным фактом является увеличение латентного периода развития опухолей молочных желез у крыс, защищенных β-каротином с уменьшением возраста (таблица 2.6.7).

Что касается опухолей критического органа - щитовидной железы , то суммарное количество опухолей у крыс, защищенных β-каротином, по сравнению с животными, получившими один ^{131}I, было достоверно ниже у крыс 30- и 7-суточного возраста. Аналогичная картина наблюдалась при оценке количества опухолей других эндокринных желез: гипофиза и надпочечников. В-каротин оказался значительно эффективнее в уменьшении выхода опухолей с уменьшением возраста у животных, получивших ^{131}I и β-каротин, по сравнению с получившими один ^{131}I. Оценка суммарного количества опухолей позволила выявить те же закономерности. Чем в более раннем возрасте начата защита организма β-каротином, тем она эффективнее, при этом, если у взрослых животных

снижение происходит за счет доброкачественных опухолей, то у молодых за счет злокачественных .

Таблица 2.6.7 – Влияние β-каротина на длительность латентного периода развития опухолей молочных желез у крыс-самок разного возраста после воздействия ^{131}I [50].

Вид воздействия	Возраст (сут)		
	120	30	7
^{131}I	195	210^{X}	300^{X}
^{131}I+β-каротин	240	330^{X}	540^{X}
β-каротин	390	380	500
Контроль	360	360	480

^{X} Результат достоверен в сравниваемых группах ^{131}I и ^{131}I+β-каротин при $P \leq 0,05$

Нормирование

Гигиенические нормативы для населения и персонала по изотопам йода, согласно НРБ 99/2009, представлены в таблицах 2.6.8 – 2.6.11 [29].

Таблица 2.6.8 – Минимально значимая удельная активность (МЗУА) радионуклидов и активность радионуклидов в помещении или на рабочем месте (МЗА) для радионуклидов йода

Радионуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк	Радионуклид	МЗУА, Бк/г	МЗА, Бк
^{123}I	1E+02	1E+07	^{131}I	1E+02	1E+06
^{125}I	1E+03	1E+06	^{132}I	1E+01	1E+05
^{126}I	1E+02	1E+06	^{133}I	1E+01	1E+06
^{129}I	1E+02	1E+05	^{134}I	1E+01	1E+05
^{130}I	1E+01	1E+06	^{135}I	1E+01	1E+06

Таблица 2.6.9 – Значение дозовых коэффициентов предела годового поступления (ПГП) с воздухом и допустимой среднегодовой объёмной активности в воздухе отдельных радионуклидов йода для персонала

Радио-нуклид	$T_{1/2}$	Тип соединения при ингаляции	Дозовый коэффициент $\varepsilon^{возд}_{перс}$, Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП^{возд}_{перс}$, Бк/год	Допустимая среднегодовая объёмная активность $ДОА^{возд}_{перс}$, Бк/м^3
^{125}I	60,1 сут	Б Г 1 Г 2	5,3-09 1,4-08 1,1-08	3,8+06 1,4+06 1,8+06	1,5+03 5,7+02 7,3+02
^{129} I	1,57+07 лет	Б Г 1 Г 2	3,7-08 9,6-08 7,4-08	5,4+05 2,1+05 2,7+05	2,2+02 8,3+01 1,1+02
^{131}I	8,04 сут	Б Г 1 Г 2	7,6-09 2,0-08 1,5-08	2,6+06 1,0+06 1,3+06	1,1+03 4,0+02 5,3+02

Примечание - Б – все соединения йода; Г 1 – элементарный йод; Г 2 – йодметан CH_3I.

Таблица 2.6.10 – Значение дозовых коэффициентов, пределов годового поступления с воздухом и допустимой среднегодовой объёмной активности во вдыхаемом воздухе отдельных радионуклидов йода для критических групп населения

Радио-нуклид	Период полураспада $T_{1/2}$	Критическая группа КГ	Дозовый коэффициент $\varepsilon^{возд}_{нас}$, Зв/Бк	Предел годового поступле-ния $ПГП^{возд}_{нас}$, Бк/год	Допустимая среднегодовая объёмная активность $ДОА^{возд}_{нас}$, Бк/м^3
^{125}I	60,1 сут	# 4	1,1-8	9,1+4	1,7+1
^{129} I	1,57+07 лет	# 4	6,7-8	1,5+4	2,9
^{131}I	8,04 сут	# 2	7,2-8	1,4+4	7,3

Таблица 2.6.11 – Значение дозовых коэффициентов ε (мЗвБк) при поступлении радионуклидов йода в организм взрослых людей с пищей и водой и уровни вмешательства (УВ) (Бк/кг) по содержанию радионуклидов йода в питьевой воде

Радио-нуклид	Крити-ческая группа КГ	Дозовый коэф-фициент $\varepsilon^{пищ}_{нас}$, Зв/Бк	Предел годового поступления $ПГП^{пищ}_{нас}$, Бк/год	Дозовый коэффициент $\varepsilon^{вода}_{нас}$,Зв/Бк	Уровни вмешатель-ства $УВ^{вода}$, Бк/кг
^{125}I	# 2	5,7-8	1,8+4	1,5-5	9,1
^{129}I	# 4	1,9-7	5,3+3	1,1-4	1,3
^{131}I	# 2	1,8-7	5,6+3	2,2-5	6,2

Примечание – обозначение критических групп: #2 - дети в возрасте 1-2 года;
4 - дети в возрасте 7-12 лет.

Глава 3. Закономерности биологического действия трансурановых нуклидов

Возникновение и интенсивное развитие атомной промышленности и ядерной энергетики обусловили широкое внедрение трансурановых нуклидов в различные сферы человеческой деятельности. Возможность контакта человека с относительно новым искусственным патогенным фактором потребовала разработки научно обоснованной системы санитарного нормирования. Однако 65 лет тому назад информация о биологическом действии трансурановых нуклидов была крайне ограниченной и в ряде случаев полностью отсутствовала. Не было изучено действие малых доз и отдаленные последствия поражения трансурановыми нуклидами, мало было сведений о видовых особенностях реакции на действие радиоактивных веществ. Нормирование трансурановых нуклидов из-за отсутствия соответствующих экспериментальных данных было проведено по аналогии с ^{226}Ra.

Среди трансурановых нуклидов главное место занимает плутоний-239 (^{239}Pu), важнейший элемент XX века. Наряду с исключительным оборонным значением ^{239}Pu приобретает все большую роль в ядерной энергетике в качестве топлива для реакторов на быстрых нейтронах. Изотопы плутония служат источниками получения трансплутониевых элементов. Нептуний-237 (^{237}Np) является стартовым элементом для получения ^{238}Pu, который используется в медицине и космической технике в качестве компактного источника энергии с длительным сроком службы. Америций-241 (^{241}Am) широко применяется для изготовления γ-источников в различных контрольно-измерительных приборах. Кюрий-242 и 244 ($^{242,\ 244}$Cm) используются для изготовления малогабаритных источников тепла, рассчитанных на длительный период работы, в частности, на космических аппаратах.

Калифорний-252 (^{252}Cf) благодаря высокому удельному потоку нейтронов, сопровождающих спонтанное деление его ядер, широко применяется для изготовления малогабаритных, но мощных источников нейтронов, которые используются в народном хозяйстве и медицине при нейтронно-активационном анализе и нейтронной радиографии.

Трансурановые нуклиды являются α-излучателями, имеют большой период полураспада и медленно выводятся из организма, вследствие чего они представляют серьезную опасность для здоровья профессиональных работников и населения.

Несмотря на очевидную ценность данных, получаемых при обследовании людей, контактирующих с трансурановыми нуклидами, вопросы нормирования не могли быть решены без проведения широких экспериментов на животных, так как темп развития атомной промышленности и ядерной энергетики не позволял растянуть получение необходимой информации на долгие годы, сопоставимые с продолжительностью жизни человека. Кроме того, в условиях производства часто практически сложно ретроспективно

выяснить, с какими соединениями трансурановых нуклидов соприкасался человек на протяжении многих лет работы.

Таким образом, практическая проблема обеспечения радиационной безопасности и здоровья персонала атомной промышленности и ядерной энергетики, а также населения, проживающего в районах расположения этих предприятий, обусловила необходимость многоплановых экспериментальных исследований по радиобиологии и токсикологии ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np, $^{242,244}Cm$, ^{252}Cf и ^{249}Bk.

В результате комплекса экспериментальных работ необходимо было решить следующие основные задачи.

1. Изучить закономерности макро- и микрораспределения, а также кинетику обмена трансурановых нуклидов в организме при различных, в том числе и естественных, путях поступления в зависимости от формы вводимого соединения и ритма поступления, без чего невозможен расчет доз.

2. Выяснить клиническую картину, биохимические и патологоанатомические изменения в органах при остром, подостром и хроническом течении поражения трансурановыми нуклидами. Особое внимание необходимо было уделить отдаленным последствиям поражения этими нуклидами и, в частности, опухолевым эффектам.

3. Установить связь выявленной патологии с количественной и качественной характеристикой действующего фактора и составить представление о механизме развития патологического процесса.

4. Изучить модифицирующее влияние нерадиационных патогенных профессиональных факторов на возникновение и течение наиболее значимой патологии, что особенно важно при анализе таких полиэтиологических заболеваний, как злокачественные опухоли и склеротические процессы в органах.

5. Проанализировать методы экстраполяции экспериментальных данных на человека и на основе этого разработать подходы к нормированию допустимых уровней содержания трансурановых нуклидов в организме человека и воздухе производственных помещений.

Эти задачи практически решены в научных работах, начатых более полувека назад группой ученых под руководством и при участии Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Ю.И. Москалева и доктора медицинских наук, академика РАМН Л.А. Булдакова.

Результаты работ послужили экспериментальным обоснованием отечественных норм радиационной безопасности при работе с трансурановыми нуклидами (НРБ-76/87, НРБ-96, НРБ-99, НРБ-99/2009), широко использованы в рекомендациях Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) и в обзорах Научного Комитета ООН по действию атомной радиации.

Опубликовано большое количество работ, посвященных различным вопросам радиационной безопасности, радиобиологии и радиационной медицины. Достаточно привести ряд монографий: «Проблемы токсикологии плутония» М., 1969; «Проблемы

радиобиологии америция-241» М., 1974; «Токсикология и радиобиология нептуния-237» М., 1979; «Проблемы радиобиологии калифорния-252», М., 1985; «Проблемы радиобиологии плутония-238» М., 1990; «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» М., 1989; «Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений» М., 1991; «Радиоактивное излучение и здоровье» М., 2003 и другие монографии. Большим достижением является издание справочников, в том числе последнего из них - «Вредные вещества в окружающей среде. Радиоактивные вещества» 2006, где наряду с другими изотопами дано полное описание биологического действия всех известных в науке трансурановых нуклидов. Нет необходимости перечислять большое количество статей, препринтов, сборников работ.

Глубокая проработка вопросов биологического действия и безопасности для здоровья персонала и населения трансурановых нуклидов стала возможной в результате участия высококвалифицированных ученых - радиобиологов, гигиенистов, токсикологов - сотрудников Института биофизики и его бывших филиалов № 1 и 4, а в настоящее время сотрудников ФГУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России». В их числе: Булдаков Л.А. - доктор медицинских наук, академик РАМН; Москалев Ю.И. – доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РСФСР; Ильин Л.А. - доктор медицинских наук, академик РАМН; Борисов В.П. – доктор биологических наук; Заликин Г.А. - доктор медицинских наук; Иванников А.Т. – доктор биологических наук; Калистратова В.С. - доктор медицинских наук; Калмыкова З.И. - доктор медицинских наук; Кошурникова Н.А. - доктор медицинских наук, ; Левдик Т.И. - доктор медицинских наук; Лягинская А.М. - доктор биологических наук; Стрельцова В.Н. – доктор медицинских наук; Беляев И.К. - кандидат биологических наук; Жорова Е.С. – кандидат биологических наук; Любчанский Э.Р. – кандидат медицинских наук; Лемберг В.К. - кандидат медицинских наук; Нисимов П.Г. – кандидат медицинских наук; Нифатов А.П. - кандидат медицинских наук; Полубоярино-ва З.И. – кандидат медицинских наук; Степанов С.В. - кандидат медицинских наук; Семенов А.И.- кандидат медицинских наук; и многие другие сотрудники Центра.

3.1 Закономерности распределения и выведения трансурановых нуклидов при различных путях поступления в организм

3.1.1 Поступление в органы дыхания

Основным путем поступления трансурановых радионуклидов в организм человека, как при глобальных атмосферных выпадениях, так и в процессе промышленного получения и применения являются органы дыхания. Результаты анализа радиометрических данных 750 аутопсий (из них 14% – у персонала предприятий ядерно-топливного цикла, подвергавшихся хроническому профессиональному воздействию) показали, что наиболее высокие концентрации трансурановых радионуклидов обнаруживаются в трахеобронхиальных лимфатических узлах (0,25-11,67 Бк/кг), легких (0,01-1,67 Бк/кг), печени (0,07-1,67 Бк/кг) и костной ткани (0,01-0,83 Бк/кг). У лиц, профессионально не

контактирующих с трансурановыми радионуклидами, содержание нуклида в легких, печени и скелете различалось в 2-3 раза и составляло от 0,01 до 0,02 Бк/кг. В производственных условиях трансурановые радионуклиды могут поступать в дыхательные пути в виде аэрозолей различной дисперсности при большом диапазоне их удельной активности как хронически, так и однократно, в результате случайного вдыхания различных по химическим свойствам соединений.

При любом пути поступления трансурановых радионуклидов следует рассматривать две различные фракции. Это, прежде всего, растворимая (транспортабельная) фракция, которая быстро включается в циркуляцию и депонируется в ткани или экскретируется. Доля этой фракции зависит от физико-химической формы и пути проникновения радионуклида, однако распределение этой фракции в тканях и ретенция малы. Вторая фракция, относительно нерастворимая малотранспортабельная, обусловлена образованием коллоидов после гидролиза растворимых форм трансурановых радионуклидов (например, нитрата) на месте проникновения или отложения плохо растворимых частиц, например, диоксида Pu. Различные физические и химические факторы влияют на поведение этой второй фракции. Полимерные соединения образуются легче при инкорпорации Pu, чем других трансурановых радионуклидов. Величина образования коллоида также зависит от массы депонированного трансуранового радионуклида. Для равных активностей ^{239}Pu и ^{238}Pu в тканях депонируются следующие относительные массы этих изотопов 1:0,0036 и поэтому ^{239}Pu будет образовывать полимеры с большей вероятностью. В случае захвата частиц ^{239}Pu и ^{238}Pu относительные удельные активности относятся приблизительно как 1:300 соответственно. Частицы с более высокой удельной активностью будут разрушаться в тканях быстрее, чем частицы с низкой удельной активностью.

После отложения трансурановых радионуклидов в дыхательной системе радионуклиды могут удаляться несколькими путями. Часть проникает прямо из легких после растворения в тканевой жидкости непосредственно в кровь. Эта радиоактивность транспортируется или в другие ткани, главным образом, в печень и кости, или экскретируется. Вторая фракция накапливается макрофагами и удаляется из легких механизмами бронхиального и трахеального очищения, заглатывается и экскретируется, третья фракция транслоцируется через лимфатические сосуды до региональных лимфатических узлов, где длительно задерживается, но часть ее может достигать системной циркуляции.

Региональное отложение аэрозолей трансурановых радионуклидов в дыхательной системе зависит, главным образом, от распределения частиц по размеру. Химическая форма ингалируемого соединения влияет на последующий клиренс его из легких. Кривые удержания в легких ингалируемых трансурановых радионуклидов у человека обычно описываются двумя или тремя экспонентами или спаренной функцией. В течение первых нескольких суток после ингаляции доля депонированной активности быстро удаляется из легких. В случае нерастворимых соединений, например, диоксида Pu, большая часть

активности этой фракции (более 99%) задерживается в верхних областях дыхательного тракта и в последующем удаляется слизисто-реснитчатым эскалатором до бронхов и трахеи, затем заглатывается и экскретируется с калом. Для растворимых соединений Pu часть активности быстро перемещается в кровь. Первая фаза клиренса имеет $T_{1/2}$ около 1 суток.

Наблюдения на людях показали, что после случайной ингаляции из верхних дыхательных путей Pu удаляется с $T_{1/2}$ = 0,5-0,8 суток. Депонированный в пульмональной области легких и терминальных бронхиолах ниже реснитчатого эпителия Pu удаляется медленно. Долгоживущая компонента ретенции, полученная измерением активности грудной клетки у людей, подвергшихся случайному воздействию Pu, оценивается равной 240-290 суток. Проанализировав доступные опубликованные данные о клиренсе нерастворимых соединений Pu из легких человека [275] сделали заключение, что медленная компонента выведения Pu как и других трансурановых радионуклидов из грудной полости может быть описана двухкомпонентной функцией с $T_{1/2}$ =30 и 500 суток соответственно.

Общая ретенция Pu (Rt) во времени (t) описывается уравнением

$$R(t) = A \exp\left(\frac{-0{,}693}{1}\right) + B \exp\left(\frac{-0{,}693}{30}\right) + C \exp\left(\frac{-0{,}693}{500}\right)$$

где A, B, C – удаляемые доли, равные соответственно 0,8; 0,15 и 0,05.

Радиоактивные вещества, в том числе трансурановые радионуклиды, поступают в органы дыхания в виде аэрозолей. Их задержка и отложение в различных отделах дыхательного тракта зависит от многих причин и факторов среды: инерции, седиментации, броуновского движения частиц и их аэродинамических свойств. Определяющее значение имеет анатомическое строение органов дыхания и объем вентиляции легких (дыхательный объем) [276].

Минимальное суммарное отложение аэрозолей трансурановых радионуклидов в дыхательном тракте обнаруживается при медианном по массе аэродинамическом диаметре (АМАД), равном 0,2-0,5 мкм, вследствие малой задержки аэрозолей в носоглотке и трахеобронхиальной области. При уменьшении АМАД ниже 0,2 мкм общее отложение возрастает за счет доли, задерживающейся в пульмональной области (бронхиолах и альвеолах), причем, чем глубже дыхание, тем доля отложения аэрозоля выше, при этом увеличивается задержка аэрозолей и в носоглотке, что объясняется возрастанием линейной скорости движения воздуха через верхние дыхательные пути.

При увеличении АМАД сверх 1 мкм общее отложение в дыхательном тракте возрастает в результате увеличения доли, задерживающейся в носоглотке, при одновременном уменьшении доли отложения аэрозоля в пульмональной области. Дальнейшая судьба аэрозолей, проникших в дыхательные пути, зависит от их физико-

химических свойств, в первую очередь, от растворимости в воде, в слабощелочных или белковых средах.

Модель для отложения и транспорта ингалированных аэрозолей в дыхательном тракте описана в сообщении рабочей группы комитета 2 МКРЗ и модифицирована в Публикации 19 МКРЗ [275].

В этой модели дыхательный тракт подразделяется на три области: носоглотку, транхеобронхиальную и пульмональную. Региональное отложение ингалированных аэрозолей рассматривается как первичная функция размера частиц. Химическая форма ингалируемого соединения влияет на последующий клиренс из легких. Модель предусматривает ретенцию аэрозолей в легких в течение суток (класс D), недель (класс W), или лет (класс Y). Эта модель предсказывает, что после ингаляции аэрозолей относительно растворимого класса (класс W) соединений (размер частиц 1 мкм АМАД) 12% активности будет постепенно переходить в кровь, а для менее растворимых соединений (класс Y) около 5%.

Модель МКРЗ, описывающая ретенцию ингалированных частиц трансурановых радионуклидов в легких человека, дает представление о скорости и пути выведения аэрозолей из дыхательного тракта (таблица 3.1.1).

Поведение различных соединений трансурановых радионуклидов согласуется с этой классификацией. При этом, например, диоксид Pu относится к классу Y, нитрат и цитрат к классу W, а комплексные соединения с хелатами (ДТПА) к классу D.

Так после ингаляционного поступления ^{241}Am у трех рабочих с уровнем начального отложения в лёгких соответственно 1,8, 0,63 и 0,15 кБк и проведения терапии ДТПА, период полувыведения радионуклида соответствовал классу W и M. Эффективность применения терапии ДТПА по разным схемам введения позволило снизить дозы у трёх рабочих соответственно в 4,5, 1,9 и 1,7 раз [277].

Частицы ^{238}Pu и ^{239}Pu размером в несколько нанометров быстро транслоцируются через альвеолярно-капиллярно-эндотелиально-клеточные пространства. Скорость транслокации может быть принята не менее 1% в сутки и общая скорость клиренса этих нуклидов из здоровых легких может быть с $T_{1/2}$ в несколько десятков суток. Большая фракция такого материала может, поэтому, вести себя подобно соединениям класса W, но некоторая остаточная доля класса Y ведет себя обычным путем.

Частицы $^{238}PuO_2$ размером в несколько микрометров транслоцируются из легких в кровь примерно в 10 раз быстрее, чем частицы подобного размера $^{239}PuO_2$, и в этом отношении они показывают свойства соединений более близких к классу W, чем к классу Y.

К началу исследований (середина 50-х годов) практически полностью отсутствовали сведения о поведении трансурановых радионуклидов в организме животных и человека при их ингаляционном поступлении. Знание характера распределения и параметров обмена трансурановых радионуклидов имеет важное значение для оценки допустимых уровней

поступления радионуклидов в организм человека, для расчета поглощенных доз в органах и, на этой основе, для количественного анализа биологического действия радиоэлементов.

Таблица 3.1.1 - Модель МКРЗ, описывающая ретенцию проингалированных частиц трансурановых радионуклидов в легких человека [275].

Область	Путь	Класс соединений		
		D	W	Y
Носоглотка	А	0,01/0,5	0,01/0,1	0,01/0,1
	Б	0,01/0,5	0,4/0,9	0,4/0,99
Трахеобронхи-альная область	В	0,01/0,95	0,01/0,5	0,01/0,01
	Г	0,2/0,5	0,2/0,5	0,2/0,99
Пульмональная область	Д	0,5/0,80	50/0,15	500/0,55
	Е	–	1/0,40	1/0,40
Лимфатические узлы	Ж	–	50/0,40	500/0,40
	З	0,5/0,20	50/0,05	500/0,15
	И	0,5/1,0	50/1,0	1000/0,9

В числителе – биологический период полувыведения $T_б$ (сут.):
в знаменателе – доля, удаляемая с указанным $T_б$ из соответствующей области.

В результате многолетних экспериментов с различными соединениями ^{239}Pu, ^{238}Pu,^{241}Am,^{237}Np, ^{244}Cm, ^{252}Cf, ^{249}Bk, при их однократном и длительном ингаляционном поступлении или интратрахеальном введении учеными ФГУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ФМБА России» были установлены основные закономерности поведения их в организме. Растворимые соединения трансурановых радионуклидов при ингаляции или интратрахеальном введении избирательно депонируются в легких, костной ткани и печени [35, 50, 52, 56, 278 - 288].

Результаты экспериментов на крысах (3000 животных) показали, что величина первоначального отложения нуклидов в легких не зависит от природы элемента, формы химического соединения, содержания радионуклидов во вдыхаемом воздухе в диапазоне концентраций (от 0,74 до 74 кБк/л), представляющих наибольший интерес для медико-биологических исследований, и в среднем для частиц размером порядка 1 мкм составляет 26% от ингалируемого количества.

Уже через сутки и в последующие сроки содержание плутония, америция и нептуния неодинаково (рисунок 3.1.1), и это обусловлено разной долей нуклидов, выводящихся из легких в первые 24 часа. Наиболее быстро удаляются устойчивые комплексные соединения IV- или VI-валентного Pu (цитрат, натрийплутонилтриацетат, плутонийпентакарбонат аммония в избытке карбоната аммония) и цитрата Am (III), а также слабо гидролизующиеся азотнокислые соли Np (V, VI) и Am (III). В значительно меньшей степени выводятся Np (IV) и Pu (IV), поступившие в легкие в полимерной форме или в форме, склонной к гидролизу в условиях организма (оксалат нептуния, хлорид, нитрат плутония, плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в воде). В последующий период времени выведение оставшейся доли трансурановых радиоэлементов из легких не зависит от их первоначальной химической формы и в основном определяется процессами биологического самоочищения (таблица 3.1.2).

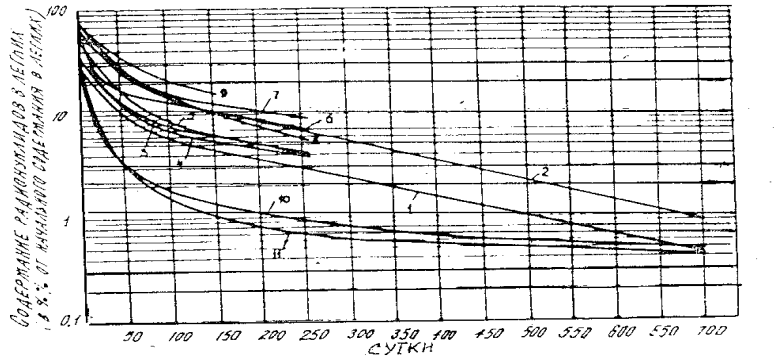


Рисунок 3.1.1 - Содержание ^{237}Np, ^{239}Pu и ^{241}Am в легких крыс в различные сроки после однократной ингаляции (% от начального содержания в легких):
1. нептуний (V,VI) нитрат; 2. нептуний (IV) оксалат; 3. плутоний (IV) цитрат;
4. натрийплутонилтриацетат / плутоний (VI) ацетат/; 5. плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в 10% карбонате аммония /плутоний (IV) $ППК_1$/; 6. плутоний (III) хлорид;
7. плутоний (IV) нитрат; 8. плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в воде, /плутоний (IV) $ППК_2$/; 9. плутоний (IV) полимер; 10. америций (III) нитрат;
11. америций (III) цитрат [283-288]

Выведение Np и Pu из легких (t ≥ 1 сутки) происходит с двумя периодами полувыведения ($T_б$), равными в среднем 16,6 и 167 сут. При вдыхании нитрата Np и комплексных соединений Pu с коротким периодом выводится 26,0-48,7%, медленно удаляемая фракция составляет 8,1-11,3% от начального содержания в легких. При поступлении трудно-растворимых или легко гидролизующихся соединений эти фракции (43,8-49,7% и 19,7-36,0%) в 2-3 раза больше, чем для первого класса соединений (см. таблица 1.1). Выведение Am из легких описывается тремя экспонентами: 50%, 2,6% и 0,7% нуклида удаляются с $T_б$, равными 7,5; 70 и 1000 суткам соответственно независимо от химической формы.

Полученные результаты существенно изменили представление о выведении трансурановых радионуклидов из легких при ингаляционном поступлении: в отличие от модели МКРЗ установлена независимость биологических периодов полувыведения нуклидов от растворимости исходных химических соединений (при t ≥ 1 сут). Степень растворимости определяет долю радионуклидов, удаляемых с соответствующим $T_б$.

Таблица 3.1.2 – Выведение трансурановых радионуклидов из легких крыс после ингаляции их растворимых соединений [283-288].

Элемент и соединение**	I		II		III	
	α_1*	$T_{б\,(сут)}$	α_2	$T_{б\,(сут)}$	α_3	$T_{б\,(сут)}$
$Np(V,VI)_{нитрат}$	0,260	15,4	0,081	168	-	-
$Np\ (IV)_{оксалат}$	0,438	22,3	0,226	151	-	-
$Pu\ (IV)_{цитрат}$	0,358	13,3	0,113	173	-	-
$Pu\ (VI)_{ацетат}$	0,343	14,5	0,088	209	-	-
$Pu\ (IV)ППК_1$	0,487	17,8	0,110	167	-	-
$Pu\ (III)_{хлорид}$	0,797	5,0	0,197	169	-	-
$Pu\ (IV)_{нитрат}$	0,574	15,1	0,204	212	-	-
$Pu\ (IV)ППК_2$	0,640	18,1	0,233	122	-	-
$Pu\ (IV)_{полимер}$	0,524	16,4	0,360	131	-	-
$Am\ (III)_{нитрат}$	0,519	6,9	0,0260	74,5	0,0081	855
$Am\ (III)_{цитрат}$	0,494	8,0	0,0256	64,2	0,0061	1300

*/ $\alpha_{1,2,3}$ - доли (от начального содержания в легких)

**/ $ППК_1$ - плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в 10% карбонате аммония

$ППК_2$ - плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в воде

Отмеченные особенности обусловлены теми сложными превращениями, которые происходят с химическими соединениями трансурановых радионуклидов после их осаждения в легких: гидролиз или разрушение с образованием радиоколлоидов, подвергающихся фагоцитозу; образование комплексов актинидов с биолигандами клеток и неклеточного вещества (белки, лимонная кислота и т.д.); проникновение их в клетки в

результате биохимических процессов или вследствие фагоцитоза погибших клеток, содержавших радионуклид; вторичное медленное растворение нуклидов, находящихся в труднорастворимом состоянии, под влиянием ферментов макрофагальных лизосом. Все эти развертывающиеся во времени физико-химические и биологические процессы препятствуют быстрому и полному всасыванию трансурановых радионуклидов в кровь.

Величина проникновения трансурановых радионуклидов в кровь зависит от природы нуклида и его химической формы. Максимальное содержание радионуклидов, поступивших в форме нитратов, в органах вторичного депонирования достигает 72% (Np), 52% (Am) и 10% (Pu) от начального содержания в легких. Уровни максимального накопления оксалата нептуния и комплексных соединений плутония составляют около 30% и значительно выше, чем при поступлении гидролизующихся соединений плутония (10%).

Распределение трансурановых радионуклидов в органах вторичного депонирования не зависит от ингалируемой формы и характеризуется для Np и Pu скелетным, для Am - печеночно-скелетным (первые 8 сут), а в дальнейшем - скелетным типом распределения. Поведение радионуклидов в скелете определяется различным по продолжительности периодом накопления и последующим чрезвычайно медленным выведением. Биологические периоды полувыведения для различных соединений Np из скелета составляют - 845-2310 дней, Pu - 1080-2680 дней, Am - 1930-2170 дней (таблица 3.1.3).

Поведение трансурановых радионуклидов в печени характеризуется начальным накоплением, быстрым, а затем постепенным выведением (рисунок 3.1.2). Максимальное содержание Am в печени достигает 25%, Np - 8%, Pu - 6% от начального содержания в легких. Удаление из органа остаточной активности (0,6-3,8%) происходит независимо от природы радионуклида и его химической формы. Биологический период полувыведения ^{237}Np (нитрат, оксалат) в среднем равен 240 сут, ^{239}Pu (нитрат, цитрат) - 161 сут, ^{241}Am (цитрат, нитрат) - 250 сут.

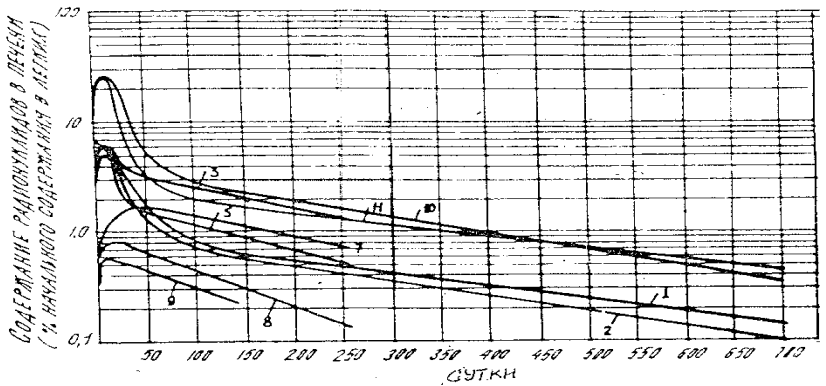


Рисунок 3.1.2 - Содержание ^{237}Np, ^{239}Pu и ^{241}Am в печени крыс в различные сроки после однократной ингаляции (% от начального содержания в легких):

1. нептуний (V,VI) нитрат; 2. нептуний (IV) оксалат; 3. плутоний (IV) цитрат;

4. натрийплутонилтриацетат / плутоний (VI) ацетат/;
5.плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в 10% карбонате
аммония /плутоний (IV) $ППК_1$/; 6. плутоний (III) хлорид; 7. плутоний (IV) нитрат;
8. плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в воде, /плутоний (IV) $ППК_2$/;
9. плутоний (IV) полимер; 10. америций (III) нитрат; 11. америций (III) цитрат [283-288].

Для всех изученных растворимых соединений концентрация трансурановых радионуклидов в легких оказалась выше, чем в скелете, печени и других органах вторичного депонирования. Суммарные поглощенные дозы, накопленные в основных органах депонирования трансурановых радионуклидов за время средней продолжительности жизни крыс, представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.3 – Выведение трансурановых элементов из скелета крыс после ингаляции растворимых соединений [283-288].

Радионуклид и соединение	П а р а м е т р ы		Период иссле-дования, сут
	α	$T_б$, сут	
Np (V,VI) нитрат	0,610	845	512
Np (IV) оксалат	0,234	2310	650
Pu (IV) цитрат	0,291	1080	846
Pu (III) хлорид	0,260	1320	256
Pu (IV) нитрат	0,088	2680	256
Pu (IV) ППК*	0,074	2360	834
Am(III) нитрат	0,218	1930	650
Am(III) цитрат	0,203	2170	650

* - плутонийпентакарбонат аммония, растворенный в воде; α - доля нуклида от начального содержания в легких, удаляемая с соответствующим $T_б$

Таблица 3.1.4 - Поглощенные дозы (сГр) в легких и скелете крыс, накопленные за 700 сут после однократной ингаляции некоторых растворимых соединений нептуния, плутония и америция [283-288].

Радионуклид и соединение	Легкие	Скелет
Np (V,VI) нитрат	4100	3980
Np (IV) оксалат	10400	2220
Pu (IV) цитрат	5970	1630
Pu (IV) $ППК_1$	7280	1760
Pu (IV) $ППК_2$	11000	180
Am(III) нитрат	1790	1020
Am(III) цитрат	1980	1160

* - расчет произведен при условии, что начальное содержание
нуклидов равно 37 кБк/г легочной ткани

Результаты расчетов поглощенных доз, накопленных в органах при вдыхании равных количеств нуклидов, указывают на различную потенциальную опасность поражения легких. Эта опасность наибольшая при вдыхании гидролизующихся соединений нептуния и плутония и минимальна - при вдыхании америция. Облучение скелета либо соизмеримо с облучением легких (нитрат нептуния и америция, цитрат америция), либо существенно ниже. Темпы формирования лучевых нагрузок, определяемые кинетикой обмена нуклидов, таковы, что через 200 сут после однократной ингаляции в легких аккумулируется в среднем 80%, а в скелете - 35% от накопленной за 700 сут дозы.

Установленные закономерности распределения ^{237}Np, ^{239}Pu и ^{241}Am после однократного ингаляционного поступления крысам подтверждаются данными, полученными в опытах с интратрахеальным введением указанных трансурановых элементов, а также ^{244}Cm и ^{252}Cf. Об универсальности этих закономерностей также свидетельствуют результаты уникальных исследований на собаках, впервые в мировой практике выполненных с растворимыми соединениями. Распределение азотнокислого ^{241}Am изучено на протяжении 2135 сут. Через 15 мин после 30-мин ингаляции в легких обнаружено 92,3% ^{241}Am от начального его содержания в органе. В дальнейшем отмечается постепенное выведение нуклида: через 1 сут, 1, 4 и 17 мес. в легких содержалось 73,2; 16,0; 7,0 и 3,8% соответственно. По мере уменьшения содержания ^{241}Am в легких заметно возрастало накопление его в скелете: через 15 мин, 1, 16 и 64 дня после ингаляции в скелете найдено соответственно 1,0; 6,3; 22,1 и 54,1% от начального содержания в легких. В печени содержание нуклида возрастает с 1,1 (15 мин) до 27,5% (1 мес.).

Удаление ^{241}Am из легких ($t \geq 0,5$ сут) описывается двухэкспоненциальной моделью: 41,7% от начального содержания в легких выводится с $T_б$, равным 18 сут, а 10,2% с $T_б$, равным 625 сут. Удаление нуклида из скелета и печени происходит с $T_б$, равными соответственно 9900 (51%) и 1385 (23%) сут. У собак уже спустя 4 мес. после ингаляции основное количество ^{241}Am обнаруживается в скелете.

Не менее важные данные получены в опытах с субмикронной двуокисью ^{239}Pu. При ингаляционном поступлении в организм собак частиц со счетным медианным диаметром, равным 0,06 мкм, отмечается значительное перемещение плутония в органы вторичного депонирования: через 4 мес содержание нуклида в скелете и печени составляет соответственно 23% и 10% от его начального содержания в легких. За этот период из организма выводится около 30%, из них около 5% - с мочой.

Длительное ежедневное вдыхание радионуклидов в наибольшей степени моделирует их поступление в реальных условиях. Несмотря на чрезвычайную трудоемкость таких исследований, их проведение диктовалось, в первую очередь, необходимостью экспериментального решения вопроса о правомерности использования параметров, установленных в опытах с однократной ингаляцией, для предсказания величины накопления трансурановых радионуклидов в органах в условиях длительного поступления. Полученные экспериментальные данные (таблица 3.1.5) указывают на непрерывное

накопление излучателей в органах в течение всего опыта, при этом, начиная с 80-х сут, их содержание в скелете становится выше, чем в легких. Во все сроки исследования содержание плутония в органах было выше, чем америция.

Путем интегрирования уравнений, описывающих закономерности выведения плутония и америция из легких и скелета после однократной ингаляции, получены расчетные уровни накопления нуклидов, которые хорошо коррелируют с экспериментально найденными величинами в опытах с хроническим поступлением. Таким образом, выполненные исследования экспериментально доказали правомерность принципа расчета ожидаемого накопления в органах в условиях хронического поступления нуклидов на основании параметров, установленных в опытах с однократной ингаляцией.

Таблица 3.1.5 – Экспериментальное (Э) и расчетное (Р) содержание ^{239}Pu и ^{241}Am в легких и скелете крыс в процессе длительного их ингаляционного поступления (% от ежедневно вдыхаемого количества) [284].

Продол-житель-ность ингаля-ции сут	Pu(IV) цитрат				Am(III) цитрат		Am(III) нитрат	
	л е г к и е		с к е л е т		л е г к и е		с к е л е т	
	Э	Р	Э	Р	Э	Р	Э	Р
20	175	190	155	166	68	123	98	99
40	294	293	222	332	90	154	193	199
80	420	416	537	638	210	180	395	398
160	576	580	1040	1236	264	205	694	783

Результаты экспериментов, выполненных на крысах и собаках, позволили вскрыть общие закономерности распределения по органам трансурановых элементов, выявить существенные видовые различия в скорости их выведения и наметить подходы для переноса экспериментальных данных с животных на человека.

Необходимо подчеркнуть, что в мировой литературе экспериментальные исследования по кинетике обмена растворимых соединений трансурановых радионуклидов у мелких и крупных лабораторных животных при ингаляции представлены ограниченными исследованиями. Это касается как разнообразия ингалированных соединений, так и периода наблюдений за кинетикой обмена, охватывающего всю продолжительность жизни животных. Уникальными являются также данные по кинетике обмена трансурановых радионуклидов в условиях хронической ингаляции.

Отечественными учеными ФГУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» впервые в мировой науке проведена количественная оценка степени неравномерности облучения легочной ткани в различные сроки после прекращения однократной и хронической ингаляции ^{239}Pu (таблица 3.1.6) [280, 49]. Установлено, что не зависимо от ритма поступления нуклида небольшие по объему участки ткани легких (0,1-2%) получают дозы в 5 и более раз выше средних. Эти факты имеют важное значение при интерпретации данных

о частоте возникновения злокачественных новообразований легких, особенно при уровнях поглощенных доз, составляющих единицы или десятки сГр за время всей продолжительности жизни.

Проведен анализ метаболизма ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am в скелете после их ингаляционного или интратрахеального введения у 6990 опытных и 90 контрольных крыс [287]. Радионуклиды поступали в органы дыхания в ионной (I группа), комплексной (II группа) форме, в виде оксидов различной дисперсности, продуктов гидролиза и полимеров (III группа). При поступлении азотнокислых солей трансурановых радионуклидов (I группа) выявлены следующие факторы влияния: природа радионуклида, валентность, концентрация водородных ионов (pH), агрегатное состояние. II группа включала комплексные соединения α-излучателей с органическими и минеральными кислотами – подгруппа – 1; с органическими растворителями отдельно или в смеси с органическими разбавителями – подгруппа 2. В подгруппе 1 выявлены следующие факторы влияния: природа радионуклида на примере цитратного комплекса, склонность к гидролизу в условиях внутренней среды, возраст животных. В подгруппе 2 выявлены такие факторы влияния, как химическая форма, изотопный состав, влияние разбавителей. III группа представлена оксидами. Важнейшим фактором влияния на уровень содержания нуклида в скелете является дисперсность аэрозолей.

Таблица 3.1.6 – Изменение объемов облучаемой (ООЛ) и необлучаемой (НОЛ) долей легочной ткани и кратности мощности дозы по отношению к средней радиометрической дозе (СРМ) в различные сроки после прекращения однократной и хронической ингаляции цитрата ^{239}Pu [295].

Время после прекращения ингаляции, сут	Ингаляция	НОЛ	ООЛ	Объем легочной ткани, облучаемой с мощностью к (%%), СРМ					
				0,25	0,5	1	2	3	5
100	однократная	40	60	38	25	15	6	2,5	0,5
	хроническая	40	60	32	17	13	6	4	1,7
300	однократная	77	23	15	11	6	2,3	1	0,2
	хроническая	80	20	9,5	6,5	4,2	2,2	1,4	0,6
600	однократная	94	6	3,5	2,5	1,5	0,6	0,25	0,05
	хроническая	96	4	2	1,5	0,9	0,5	0,3	0,14

Показано, что в метаболизме ТУН большую роль играет форма вводимого соединения.

Проведенный анализ показателей скорости выведения трансурановых радионуклидов показал, что для большинства соединений I и II групп выведение ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am происходит с эффективным периодом полувыведения, равным 520±27 суток. Исключение составляют соединения, склонные к гидролизу в условиях организма или поступающие в форме продуктов гидролиза и полимеризации, для которых $T_{эфф}$ 1706±220 сут. На основе принципа подобия обоснованы экстраполяционнын коэффициенты при переносе биокинетических параметров ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am в скелете экспериментальных животных для условного человека. Располагая моделями накопления-выведения трансурановых радионуклидов в скелете человека применительно к конкретным химическим соединениям на каждом рабочем месте, появляется возможность оптимизации индивидуального радиационного риска в процессе трудовой деятельности и в условиях нештатных ситуаций [287].

3.1.2 Поступление в желудочно-кишечный тракт

Одним из возможных путей проникновения радионуклидов в организм человека является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), куда они могут попадать с водой, продуктами питания и путем заглатывания радионуклидов, поступающих из верхних дыхательных путей в ротовую полость после ингаляции.

Трансурановые радионуклиды плохо всасываются из ЖКТ. Величина всасывания зависит от свойств вводимой соли. При введении плутония половозрелым животным резорбция колеблется в пределах от 0,0028% до 0,3%, нептуния - от 0,12% до 0,26%, америция - от 0,069% до 0,54%, кюрия - от 0,09% до 0,13% и калифорния - от 0,14% до 0,21%. Крайне низкое всасывание растворимых актинидов объясняется гидролизом их в ЖКТ, образованием полимеров и коллоидальных частиц. Самой высокой величина всасывания оказалась в случае введения нуклидов в виде комплексных соединений. Для цитратного комплекса она достигает 0,54%, при поступлении в виде химически стабильного комплекса с ДТПА - 2%. Следует отметить, что всасывание азотнокислого Am (III) в 20 раз выше, чем азотнокислого Pu (IV). Всасывание цитратного комплекса Am (III) оказалось в 2,5-3 раза выше, чем цитрата Pu (IV).

Величина всасывания трансурановых радионуклидов из ЖКТ не зависит от пола, но на нее оказывает существенное влияние возраст. У крысят 7-дневного возраста величина всасывания плутония из ЖКТ в 35, америция - в 15, кюрия - в 40, калифорния - в 10 раз, а в возрасте 1 мес - в 1,5-5 раз выше, чем у взрослых животных (таблица 3.1.7) [280, 282, 286, 287].

Таблица 3.1.7 - Величина резорбции трансурановых элементов из желудочно-кишечного тракта крыс в зависимости от возраста (% от введенного количества)* [280, 282, 286, 287].

Возраст	Радионуклиды				
	^{238}Pu	^{239}Pu	^{241}Am	^{244}Cm	^{252}Cf
7	0,2	0,1	0,99	4,1	1,62
20-30	0,04	0,015	0,35	0,33	0,21
90-180	0,01	0,003	0,07	0,13	0,14

* - нуклиды вводили в форме нитратов или хлоридов

Величина всасывания лимоннокислого Pu (IV) у щенков в возрасте 3 сут в 4 раза выше, чем у взрослых собак. Высокие уровни всасывания трансурановых радионуклидов у новорожденных обусловлены анатомо-физиологическими особенностями их кишечника и высоким содержанием в нем биокомплексонов. Слизистая оболочка кишечника у крысят проницаема для белков, всасывание которых резко падает к моменту прекращения молочного вскармливания (к 21 сут). Определенное влияние на величину всасывания радионуклидов оказывают и комплексообразующие свойства молока.

По сравнению с внутривенным при пероральном введении трансурановые радионуклиды в относительно больших количествах накапливаются в скелете. Это обусловлено тем, что через стенку кишечника всасываются преимущественно ионные формы элемента, которые избирательно откладываются в костной ткани и в меньшей мере в печени.

У молодых животных величина отложения трансурановых радионуклидов в скелете выше, чем у взрослых, что объясняется избирательным их накоплением в органической части костной ткани, относительное содержание которой у молодых животных выше, чем у взрослых.

При оценке возможных последствий загрязнения окружающей среды трансурановыми радионуклидами нужно учитывать данные о влиянии возраста на уровни всасывания нуклидов в ЖКТ, принимая во внимание возрастную гетерогенность популяции.

Всасывание является активным физиологическим процессом проникновения трансурановых радионуклидов через клеточные мембраны в клетки, а из клеток во внутреннюю среду организма. Поэтому такие факторы, как растворимость поступивших соединений трансурановых радионуклидов, их склонность к гидролизу и коллоидообразованию может значительно влиять на всасывание. Механизмы, посредством которых происходит всасывание трансурановых радионуклидов из ЖКТ, пока не достаточно ясны. Возможно, что энзимы на поверхности слизистой ЖКТ, такие, например, как фитаза, могут иметь значение в освобождении трансурановых радионуклидов из комплексов по мере всасывания в форму, которая проходит через слизистую до гидролиза в жидкостях ЖКТ [289].

Комплексные соединения трансурановых радионуклидов всасываются в больших количествах, чем простые соединения и оксиды. Всасывание цитратов трансурановых радионуклидов (комплексное соединение) в 2-20 раз выше, чем нитратов. При малой массе

трансурановых радионуклидов уровни всасывания его из ЖКТ не зависят от химической формы вводимого соединения. Например, при дозе 0,6 мкг/кг массы тела различия в уровнях всасывания карбоната, цитрата или нитрата Pu незначительны, но при высокой его массе 1 мг/кг цитратная форма всасывается в 30 раз лучше, чем нитратная [286]. Показано влияние кальций-дефицитной и молочных диет, дефицита цинка и витамина D, длительного голодания, беременности на увеличение всасывания Pu из ЖКТ.

Поступившие в ЖКТ трансурановые радионуклиды частично резорбируется, но большая часть экскретируется с калом. При однократном поступлении в ЖКТ трансурановые радионуклиды задерживается на слизистых стенках кишечника в течение нескольких суток. Однако, у детей задержка трансурановых радионуклидов на слизистой кишечника может увеличиваться до 1-2-х недель.

Обобщив всю доступную информацию, МКРЗ дала следующие рекомендации о всасывании трансурановых радионуклидов из ЖКТ [275] (таблица 3.1.8).

Таблица 3.1.8 – Всасывание трансурановых радионуклидов их ЖКТ [275].

Радионуклид	Тип воздействия, соединение	$f_1 \cdot 10^{-4}$
Pu	Профессиональное воздействие, диоксид , кроме полидисперсных оксидов	0,1
	Нитраты	1
	Другие соединения или неизвестные смеси	10
	Воздействие на население (через пищевые цепочки), все соединения	10

Когда Pu или другие трансурановые радионуклиды попадает в ЖКТ, доля вещества проходит через клетки слизистой кишечника в кровяное русло. Эта фракция поглощаемого материала представляет собой истинную величину всасывания и ее называют “фракциональной абсорбцией” (f_1).

3.1.3 Поступление через неповрежденные и травмированные кожные покровы

Ограниченные наблюдения за людьми позволяют предположить, что всасывание трансурановых радионуклидов из разведенных водных растворов через интактную кожу в течение первого часа после загрязнения не превышает 0,01%. Так, например, всасывание комплексного соединения Pu-ТБФ происходит быстрее, чем других растворимых соединений, и достигает 0,04% в течение 15 мин. При нанесении на поверхность ладони руки 23 кБк нитрата Pu в 0,4 моль/л HNO_3 в течение 8 ч. абсорбировалось не больше $2 \cdot 10^{-4}$ %/ч. С повышением кислотности раствора нитрата ^{239}Pu с 0,1 до 10 М резорбция Pu увеличивается с 0,3 до 2%. При несчастном случае, когда: раствор, содержащий около

37 кБк Pu в 9% HCl, содержащей ЭДТА и сильный детергент, разлился на руку человека, всасывание составило около 10^{-2}%.

Результаты экспериментов и наблюдения на людях показывают, что кожа является эффективным барьером для проникновения трансурановых радионуклидов в организм.

Анализ травматизма у работников плутониевого производства показал, что все случаи загрязнения Pu ран кожи можно разделить на три категории. Для первой категории лиц Pu длительно задерживается в месте ранения после снижения его концентрации в течение первого месяца в 8-30 раз от поступившего количества. Ко второй категории относят случаи загрязнений, при которых количество радионуклида в ране длительное время не меняется, а потом снижается до уровня фона. Предполагают, что такая динамика Pu в коже может объясняться нахождением радионуклида близко к эпидермису; постепенное отмирание его клеток приводит к очищению кожи. Третья категория характеризуется загрязнением, при котором радионуклид быстро исчезает из раны. $T_б$ соединений Pu из подкожной клетчатки составляет 28-30 суток. Скорость всасывания комплексных соединений Pu из подкожной клетчатки составляет 5-10%/ч, а нитрата ^{239}Pu –1%/ч. Резорбция Pu из мышечной ткани подчиняется тем же закономерностям.

Если через неповрежденную кожу Pu всасывается в пределах не выше 0,15% нанесенного на кожу количества, то при механическом, термическом или химическом повреждении кожного покрова всасывание Pu других трансурановых радионуклидов резко возрастает и они могут быстро поступать в кровь и тканевую жидкость [290]. Всасывание радионуклидов через травмированную кожу зависит от вида повреждения. Всасывание Pu из рваных и резаных ран ниже, чем из колотых, что можно объяснить обширным повреждением тканей, сопровождающихся более выраженным, чем в случае колотых ран, повреждением целостности кровеносных и лимфатических сосудов, кровотечением, тромбозом сосудов и явлениями стаза. Для Pu резорбция из резаных ран в 2,5-4,5 раза ниже, чем из колотых ран [275]. Всасывание радионуклидов, в том числе Pu, при ожогах зависит от морфологических изменений кожи под влиянием термического фактора. При прочих равных условиях: физико-химическое состояние Pu, локализация и площадь ожога будет определяться степенью ожога кожи и сохранностью эпидермиса. При химических ожогах ткани поражаются на большую глубину и наблюдается проникновение Pu в толщу кожи, более значительное его всасывание. Морфологическими исследованиями и данными авторадиографии показано, что с повышением концентрации кислоты возникают глубокие повреждения в коже и происходит интенсивное проникновение в толщу кожи Pu и более значительное всасывание.

В экспериментальных исследованиях, проведенных в ФГУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» в опытах на поросятах изучали всасывание плутония через неповрежденную кожу, в опытах на кроликах - резорбцию ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np из подкожной клетчатки. У крыс исследовали всасывание из кожи и подкожной клетчатки ^{239}Pu, оценивали его распределение в организме после резорбции, поглощенные дозы в

первичном депо и во внутренних органах. Кроме того, изучали резорбцию ^{241}Am из мышечной ткани и его распределение в организме [52, 56, 290, 291].

Опыты показали, что через неповрежденную кожу поросят за 1 сут всасывается 0,18%, а за 6 сут - 0,34% лимоннокислого Pu (IV). У крыс после подкожного введения цитрата Pu (IV) около 70% нуклида удаляется из места введения за первые три часа и от 87 до 98% за первые сут; затем резорбция замедляется и к 128 сут на месте инъекции остается не более 1% введенного количества нуклида.

Изучение влияния форм вводимого соединения на скорость и величину резорбции плутония, америция и нептуния из подкожной клетчатки кроликов показало, что за 1 сут из места введения всасывается 80-96,5% нуклидов, введенных в мономерной, и не более 10% - в полимерной форме. Во всех случаях существует компонента удаления, период полувыведения которой из подкожной клетчатки составляет 55-86 сут. Распределение резорбированной доли нептуния и плутония, введенных в мономерной форме, происходит по скелетному, америция - по печеночно-скелетному, а полимерного плутония - по печеночному типу. Разница в поведении плутония, нептуния и америция обусловлена менее выраженными свойствами образовывать коллоиды америцием и плутонием.

Опыты показали, что после введения в подкожную клетчатку трансурановых радионуклидов критическими органами оказываются не только скелет и печень, но и ткани в месте инъекции; в случае с полимерным плутонием высокие концентрации нуклида отмечены также в регионарных лимфатических узлах.

Всасывание ^{241}Am (III) из мышечной ткани крыс зависит от формы вводимого соединения и осуществляется сравнительно быстро. К 16 сут величина резорбции хлорида ^{241}Am составляет 92%, нитрата - 55% от введенного количества, а распределение и кинетика выведения резорбированной доли в основном такие же, как при других путях поступления.

В работе [292] приведены результаты измерений в течение 24 лет после поступления через колотую рану правого указательного пальца руки у рабочего с отложением 48 кБк $^{239-240}$Pu и ^{241}Am. Проводили ежегодные измерения содержания радионуклидов в скелете, печени, лёгких. Проведенные ежегодные медицинские обследования не выявили никаких нарушений в состоянии здоровья, связанных с поступлением в организм радиоактивности и проведением терапии ДТПА.

3.1.4 Распределение в органах и тканях при внутривенном и внутрибрюшинном способах введения

После внутривенного введения трансурановые радионуклиды относительно долго циркулируют в крови. Скорость выведения их из крови зависит от химической формы соединения и валентности вводимого нуклида. В крови радионуклиды (85-90%) находятся в плазме и преимущественно связаны с альбуминами и трансферрином. После внутривенного введения основные количества трансурановых радионуклидов, как и при других путях

поступления, накапливаются в костной ткани и печени. По уровням отложения в скелете они могут быть расположены в следующем убывающем порядке: плутоний > нептуний > калифорний > кюрий > америций. Максимальные уровни (78-50%) накопления трансурановых радионуклидов в скелете различны и зависят от химической формы и основных свойств элемента. Максимальное содержание элементов с высшей валентностью, введенных в форме нитратов Pu (VI), обнаруживается на 4-8 сут после введения, а Am (III) и Cf (III) - на 32 сут. [52, 275, 280, 284, 286, 287].

Трансурановые радионуклиды очень медленно выводятся из скелета. В опытах на крысах показано, что $T_б$ составляет для ^{239}Pu - 1000, ^{237}Np - 1100, ^{241}Am - 1300, ^{244}Cm - 1500, ^{252}Cf - 1000 суток. Биологический период полувыведения хлорида ^{241}Am из скелета собак равен 9850 сут.

В печени наиболее высокое содержание трансурановых радионуклидов наблюдается при введении трехвалентных нитратов ^{241}Am (67%) и ^{252}Cf (63%). Хлориды трехвалентного ^{241}Am, ^{252}Cf, ^{244}Cm и соединения четырехвалентного ^{237}Np (оксалат) задерживаются в печени на уровне 49-55% от введенного количества.

Пятивалентные нитрат и хлорид ^{237}Np, имеющие высокую тропность к скелету, накапливаются в печени в значительно меньших количествах (8-15%). Максимальные уровни накопления в печени хлорида Am (III) наблюдаются через 4 часа, нитрата Am (III) и хлорида Cm (III) - через сутки, цитрата Am (III) - через трое суток, ^{252}Cf (III) и ^{237}Np (IV, V, VI) - через сутки.

Обнаружены существенные видовые различия в кинетике выведения трансурановых радионуклидов из печени. У крыс основная доля радионуклидов выводится с $T_б$, равным 6-10 сут, и значительно меньшая - с $T_б$ = 45-78 сут. У собак $T_б$ из печени составляет около 1700 сут.

Довольно значительные количества трансурановых радионуклидов задерживаются в почках. Сравнительный анализ результатов экспериментов показал, что как и в скелете наиболее быстро накапливается в почках пятивалентный ^{237}Np (5,4%). Далее по уровню накопления радионуклиды располагаются в следующем порядке: ^{252}Cf (III) нитрат = Am (III) хлорид - ^{244}Cm (III) хлорид - ^{239}Pu (IV) цитрат. Величина отложения их находится в пределах от 4,0% до 1,5% . Высокая концентрация ^{241}Am обнаружена в щитовидной железе.

Установлены существенные видовые отличия в путях и скорости выведения трансурановых радионуклидов из организма. У крыс нуклиды выводятся преимущественно с калом и в больших количествах, чем у собак. Различия обусловлены медленным выведением нуклидов из печени собак (таблица 3.1.9).

В экспериментах с длительным введением крысам (в течение 300 сут) ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm и ^{237}Np показано, что через 15 сут и в более поздние сроки наиболее высокое содержание нуклидов обнаруживается в скелете. Это является следствием быстрого выведения трансурановых радионуклидов из печени и медленного из скелета. Кратность

накопления нуклидов в скелете к концу опыта составляет порядка 30 и не достигает равновесия.

Таблица 3.1.9 – Содержание хлорида ^{241}Am в органах и тканях крыс и собак после внутривенного введения (% от введенного количества) [284].

Орган	Вид живот-ного	Сроки наблюдения (с у т к и)							
		10	15	30	128	230	547	654	1500
Печень	Крыса	39,3	20,2	6,9	0,92	0,46	-	-	-
	собака	38,8	46,1	32,3	30,0	34,0	28,0	27,2	13,2
Скелет	крыса	21,23	20,8	20,7	17,0	15,8	-	-	-
	собака	49,4	38,0	45,0	54,9	43,4	60,0	48,2	36,4
Почки	крыса	1,42	0,87	0,6	0,3	0,16	-	-	-
	собака	2,5	2,0	1,14	1,7	1,3	1,0	0,8	0,5
Легкие	крыса	0,12	0,15	0,1	0,04	0,06	-	-	-
	собака	0,43	0,64	0,56	1,1	0,52	1,35	0,8	0,4

3.1.5 Распределение и выведение трансурановых радионуклидов из организма человека

Независимо от пути поступления и химической формы трансурановых радионуклидов органами вторичного депонирования являются скелет, печень, почки. МКРЗ предполагает, что уровни отложения трансурановых радионуклидов в печени, скелете, других тканях и экскретах у человека составляют 30,50,10 и 10% соответственно. После проникновения в кровь скелет является главным местом отложения трансурановых радионуклидов. Путь введения, физико-химическая форма соединения, возраст и поступившее количество влияют на уровни отложения трансурановых радионуклидов в скелете и их последующую судьбу. Физико-химическая форма трансурановых радионуклидов, проникающих в кровь, также влияет на характер распределения в тканях. Если в кровь проникают полимерные формы трансурановых радионуклидов или частицы, основная часть активности депонируется в печени, но ультрафильтруемые (мономерные) растворимые формы трансурановых радионуклидов в основном депонируются в скелете. Принято считать, что Pu и другие трансурановые радионуклиды равномерно распределяется между печенью и скелетом. Однако, если поступают в кровь растворимые формы, отложение их в костях может быть более высоким и составлять около 80% общего содержания в органах вторичного депонирования. Отмечена неравномерность распределения Pu и других трансурановых радионуклидов в скелете, при этом концентрация радионуклидов в большинстве аксиальных костей в 2-4 раза выше средней концентрации.

Микрораспределение трансурановых радионуклидов и Pu в костной ткани человека характеризуется отложением нуклида на поверхностях костных структур, т.е. отмечена тропность трансурановых радионуклидов к органическому матриксу кости. С течением времени Pu и другие трансурановые радионуклиды перемещаются в неорганическую часть кости и “замуровываются”. Некоторое количество радионуклидов захватывается макрофагами и переходит в костный мозг. Отмечены различия в микрораспределении трансурановых радионуклидов в растущем организме, а также при больших дозах, когда подавляется новообразование кости. Плутоний и другие трансурановые элементы практически не выводятся из скелета. На основании новых данных МКРЗ [275] рекомендовал $T_б$ выведения из скелета принимать $T_{1/2}$ равным 50 лет.

После поступления трансурановых радионуклидов в печень основные количества радионуклидов связываются в виде больших агрегатов с гемосидерином в ретикулоэндотелиальных клетках печени. В печеночных клетках Pu и другие трансурановые радионуклиды первоначально концентрируется в цитоплазме, затем переходит в субклеточные органеллы, главным образом в митохондрии и лизосомы. Внутриклеточное распределение частиц трансурановых радионуклидов в печени отличается от распределения растворимых форм.

Так, например, у человека в возрасте до 15 лет в печени депонируется 10% Pu, а в скелете 70%, в дальнейшем линейно с возрастом увеличивается отложение Pu в печени до 30%, а в скелете падает до 50% в возрасте 30 лет и затем на этом уровне поддерживается на протяжении остальной жизни.

МКРЗ на основе анализа динамических данных о содержании глобального Pu в печени человека в различные сроки после прекращения испытаний ядерного оружия в атмосфере рекомендовал принять $T_б$ для печени человека равным 20 годам.

Таким образом, с точки зрения радиационной защиты существует три основных места отложения Pu и других трансурановых радионуклидов, которые проникают в кровь: скелет, печень и гонады. Скелет и печень вместе накапливают около 90% радиоактивности, которая распределяется примерно поровну между ними. $T_б$ ретенции Pu и других актиноидов в скелете и печени человека принимается равным соответственно 50 и 20 годам. Семенники аккумулируют примерно $3 \cdot 10^{-2}$%, а яичники $1 \cdot 10^{-2}$% активности. Отсутствует селективное накопление трансурановых радионуклидов в гонадах, но они удерживается в них неопределенно долго.

Трансурановые радионуклиды, инкорпорированные в организме, экскретируется как с калом, так и с мочой. Экскреция с калом – результат проникновения активности в кишечник или из легких благодаря деятельности мукоциллиарного эскалатора и секреции в кишечник депонированных в организме трансурановых радионуклидов. Так, экскреция с мочой обусловлена ультрафильтрацией через почки плутоний-цитратного комплекса, образованного в крови [293]. Экскреция с калом составляет приблизительно 40% скорости

экскреции его с мочой. Экскреция Pu с мочой в течение 1750 сут. после его поступления в организм может быть описана уравнением :

Y мочи = 0,2x - 0,74, где

Y – введенное количество Pu, экскретируемое за 1 сутки, %;

X – время наблюдения, сутки.

Так, например, у человека в течение 12 лет после поступления в организм ^{241}Am определяли скорость выведения радионуклида с калом и мочой и отложение в основных органах депонирования. Скорость выведения радионуклида с мочой оказалась ниже, а содержание ^{241}Am в скелете выше, чем ожидалось по расчетам модели МКРЗ. При этом соотношение выведения с мочой и калом хорошо описывалось предложенной моделью МКРЗ [294].

3.1.6 Микрораспределение ТУН при различных путях поступления.

Для выяснения особенностей биологического действия трансурановых радионуклидов важное значение имеют сведения о характере микрораспределения их в органах и тканях.

Исследования проведены на разных видах животных при различных путях поступления в организм нескольких соединений ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np. Микрораспределение радионуклидов в ранние сроки определяется химической формой вводимого соединения. Легко гидролизующиеся соединения (например, полимерный нитрат плутония (IV), оксалат нептуния (IV)) быстро подвергаются агрегации в участках первичного депонирования (легкие, кожа). Устойчивые комплексные соли или слабо гидролизующиеся в условиях организма соединения радионуклидов в ранние сроки в органах и тканях распределяются диффузно в виде отдельных частиц, в более поздние сроки отчетливо видна их агрегация.

При поступлении радионуклидов через органы дыхания в ранние сроки треки α-частиц и “звезды” из них соответствуют всем структурным элементам легочной ткани (рисунок 3.1.3). Уже через сутки и в последующие сроки выявляется неравномерный характер микрораспределения. “Звезды” из треков α-частиц располагаются соответственно макрофагам межальвеолярных перегородок, перибронхиально, периваскулярно, под плеврой, а также во внутрилегочных и прикорневых лимфатических узлах (рисунок 3.1.4) [52, 88, 280, 295]. В случае ингаляции америция и нептуния наблюдается отложение нуклидов в обызвествляющихся хрящевых пластинках трахеи и бронхов. Количественный анализ микрораспределения ^{239}Pu в различных клеточных элементах легочной ткани показал, что основная роль в выведении нуклида из легких принадлежит макрофагам. Доля плутония, удаляемая макрофагальными элементами, составляет в зависимости от химической формы соединения 45-70% к 64 сут и 50-80% к 256 сут после ингаляции.

Следовательно, для ускорения выведения плутония из легких целесообразны поиски методов стимуляции фагоцитоза и клиренса макрофагов.

Микрораспределение плутония в коже после его аппликации характеризуется скоплением нуклида в эпидермисе, волосяных сумках, потовых и сальных железах, в собственно коже, подкожной клетчатке и фасциях мышц (рисунки 3.1.5, 3.1.6). Уже к 6 сут распределение плутония в дерме приобретает очаговый характер, агрегаты нуклидов видны соответственно инфильтратам из эозинофильных лейкоцитов и макрофагальных элементов. После подкожного введения ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np обнаруживаются в виде отдельных частиц и агрегатов в регионарных лимфатических узлах (рисунок 3.1.7) через 3 часа - 1сут в зависимости от химической формы введенного соединения. Всасывание происходит как в кровеносные, так и в лимфатические сосуды [280, 283, 284, 286, 287].

Микрораспределение во внутренних органах после ингаляции и поступления через кожу было одинаковым. В печени и почках треки α-частиц располагались диффузно соответственно всем структурным элементам. Независимо от пути поступления и химической формы вводимого соединения микрораспределение трансурановых радионуклидов в костной ткани имеет в основном однотипный характер. В ранние сроки они распределяются преимущественно в области эпиметафизарной пластинки, в эндосте костных балок и кортикальной кости, а также вокруг гаверсовых каналов. Значительное число треков α-частиц соответствует костному мозгу. В более поздние периоды уменьшается количество диффузных треков в костном мозге и нарастает количество агрегированных частиц, связанных с макрофагами, содержащими пигмент, в состав которого входит железо.

В последующие сроки наблюдения полоса активности в метафизе постепенно расширяется и сдвигается в область диафиза с почти полным освобождением метафиза от радионуклида. Сохраняется высокая концентрация трансурановых радионуклидов в эндосте компактного и губчатого вещества костной ткани в области резорбирующихся и покоящихся поверхностей и линий склеивания (рисунки 3.1.8, 3.1.9). Количественная оценка микрораспределения, проведенная в опытах с использованием лимоннокислого ^{239}Pu, показала, что в раннем периоде 44% нуклида локализуется в костной ткани и 56% в костном мозге. В естественном механизме самоочищения костной ткани от плутония существенная роль принадлежит остеокластической резорбции и деятельности макрофагов.

Динамика микрораспределения в костной ткани определяется процессами роста и перестройки кости. При этом характер локализации в периосте мало изменяется. Это связано с тем, что периостальная поверхность кости является относительно стабильной структурой по сравнению с другими компонентами костной ткани. У собак и кроликов - животных с завершенной оссификацией в отличие от крыс, рост и перестройка костей у которых продолжается большую часть жизни, избирательного отложения радионуклидов в эпиметафизарных отделах не происходит. Характер микрораспределения ^{241}Am в костной ткани отличается от других трансурановых элементов большим отложением в периосте.

После введения ^{241}Am и ^{237}Np сравнительно большое количество нуклида обнаруживается в хрящевой части ребер в участках обызвествления хрящевых клеток [280, 283].

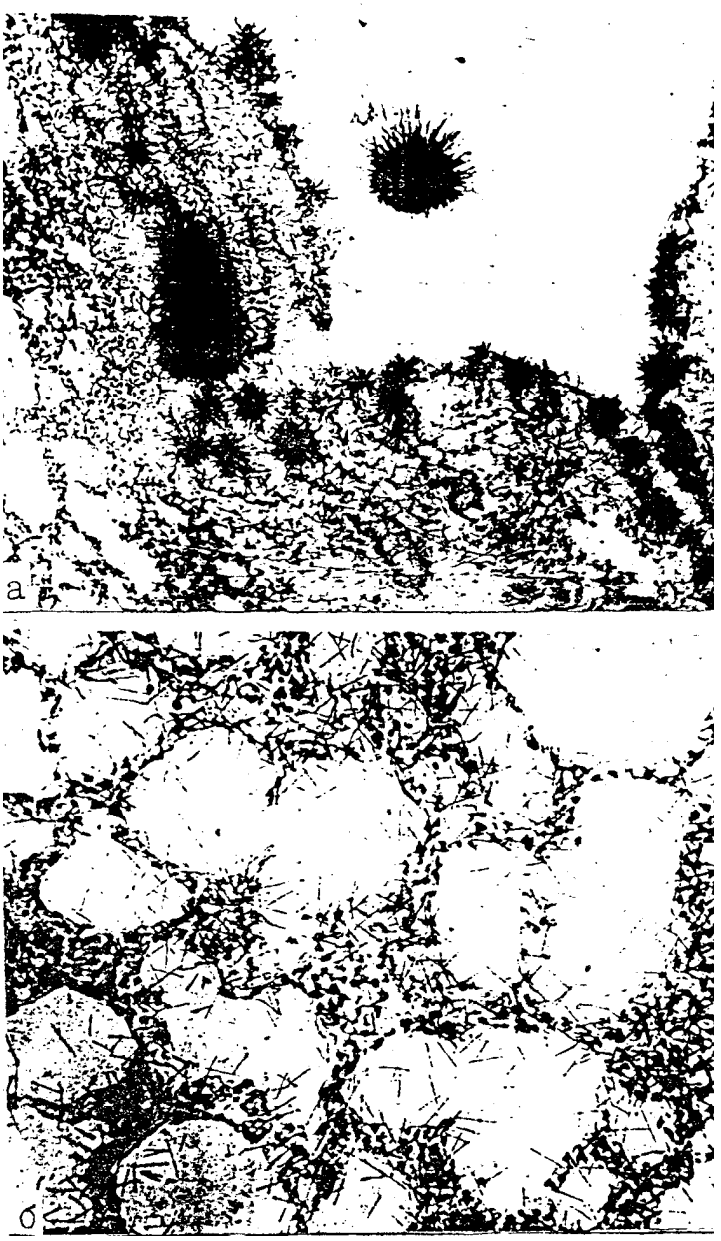


Рисунок 3.1.3 – а) Скопление плутония на поверхности слизистой оболочки бронха (х112,5); б) равномерное распределение плутония в респираторном отделе легкого крысы через 6 часов после однократной ингаляции цитрата плутония (х170). Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта [88].

а

б

Рисунок 3.1.4 - “Звезды” из треков α-частиц соответственно: а) зернам гемосидерина в рубцовой ткани; б) макрофагам в межальвеолярных перегородках и просвете альвеол в легком крысы, забитой через 180 дней после ингаляции цитрата плутония. Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта. х192 [88].

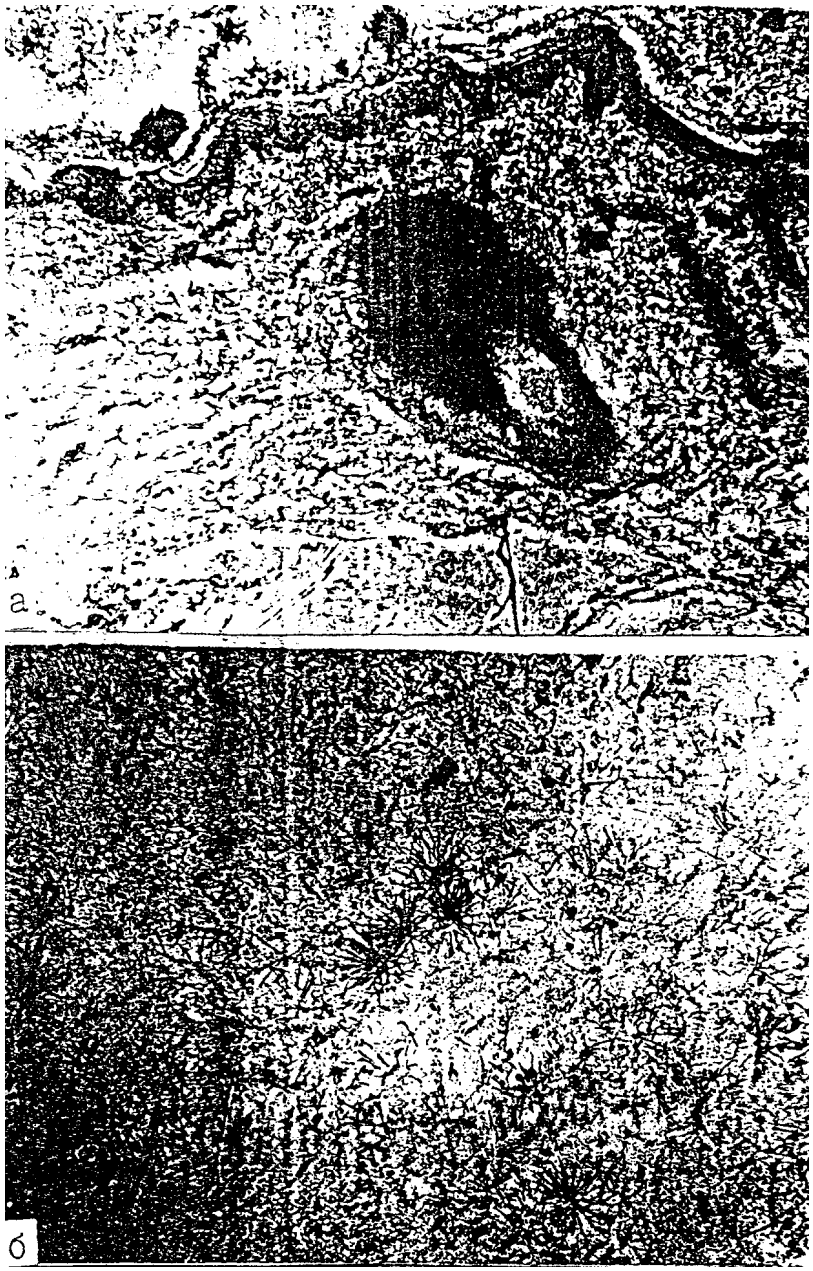


Рисунок 3.1.5 - а) ^{239}Pu в области эпидермиса, собственно кожи и волосяной сумки кожи поросенка через 6 часов после накожного нанесения изотопа. х60; б) ^{239}Pu в рубцовой ткани подкожной клетчатки поросенка через 64 дня после подкожного введения изотопа. х150. Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта [186].

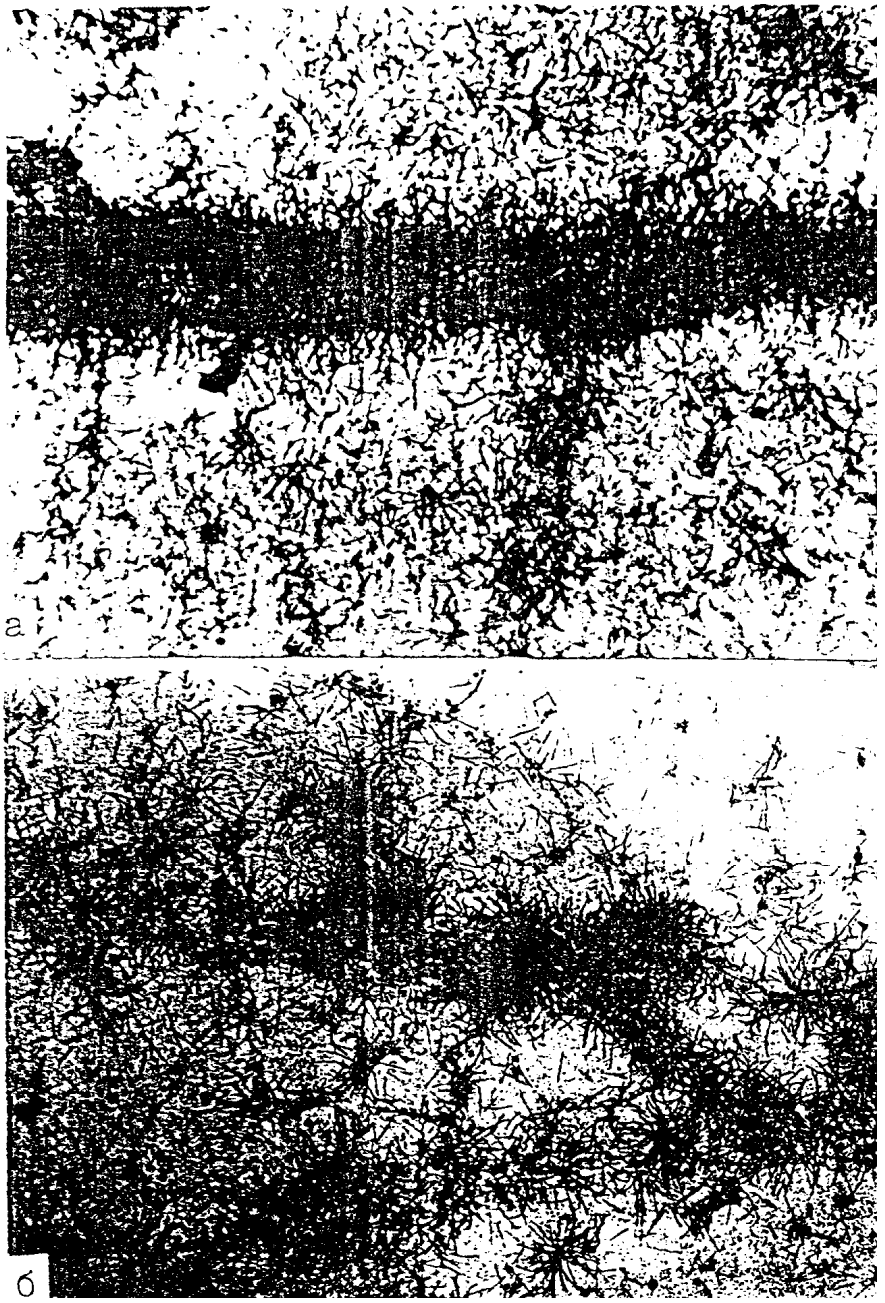


Рисунок 3.1.6 – а) ^{239}Pu в области кровеносного сосуда подкожной жировой клетчатки поросенка через 6 часов после нанесения изотопа на кожу. х100; б) ^{239}Pu по ходу кровеносных и лимфатических сосудов подкожной клетчатки поросенка через 3 часа после подкожного введения изотопа. х150.

Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта [186].

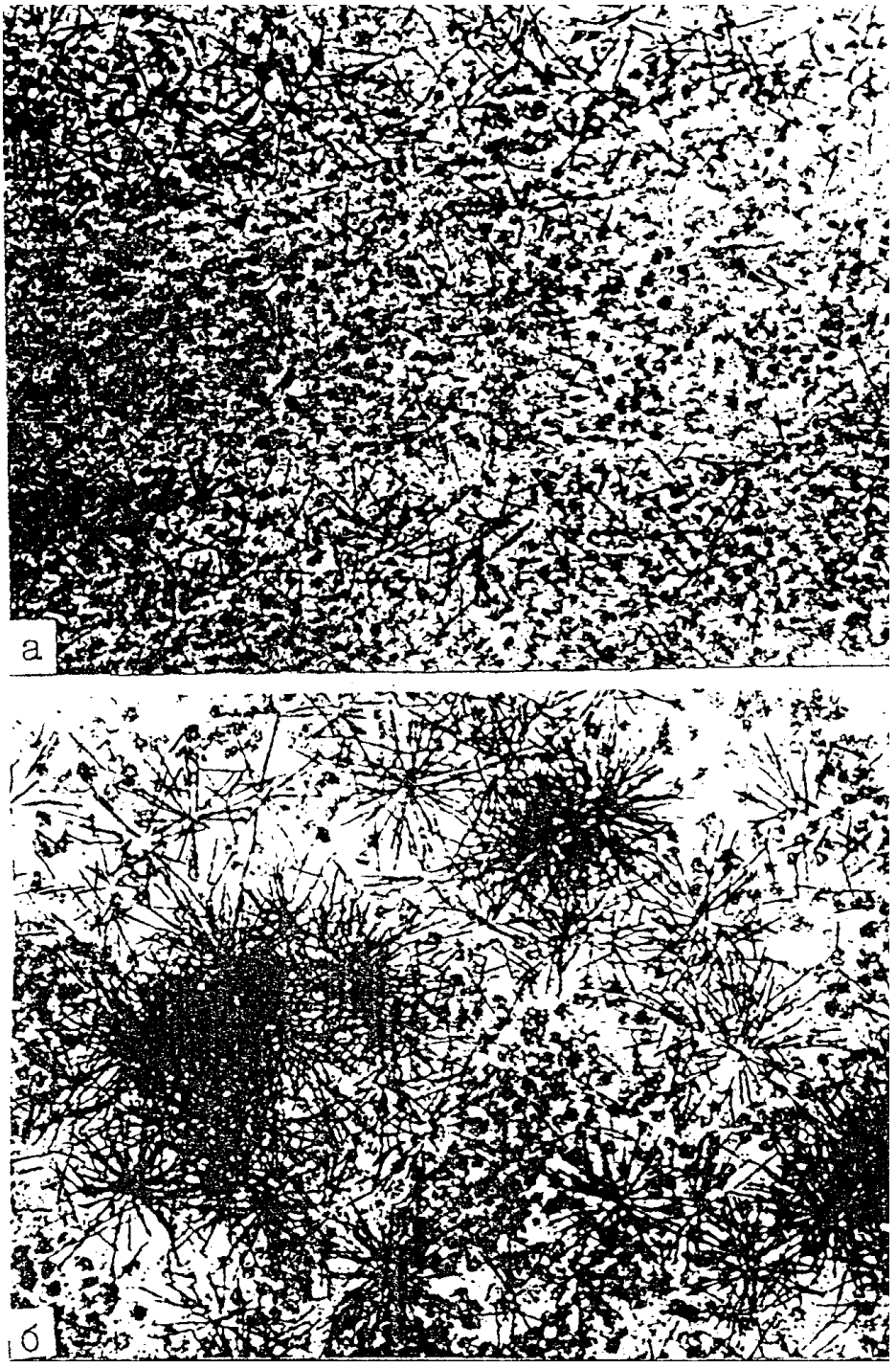


Рисунок 3.1.7 – а) ^{239}Pu в регионарном лимфатическом узле поросенка через 3 часа; б) через 16 суток после подкожного введения радионуклида. Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта. х300 [186].

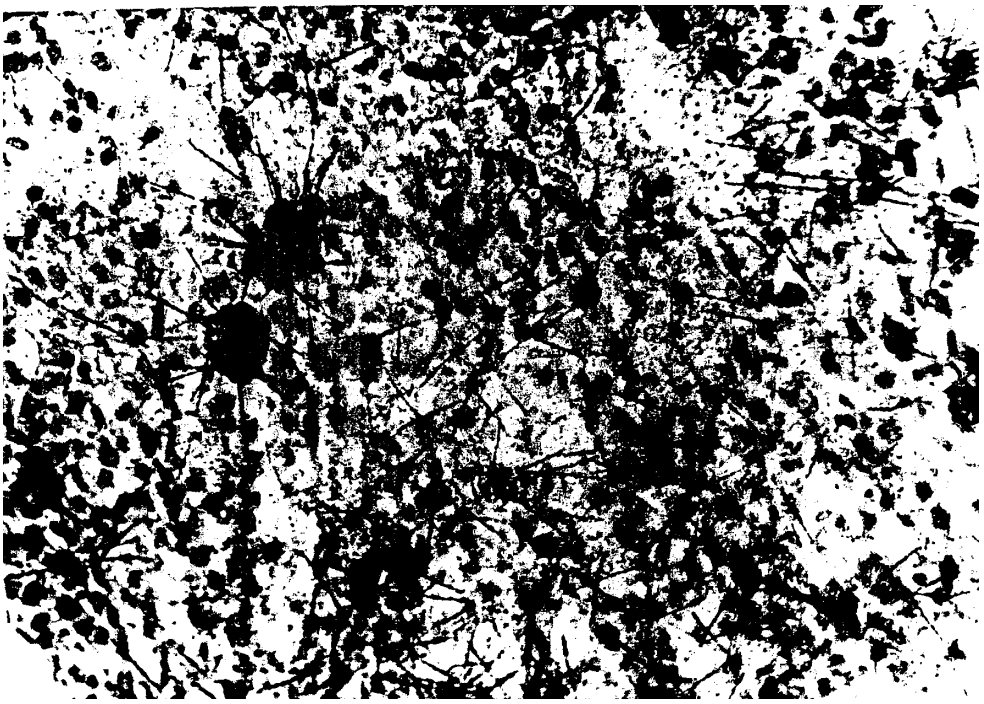


Рисунок 3.1.7 – в) Кролик. Внутривенное введение хлорида америция в количестве 370 кБк/кг. 229 сутки. Гистоауторадиограмма селезенки и реакция Перлса на железо. Скопление треков на частицах, дающих положительную реакцию. х480 [284].

При длительном поступлении трансурановых радионуклидов постоянно имеет место высокое содержание их на поверхностных структурах костей, в области гаверсовых каналов и линий склеивания (рисунок 3.1.10). Включение радионуклидов в эндост и периост при хроническом поступлении приводит к повторному облучению камбиальных элементов костной ткани.

Характер микрораспределения трансурановых радионуклидов в печени зависит от физико-химических свойств вводимых соединений, пути поступления и вида животного. Легко растворимые соединения плутония, америция, нептуния, кюрия при различных путях поступления распределяются в основном диффузно (рисунок 3.1.11). У собак в отличие от крыс наступает более ранняя агрегация нуклидов и накопление их в клетках ретикулоэндотелия. Быстро гидролизующиеся соединения при внутрибрюшинном введении распределяются преимущественно неравномерно. При поступлении их через органы дыхания и подкожную клетчатку, как указывается выше, имеет место диффузный тип распределения.

В почках превалирует диффузный характер распределения с преимущественной концентрацией радионуклидов в корковом слое. В области клубочков и в просвете

выводящих канальцев выявляются отдельные агрегаты (рисунок 3. 1.12). ^{237}Np (VI) после введения в форме нитрата накапливается преимущественно в корково-мозговой зоне и по ходу мозговых лучей: первое время - в виде диффузно распределенных частиц соответственно всем структурным элементам, со временем - в значительном количестве в макрофагах или в виде свободно лежащих агрегатов между коллагеновыми волокнами.

В отличие от других трансурановых элементов ^{241}Am в значительных количествах накапливается в щитовидной железе. При гистоауторадиографическом исследовании отмечается неравномерное микрораспределение с локализацией большого количества радионуклида в соединительнотканных элементах железы [284].

В надпочечниках все трансурановые радионуклиды в ранние сроки распределяются равномерно, в поздние - в основном в клубочковой зоне коркового и на границе с мозговым слоем. В других эндокринных железах и гонадах имеет место диффузное расположение нуклидов с преобладанием в межуточной ткани и капсуле.

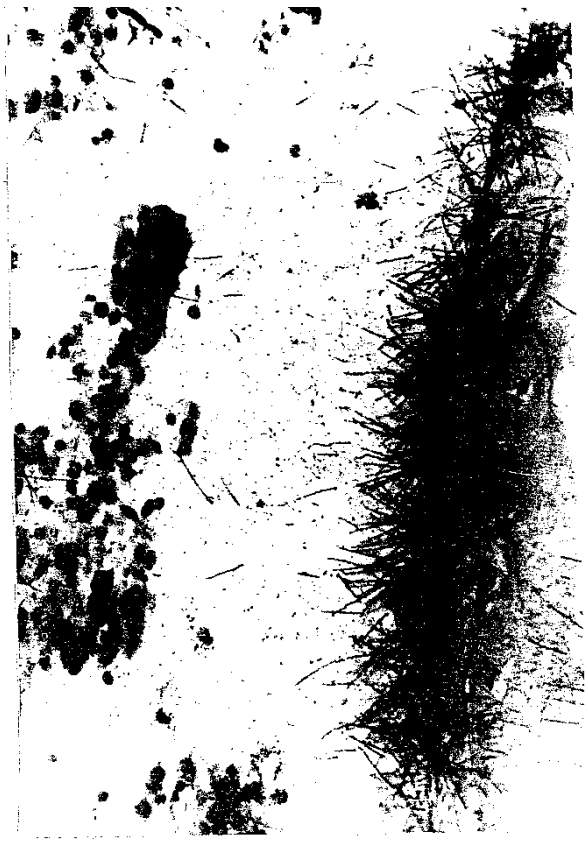


Рисунок 3.1.8 – Скопление ^{241}Am в эндосте бедренной кости кролика через 236 дней после внутривенного введения хлорида америция. Гематоксилин - эозин. х480 [284].

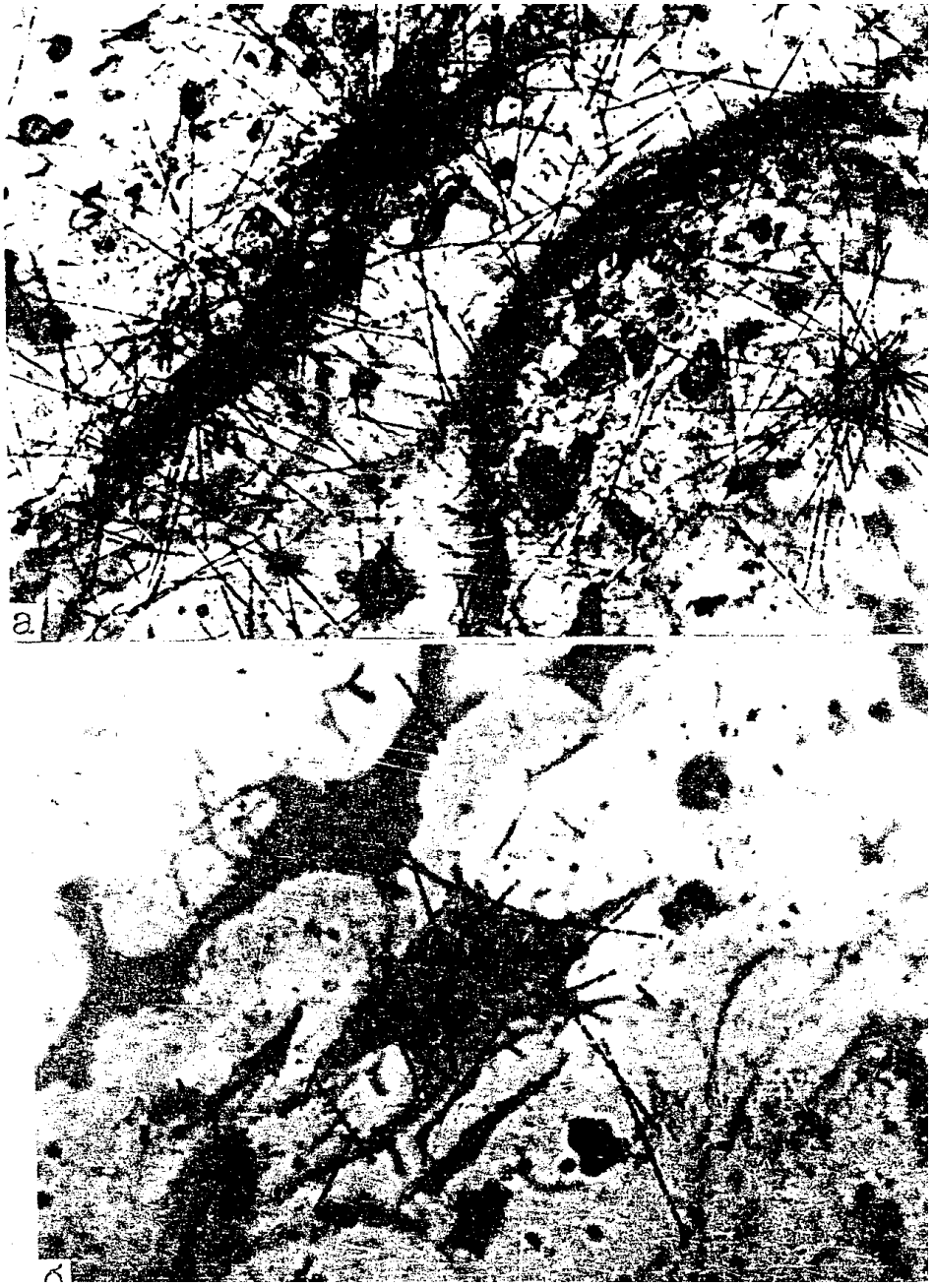


Рисунок 3.1.9 – Гистоауторадиограммы позвонков крыс, забитых через 4 сут после внутривенного введения 92,5 кБк/кг цитрата ^{239}Pu (IV) Срезы недекальцинированных костей, гематоксилин - эозин: а) выраженное концентрирование треков α -частиц Pu соответствует резорбирующимся поверхностям, вблизи эндоста видны агрегаты Pu, соответствующие макрофагальным элементам костного мозга, х 150; б) накопление частиц Pu остеокластом, х 200 [295].

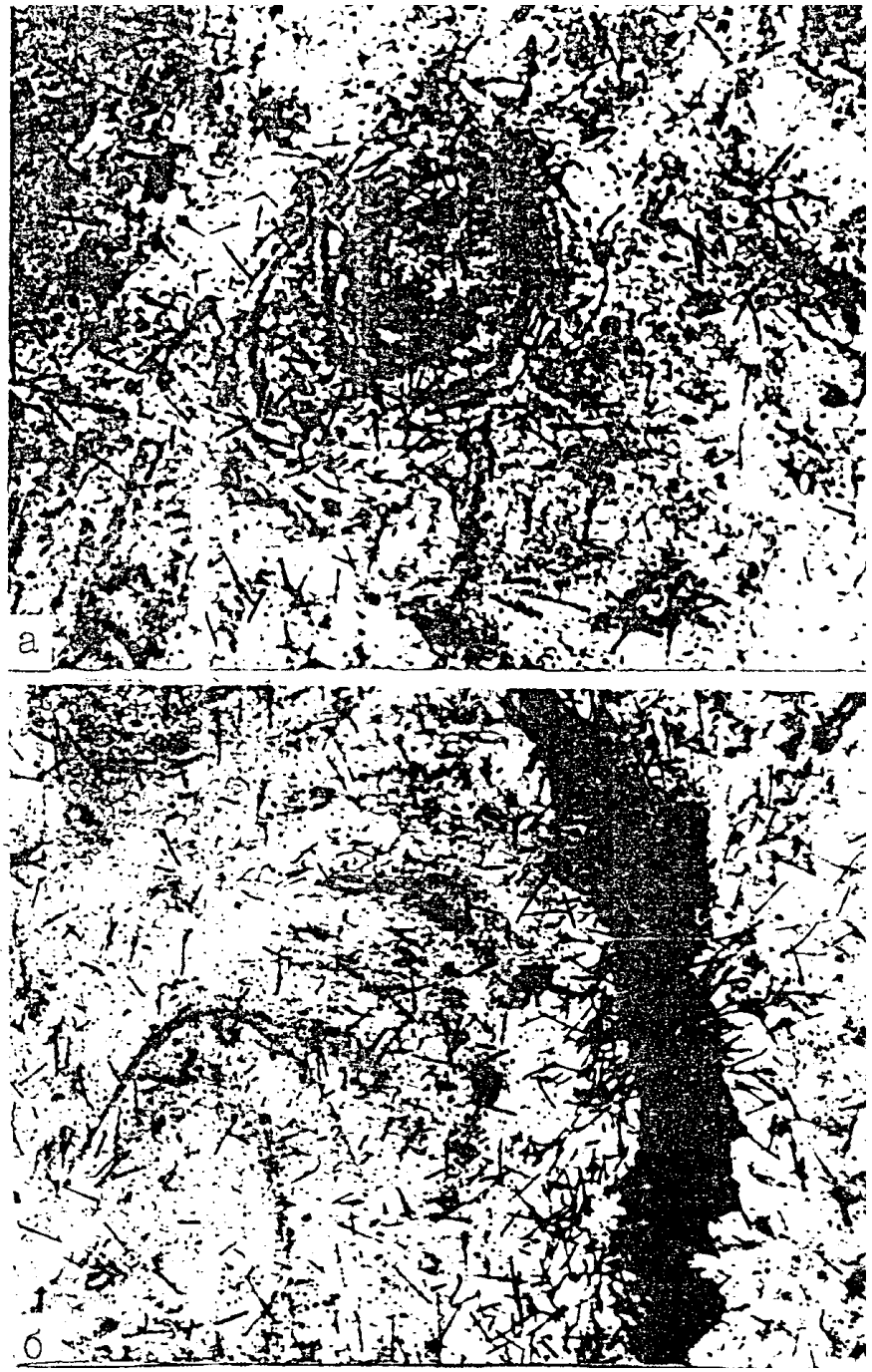


Рисунок 3.1.10 – а) Концентрация плутония в области гаверсова канала;
б) линии склеивания диафиза бедренной кости через 611 дней
после ежедневного перорального введения ^{239}Pu.
Гистоауторадиограмма. Гематоксилин Вейгерта.х300 [295].

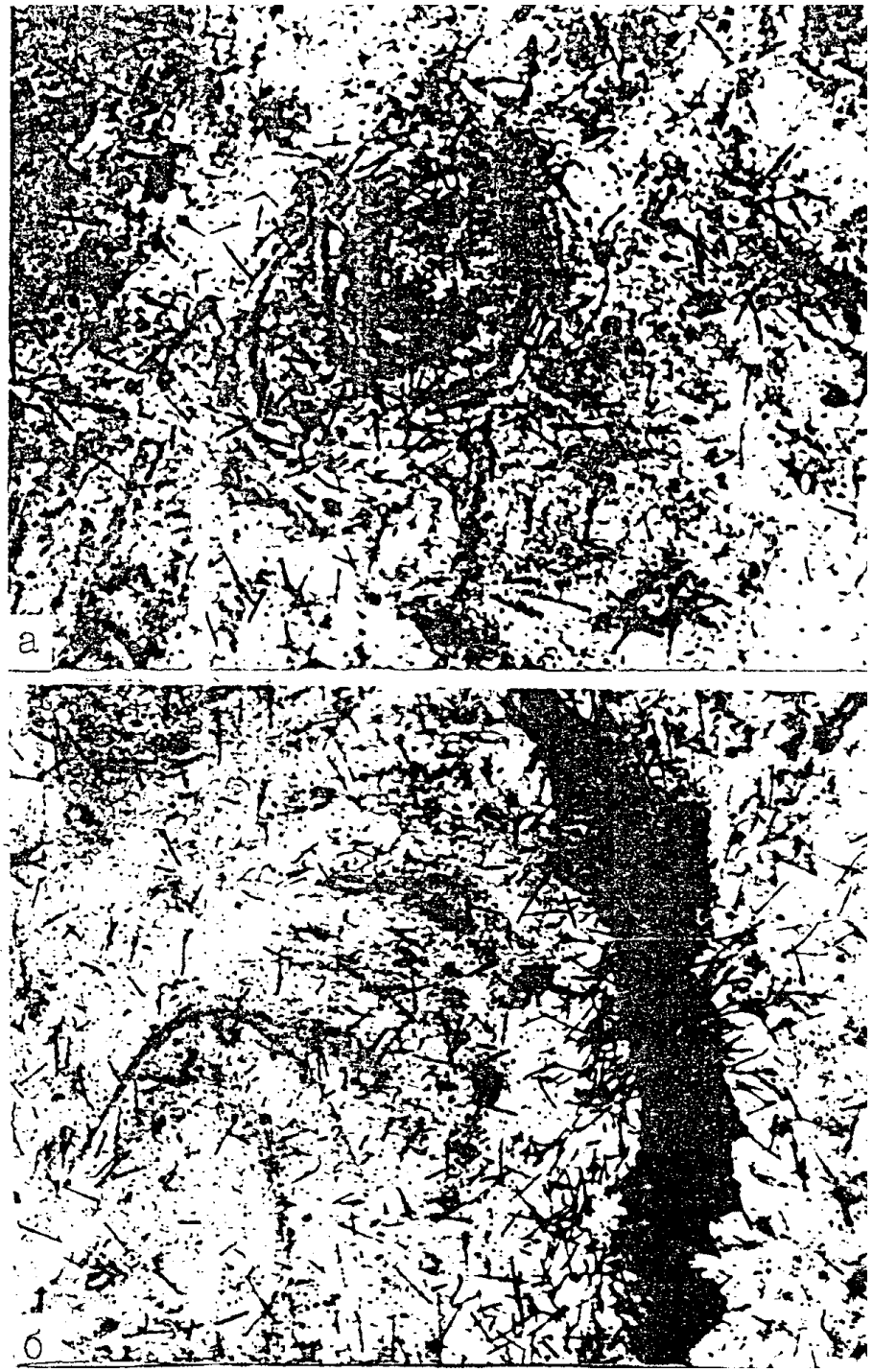


Рисунок 3.1.11 – Равномерное распределение америция в печени крысы через 3 дня после внутривенного введения хлорида америция. Гистоауторадиограмма. Гематоксилин - эозин. х480 [284].

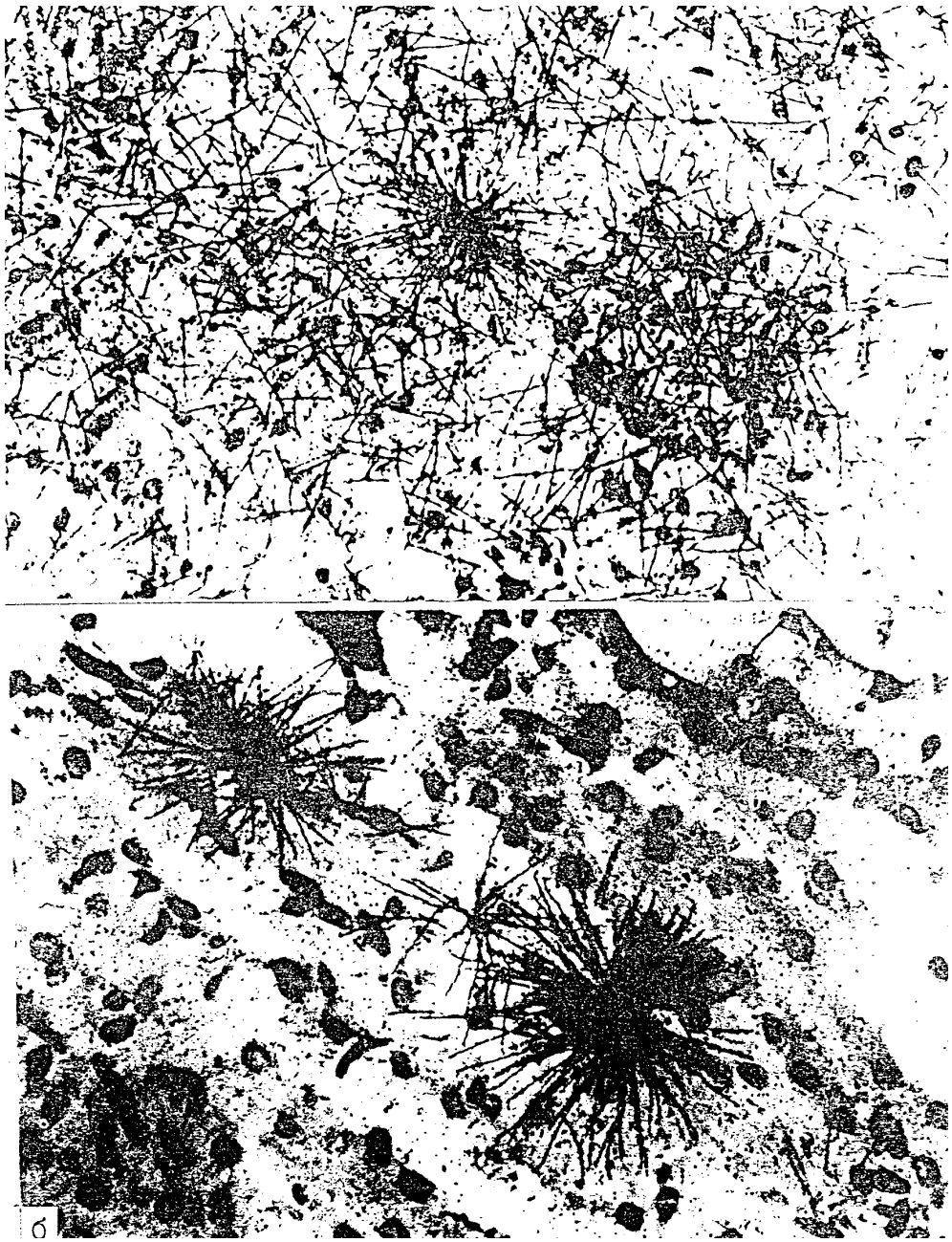


Рисунок 3.1.12 – а) Скопление треков в области клубочка почки собаки через 10 сут после внутривенного введения хлорида америция: а) “звезды” в просвете прямых канальцев мозгового слоя почки крысы через 30 сут после внутривенного введения хлорида кюрия. Гистоауторадиограмма. Гематоксилин - эозин. х480 [284].

Таким образом, в результате многолетних исследований установлено, что не зависимо от путей и ритма поступления трансурановых элементов, их химической формы, вида и возраста животных скелет и печень являются основными органами депонирования изученных радионуклидов. При поступлении через органы дыхания содержание нуклидов в легких соизмеримо с накоплением их в скелете и печени. Комплексные или слабо гидролизующиеся в условиях организма соединения в большей степени фиксируются в скелете, более интенсивно проникают через аэрогематический барьер, слизистую желудочно-кишечного тракта, а также (при травмах) легче всасываются из подкожной клетчатки и мышечной ткани. Величина накопления трансурановых элементов в скелете, печени и других органах при поступлении нуклидов через дыхательные пути на 2 и более порядков выше, чем при поступлении их в желудочно-кишечный тракт.

Уровень резорбции трансурановых элементов из пищеварительного тракта у животных, находящихся на молочном вскармливании, в 10-40 раз, у молодых - в 1,5-5 раз выше, чем у взрослых особей. Из скелета трансурановые элементы выводятся крайне медленно, биологические периоды полувыведения равны или превышают среднюю продолжительность жизни животных.

Периоды полувыведения медленно удаляемой фракции радионуклидов из печени и легких составляют соответственно 15-25% и 10-20% от средней продолжительности жизни животных данного вида. Важными являются сведения о значительной фиксации растворимых соединений в легких при поступлении в органы дыхания. Получены экспериментальные доказательства правомерности расчетов ожидаемого накопления нуклидов в органах при длительном их поступлении на основании параметров, установленных в опытах с однократным введением.

Полученные данные показали, что трансурановые элементы распределяются в критических органах неравномерно, в связи с чем локальные поглощенные дозы могут быть в 5 и более раз выше средней.

В результате проведенных исследований были установлены количественные параметры поведения трансурановых радионуклидов при ингаляционном и других путях поступления, которые с учетом поправочных коэффициентов, отражающих видовые особенности, были использованы для определения соответствующих параметров у людей, а также для расчета допустимых уровней поступления трансурановых элементов в организм человека.

В результате проведенной работы стала возможной оценка биологического действия трансурановых радионуклидов в сопоставлении с дозами внутреннего облучения и характера микрораспределения.

Сведения о закономерностях поведения радионуклидов явились основой для разработки мероприятий медицинской помощи, направленной на предупреждение неблагоприятных последствий, вызванных случайным поступлением этих радионуклидов в организм человека.

3.2 Закономерности биологического действия трансурановых нуклидов при различных путях поступления

3.2.1 Изменение продолжительности жизни

Продолжительность жизни – интегральный, количественный и весьма чувствительный показатель, позволяющий выявлять повреждающее действие ионизирующего излучения. Изменение ее отражает поражение на всех уровнях организации живого организма. Гибель животных происходит в результате накопления достаточного количества повреждений на различных уровнях (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном), приводящих к повышению чувствительности организма к неблагоприятным воздействиям внешних и внутренних факторов и понижению жизнеспособности ниже какого-то критического уровня, необходимого для продолжения жизни [284].

При инкорпорации трансурановых элементов ПЖ животных зависит от количества введенного вещества, формы вводимого соединения, пути и ритма поступления нуклида, вида и возраста животного.

Трансурановые радионуклиды обладают высокой биологической эффективностью. Имеются различия в биологической эффективности между отдельными трансурановыми элементами. Наиболее существенные различия отмечены для воздействий в остроэффективных количествах и наименее выраженные - в хронически эффективных. При парентеральном введении долгоживущих α-излучающих радионуклидов с большим эффективным периодом полураспада (^{237}Np, ^{238,239}Pu, ^{241}Am, ^{242,244}Cm, ^{249}Bk и ^{252}Cf) выявляется резкое различие между острыми, подострыми и хронически эффективными дозами [48].

При внутривенном введении ^{237}Np, ^{252}Cf, ^{239}Pu, ^{244}Cm и ^{241}Am крысам величины остроэффективных доз ($ЛД_{50/3}$ для нептуния и $ЛД_{50/30}$ для остальных радионуклидов) равны соответственно 111-210,9; 444 кБк/кг; 2,2; 4,0 и 4,0 МБк/кг, а хронически эффективных - ($ЛД_{50/360}$) - 51,8; 203,5; 74,0; 162,8 и 370 кБк/кг. Сглаживание различий при воздействии трансурановых радионуклидов в хронически эффективных дозах ($ЛД_{50/240}$ и $ЛД_{50/360}$) особенно демонстративно выявляется при сопоставлении величин поглощенных доз, создаваемых ими в критических органах (таблица 3.2.1).

Наибольшая биологическая эффективность ^{237}Np обусловлена высокой химической токсичностью этого элемента. При введении ^{237}Np в остро-токсических дозах в организм крысы поступают почти такие же количества по массе металла (1,5 мг на крысу), как и при введении ^{238}U (3,8 мг на крысу), повреждающее действие которого также обусловлено химической токсичностью (таблица 3.2.2) [283].

Таблица 3.2.1 – Величины тканевых доз (Гр) в скелете и печени при внутривенном введении трансурановых радионуклидов в количествах, вызывающих гибель 50% крыс в острой, подострой и хронической фазах интоксикации

Радио-нуклид	Тканевые дозы (Гр) при введении радионуклидов в количестве					
	$ЛД_{50/30*}$		$ЛД_{50/240}$		$ЛД_{50/360}$	
	Скелет	Печень	Скелет	Печень	Скелет	Печень
^{237}Np	1,3	1,0	7,9	0,9	7,5	0,6
^{238}Pu	41,8	3,6	28,3	0,8	19,2	0,9
^{239}Pu	38,0	4,2	13,1	0,6	12,6	3,6
^{241}Am	27,6	47,0	50,0	13,7	27,0	5,5
^{244}Cm	32,8	59,0	43,0	12,3	14,5	3,1
^{252}Cf	4,0	5,5	27,6	6,0	22,2	3,2

* для нептуния - $ЛД_{50/3}$

Таблица 3.2.2 – Сравнительная характеристика физических свойств и токсичности ($ЛД_{50/30}$*) урана и трансурановых элементов

Показатель		^{238}U	^{237}Np	^{238}Pu	^{239}Pu	^{241}Am	^{244}Cm	^{252}Cf
Энергия частиц (МэВ)		4,36	4,77	5,49	5,15	5,3	5,8	6,11
$T_{1/2}$ (годы)		$4{,}5\cdot10^{9}$	$4\cdot10^{6}$	86,4	$2{,}4\cdot10^{4}$	$4{,}7\cdot10^{2}$	18	2,2
Отношение весовых количеств радионуклидов равной активности		$2{,}4\cdot10^{8}$	$2{,}2\cdot10^{5}$	4,8	$1{,}3\cdot10^{3}$	2,6	1	0,12
Величина $ЛД_{50/30}$*	кБк/г	$23\cdot10^{-3}$	21,1	180	222	407	407	44,4
	мг/крысу	3,8	1,56	$6{,}3\cdot10^{-4}$	$2{,}3\cdot10^{-1}$	$7\cdot10^{-3}$	$2{,}7\cdot10^{-4}$	$3\cdot10^{-5}$

*- для ^{237}Np и ^{238}U - $ЛД_{50/3\text{-}5}$

Для всех исследованных радионуклидов установлены дозы, влияющие и не влияющие на продолжительность жизни (рисунки 3.2.1, 3.2.2). Инкорпорация ^{237}Np, ^{252}Cf, ^{239}Pu, ^{244}Cm и ^{241}Am в количествах, создающих в скелете крыс дозы 100-300 сГр, не изменяет

естественной продолжительности жизни этих животных. Однако, отсутствие влияния радионуклидов на естественную продолжительность жизни при указанных и значительно более низких дозах не исключает возможности развития различных форм отдаленных последствий, в том числе злокачественных опухолей легких, костей, печени и других тканей, что было продемонстрировано в экспериментах со всеми трансурановыми радионуклидами при различных ритмах и путях поступления в организм [280, 283, 284, 287, 296].

Радионуклиды или их соединения быстро и полно резорбирующиеся из депо, например цитратный комплекс ^{239}Pu оказывает одинаковое влияние на продолжительность жизни при внутривенном, внутрибрюшинном и подкожном введении, в то время как простые соли, например нитрат ^{239}Pu, в виду частичной резорбции из депо оказываются менее эффективными [48].

При инкорпорации слаборастворимых соединений радионуклидов на первый план нередко выступают местные процессы, зависящие от локализации радионуклида и местной реакции. Влияние на продолжительность жизни таких соединений зависит от пути поступления.

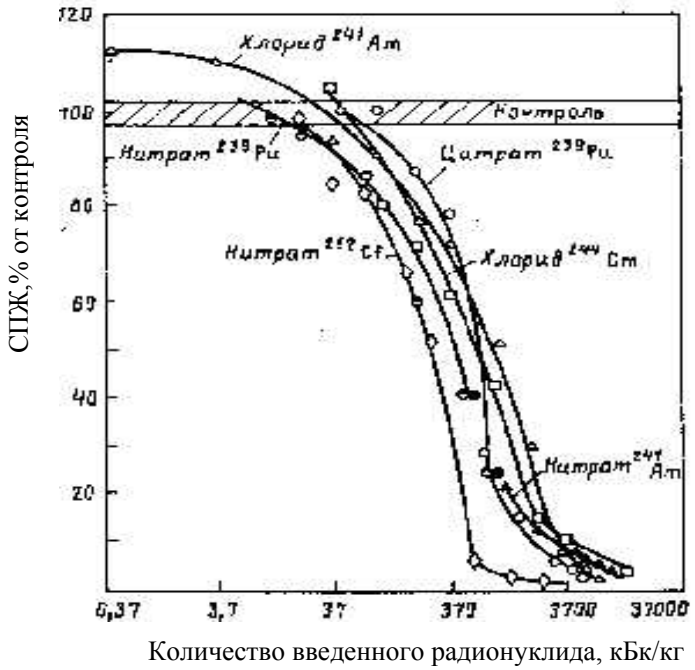


Рисунок 3.2.1– Влияние различных количеств трансурановых радионуклидов, введенных внутривенно, на продолжительность жизни крыс (% от контроля) [287]

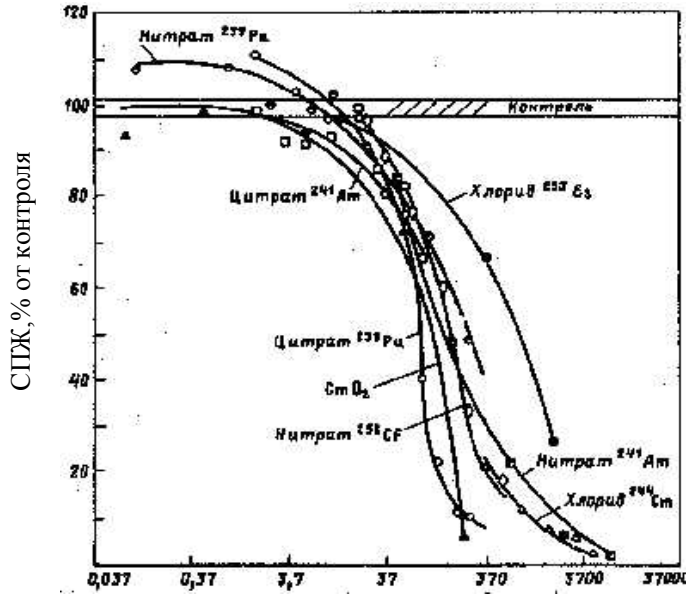


Рисунок 3.2.2 – Влияние различных количеств трансурановых радионуклидов при поступлении их в органы дыхания на продолжительность жизни крыс (% от контроля) [287]

Установлено также, что при ингаляции и интратрахеальном введении в остро- и подостроэффективных количествах трансурановые элементы в 2-6 раз токсичнее, чем при внутривенном введении. Большая биологическая эффективность их при поступлении в органы дыхания обусловлена развитием тяжелых патологических процессов в легких, связанных с прямым действием а-излучения.

Величины остро-, подостро- и хронически эффективных количеств полимерного ^{239}Pu и мономерного ^{241}Am для собак при ингаляционном поступлении оказались равными соответственно 74.0 и выше, 25,9 - 51,8 и 7,4 - 11,1 кБк/кг массы тела, а продолжительность жизни при этом составляла в среднем 3,5 - 5 мес., 17,5 - 19 мес. и 60 - 66 мес. после воздействия.

Обнаружено различие в радиочувствительности животных разных видов. Собаки оказались в 5-20 раз чувствительнее крыс к действию остротоксических количеств трансурановых радионуклидов. По критерию продолжительности жизни максимальные неэффективные количества ^{239}Pu для собак при внутривенном введении (0,6 кБк/кг) также примерно в 20 раз ниже, чем для крыс (11,5 кБк/кг). “Безопасная “ по данному критерию мощность дозы в скелете собак составляет приблизительно 0,019 сГр/сутки, а в скелете крыс - около 0,5 сГр/сутки.

Максимальные количества растворимых соединений ^{241}Am, при ингаляционном поступлении которых не будет сокращения продолжительности жизни, составляют для

крыс и собак соответственно 18,5 и 1,11 кБк/кг. Несмотря на значительные различия в уровнях начального депонирования радионуклида и мощности поглощенной дозы (в легких крыс и собак соответственно 0,3 и 0,06 сГр/сутки, а в скелете - 0,2 и 0,015 сГр/сутки) неэффективные по критерию продолжительности жизни кумулятивные дозы у крыс и собак оказываются практически одинаковыми. Для крыс они составляют в легких - 200, скелете - 112, печени - 40 сГр. У собак накопление тканевых доз в легких - 210, скелете - 70 и печени - 97 сГр не влияло на продолжительность жизни.

Эти данные свидетельствуют о том, что при сравнении биологического действия α-излучающих радионуклидов на животных разного вида, существенно отличающихся продолжительностью жизни, определяющим является не мощность дозы, а суммарная доза, аккумулированная в тканях животных за время их жизни. При инкорпорации α-излучателей эффективные дозы, вызывающие хроническое поражение, у разных видов животных оказываются близкими или одинаковыми.

Из этого факта вытекают важные в радиобиологическом отношении следствия: а) повреждения, вызываемые α-излучением, практически полностью суммируются во времени, что является результатом отсутствия или слабой выраженности восстановительных процессов в поврежденных тканях; б) радиочувствительность разных видов животных, существенно отличающихся продолжительностью жизни, при поражении хронически эффективными количествами радионуклидов одинакова или весьма близка - различаются лишь временные параметры, скорость развития соответствующих реакций.

По критерию средней продолжительности жизни при воздействии радионуклидов: ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{249}Bk, ^{252}Cf, ^{237}Np, ^{244}Cm, обобщены данные, полученные в опытах на белых нелинейных крысах. При поступлении в организм α-излучателей в количестве, создающем дозу в критических органах, равную в среднем 12,6 Зв в легких и 9,4 Зв в скелете (интратрахеальное и ингаляционное введение), 9,6 Зв в скелете (в/в и в/б введение), продолжительность жизни крыс достоверно увеличивается в среднем на 7,8%. Анализ зависимости "доза — эффект" по критерию продолжительности жизни крыс при введении радионуклидов с разным характером поведения и видом излучения при разных путях поступления позволил установить наличие горметических эффектов в диапазоне дозы до 10-12 Зв в критических органах [178].

3.2.2 Клиническая картина и вопросы патогенеза поражения

Поражающее действие радиоактивных веществ определяется комплексом условий: пути и способы (ритм, кратность) попадания радиоактивных веществ в организм, агрегатное состояние и химическая структура веществ. На эффекты поражения инкорпорированными радионуклидами влияют их растворимость и всасываемость с мест аппликации; суммарная активность радионуклидов, тип испускаемого излучения и его энергетический спектр; характер распределения и перераспределения радиоактивных веществ в организме; пути их элиминации; эффективный период полувыведения.

Сроки и выраженность клинических проявлений поражения инкорпорированными радионуклидами определяются мощностью дозы и продолжительностью облучения, видом излучения, локализацией воздействия, относительной чувствительностью разных тканей к радиации, функциональным состоянием органов, скоростью и степенью обратимости повреждения и рядом других факторов. Отсутствие внешних признаков заболевания в начальные сроки после внутреннего радиоактивного заражения не исключает возможности появления целого ряда серьезных и опасных отдаленных последствий, включая злокачественные новообразования.

Одним из важных факторов, определяющих специфические особенности течения лучевой болезни при внутреннем облучении, является тип распределения радиоактивного элемента в организме. При поражении остеотропными радионуклидами наблюдается преимущественное подавление костномозгового кроветворения, увеличение массы селезенки вследствие бурного эктопического кроветворения.

Клиническая картина лучевой болезни от внутреннего облучения складывается из симптомов общего и избирательного (местного) поражения радиоактивными веществами в местах их преимущественного поступления в организм, отложения и выведения [297 - 299].

При парентеральном введении ТУН выявляется резкое различие между острыми, подострыми и хронически эффективными дозами. У животных, погибающих в острой стадии интоксикации, при инкорпорации радионуклидов развивается типичная картина острой лучевой болезни, на проявление отдельных симптомов и синдромов которой существенное влияние оказывают путь поступления и характер распределения радионуклида.

При введении остроэффективных доз отмечаются выраженные изменения крови (лейкопения, ретикулопения), кровоизлияния в различные органы, угнетение иммунологической реактивности, снижение массы тела.

Подострое поражение характеризуется изменениями лимфоидного и эритроидного ростков кроветворения. Наряду со снижением количества лимфоцитов уменьшается количество эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов. Нарушается проницаемость сосудов, удлиняется время свертывания крови, уменьшается количество тромбоцитов, возникают инфекционные осложнения, падает масса тела.

При хроническом течении процесса в ранние сроки клинические проявления могут отсутствовать. В крови отмечаются качественные изменения: анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, токсическая зернистость нейтрофилов, вакуолизация цитоплазмы, пикноз лимфоцитов. У животных наблюдаются изменения иммунологической реактивности, сосудистые расстройства, угнетение половой функции, раннее старение, сокращение продолжительности жизни, развиваются опухоли различных органов и тканей [157].

^{239}Pu, введенный в форме комплексных соединений, в первые трое суток в связи с быстрым и массивным поступлением в скелет может вызывать более глубокую лейкопению, чем другие трансурановые нуклиды. При дозах, обусловливающих

хроническое течение поражения изученными радионуклидами, изменения периферической крови выражены умеренно. Лейкопения развивается спустя 7-14 суток, а через 2-3 месяца число лейкоцитов периферической крови может приближаться к контролю. Однако полной нормализации картины периферической крови, особенно при поражении ^{241}Am, ^{239}Pu и ^{244}Cm, не происходит [280, 284].

^{237}Np в остроэффективных количествах действует как тяжелый металл, приводя к токсическому поражению почек и печени (некротический нефроз, токсическая дистрофия печени), а со стороны крови вызывает в первую неделю резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, сменяющийся в более поздние сроки незначительной лейкопенией [283].

Общей закономерностью при ингаляционном поражении животных ^{239}Pu и ^{241}Am являются нарушения функции дыхания и сдвиги в системах крови и кровообращения, а также снижение массы тела.

Нарушения функции дыхания проявляются в виде дыхательной недостаточности, сроки развития и выраженность которой зависят от величины начального содержания нуклидов в легких, что позволяет считать первичным и главным повреждающим фактором радиационное воздействие а-частиц на легочную ткань. Так, у крыс при отложении в легких 1,11 кБк ^{239}Pu содержание кислорода в артериальной крови за 8 мес наблюдений не изменяется, при 1,85 кБк оказывается сниженной лишь в ранний срок (через 2 недели), а при 3,7 кБк стойкая гипоксемия констатируется на протяжении 5 мес после ингаляции. При проведении функциональной нагрузки в разные сроки поражения в виде дозированной остановки дыхания у этих животных время и степень восстановления исходного насыщения крови кислородом также зависят от величины начального содержания радионуклида в легких.

У собак выявлена зависимость тяжести дыхательной недостаточности не только от количества, но и от свойств вводимого радионуклида. Артериальная гипоксемия и гипоксия выражены, как правило, у животных, вдыхавших полимерный плутоний и имеющих тяжелое поражение легких. У животных, вдыхавших мономерный ^{241}Am, близкие по степени выраженности артериальная гипоксемия и гипоксия наблюдаются при меньшем поражении легких, но при одновременном повреждении кроветворной ткани. С учетом этих данных сопоставление доз на легкие в сроки выявления первых достоверных признаков дыхательной недостаточности, близких по степени выраженности, свидетельствует о том, что мономерный америций по сравнению с полимерным плутонием вызывает эти признаки при дозах в 2-5 раз меньших. Данные различия могут быть обусловлены, кроме того, неодинаковым характером микрораспределения нуклидов в легких (большая часть энергии а-излучения полимерного плутония, склонного к агрегированию частиц, приходится на область некроза и не реализуется в то время, как почти вся энергия диффузно распределяющегося ^{241}Am поглощается паренхимой легкого и проявляется клинически в виде дыхательной недостаточности) [284].

Для системы крови при ингаляционном поражении крыс и собак разными соединениями ^{239}Pu и ^{241}Am характерны лейкопения с угнетением миелоидного кроветворения, тромбоцитопения и признаки качественного повреждения эритроцитов периферической крови при нормальном, либо повышенном абсолютном их количестве. У собак с острой, подострой и хронической формами поражения америцием количество лейкоцитов в 1 мкл крови снижается в среднем до 2,5-4,9 тыс. при 7,6-10,9 тыс. в контроле, а у животных с теми же формами поражения плутонием - до 4,5-6,4 тыс.

Тромбоцитопения при острой форме поражения ^{241}Am и ^{239}Pu достигает соответственно 39 и 63 тыс. по сравнению со 174 - 200 тыс. в контроле. Повреждение эритроцитов по такому интегральному показателю, как сокращение длительности циркуляции, также сильнее выражено при воздействии америция. например, через 10 дней после метки хромом-51 в первые месяцы подострого и на 20-м мес хронического поражения в кровотоке обнаруживается 50% меченых эритроцитов у контрольных собак, 37-45% - у вдыхавших плутоний и 0% - у затравленных америцием. Основные признаки качественного повреждения эритроцитов заключаются в макросфероцитозе с одновременным сдвигом кислотной эритрограммы влево, а также в ускорении “старения”. Повреждение эритроцитов развивается тем раньше и выражено тем значительнее, чем больше начальное содержание радионуклидов и тяжелее ингаляционное поражение.

Обнаружено, что повреждающее действие америция и плутония на клетки периферической крови, обусловленное в основном непосредственным α-облучением при циркуляции крови через легкие, в период развития гипоксии усиливается за счет токсического воздействия недоокисленных продуктов обмена. Проведение курса внутримышечных инъекций кокарбоксилазы, устраняющей гипоксию, снимает эритротоксические свойства плазмы - при этом увеличивается скорость созревания ретикулоцитов с 12-14 до 73-76%, нормализуется кислотная эритрограмма и повышается кислородная емкость крови с 90 до 96% [280, 284].

Биохимические исследования крови у собак показали, что при ингаляции полимерного плутония наиболее характерно увеличение количества сывороточных белков и гликопротеинов, свидетельствующее об усилении белковосинтетической функции печени. Отмеченные сдвиги являются реакцией нормально функционирующей печени на развитие воспалительного процесса в легких. Для вдыхания мономерного америция характерно уменьшение содержания белков и гликопротеинов сыворотки крови, связанное с угнетением их синтеза, наступающим после накопления в печени поглощенной дозы 100 сГр.

Свертываемость крови, изученная методом тромбоэластографии, при ингаляции полимерного плутония изменяется у собак преимущественно в сторону гиперкоагуляции, характерной для наличия воспалительного процесса в легких, а при вдыхании мономерного америция - в сторону гипокоагуляции, что обусловлено подавлением синтеза белков

печеночного происхождения, принимающих участие в свертывании крови, и более выраженным повреждением тромбоцитов.

В системе кровообращения констатируются 2 группы сдвигов разной направленности: компенсаторные сдвиги в виде раннего относительно кратковременного увеличения минутного объема кровообращения, способствующего улучшению газообмена в тканях, а также более поздних стойких изменений в системе гемодинамики, направленных на уменьшение венозного притока к сердцу, и сдвиги, свидетельствующие о декомпенсации в системе кровообращения. Они проявляются повышением венозного и снижением артериального давления с прогрессирующим увеличением количества внеклеточной жидкости, что указывает на развитие перегрузки правого сердца.

Хроническая ингаляция ^{239}Pu в количестве 7,5 кБк/кг и ниже в полимерной форме или двуокиси субмикронных размеров приводит к развитию у 80% собак легочного сердца. Признаки повышения нагрузки на правое сердце по ЭКГ, записываемой в динамике, констатируются лишь у 30% животных. Несоответствие данных ЭКГ с фактической частотой развития легочного сердца может быть обусловлено левосердечной гипертрофией, которая носит компенсаторный характер и может нивелировать на ЭКГ признаки повышенной нагрузки на правое сердце [48].

Во всех случаях пневмосклероза у собак, вызванного вдыханием трансурановых элементов, развивается гипертрофия сердечной мышцы, но не всегда возникает легочное сердце: при ингаляции полимерного плутония и мономерного америция легочное сердце констатируется соответственно в 71 и 18%, а преимущественно левосердечная гипертрофия - в 14 и 66%.

Высокая частота правосердечной недостаточности в случае поражения плутонием объясняется более тяжелой гипоксией, связанной с повреждением легких α-излучением: длительный дефицит кислорода с накоплением токсических недоокисленных продуктов обмена вызывает повреждение сосудистых регуляторных механизмов, препятствующих перегрузке правого сердца. Преимущественно правосердечная гипертрофия при вдыхании америция обусловлена стойкой артериальной гипертензией, развивающейся в результате возможной гиперфункции щитовидной железы при умеренной выраженности дыхательной недостаточности.

Установлено, что эффект поражения субмикронной двуокисью плутония (0,06 мкм) по выраженности дыхательной недостаточности и лейкопении занимает среднее место между действием полимерного плутония и мономерного америция.

На крысах при интратрахеальном введении нитрата ^{241}Am и ^{237}Np в широком диапазоне доз подтверждены общие закономерности в характере клинической симптоматики, развивающейся в случае поступления α-излучателей через дыхательные пути: констатировано появление дыхательной недостаточности, коррелирующей по степени выраженности с величиной начального содержания нуклидов, лейкопении и

миелокариоцитопении. Показано наличие приспособительных сдвигов со стороны красной крови и гемодинамики, направленных на улучшение условий газообмена в организме.

3.2.3 Состояние обмена веществ в организме

Изучение метаболических процессов после введения трансурановых элементов показало, что ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{252}Cf обладают высокой биологической активностью и вызывают нарушение всех видов обмена веществ (жирового, углеводного, белкового). После воздействия остротоксических количеств радионуклидов в организме крыс и собак отмечается снижение содержания гликогена печени и мышц, увеличение содержания кислых продуктов распада глюкозы, гиполипемия, гипо-β-липопротеидемия, гипохолестеринемия, угнетение активности ферментов (щелочной фосфатазы, холинэстеразы, диастазы). Изменение обмена веществ при действии остротоксических количеств (0,37-2,2 кБк/г - собаки; 3,7 кБк/г - крысы) связано с возникновением существенных функциональных и структурных изменений в печени и скелете вследствие прямого действия радионуклидов на ткань этих органов. В паренхиматозных органах и, особенно в печени, при морфологических исследованиях определяются выраженные некробиотические и дистрофические процессы. Интенсивное облучение скелета и заключенного в нем костного мозга приводит к смерти вследствие развития агранулоцитарного синдрома.

Подостро- и хронически эффективные количества (^{241}Am: 0,037-0,09 - собаки; 0,9 - крысы; ^{244}Cm: 0,37-0,037 - крысы; ^{252}Cf: 0,037-0,018 - крысы; 0,018 кБк/г - собаки) вызывали развитие гиперлипемии, гиперхолестеринемии, увеличение количества β-липопротеидов, уровня сахара крови, снижение уровня ПВК, увеличение активности диастазы и щелочной фосфатазы, снижение холинэстеразной активности крови. Клиническая картина, таким образом, характеризовалась заболеванием печени с поражением ее паренхимы, а также явлениями склероза и атеросклероза органов. Все изменения носили волнообразный характер, периоды относительной компенсации сменялись выраженными патологическими изменениями.

Неустойчивость биохимических показателей при действии подострых и хронически эффективных доз обусловлена своеобразным сочетанием альтернативных и репаративных процессов в тканях, обнаруженных при морфологических исследованиях. В критических органах: в печени (у собак в 100%, у крыс в 48%) - цирроз (доза на печень после введения ^{241}Am - 3,3-8,0 и 13,7 Гр соответственно); в костной ткани - образование незрелых, местами атипичных, структур; гипо- и гиперпластические процессы. Обнаружена сосудистая патология во всех органах, склеротические и дистрофические процессы во внутренних органах (нефросклероз, кардиосклероз), неопластические процессы разной локализации.

Максимально недействующие дозы по метаболическим реакциям составляют: ^{241}Am - 0,5; ^{244}Cm - 0,04 Гр при внутривенном введении и для ^{252}Cf - 0,05 Гр при интратрахеальном

введении крысам или для ^{241}Am - 0,2; для ^{244}Cm - 0,02 Гр при внутривенном введении собакам.

По результатам экспериментальных исследований была предпринята попытка оценить сравнительную эффективность трансурановых элементов по изменению биохимических показателей в зависимости от летальной дозы: $ЛД_{50/30}$, 1/2 $ЛД_{50/30}$, 1/4 $ЛД_{50/30}$. Например, большая токсичность ^{252}Cf отчетливо видна на рисунке 3.2.3, где представлено изменение активности холинэстеразы в ранние сроки воздействия трансурановых элементов и на рисунке 3.2.4, где представлено изменение содержания β-липопротеидов через 64 дня наблюдения за животными после введения радионуклидов. Оценка эффективности трансурановых элементов на момент формирования одинаковых тканевых доз от радионуклидов подтвердила также, что различия в биологическом эффекте для представителей трансурановых элементов имеются, но менее выражены. Особенно близки эффекты между ^{244}Cm и ^{252}Cf (гликоген печени, β-липопротеиды) (рисунки 3.2.4, 3.2.5). В то же время при данном виде анализа ^{252}Cf остается более токсичным, чем ^{244}Cm и ^{241}Am. Этот факт продемонстрирован на рисунках 3.2.5; 3.2.6; 3.2.7.

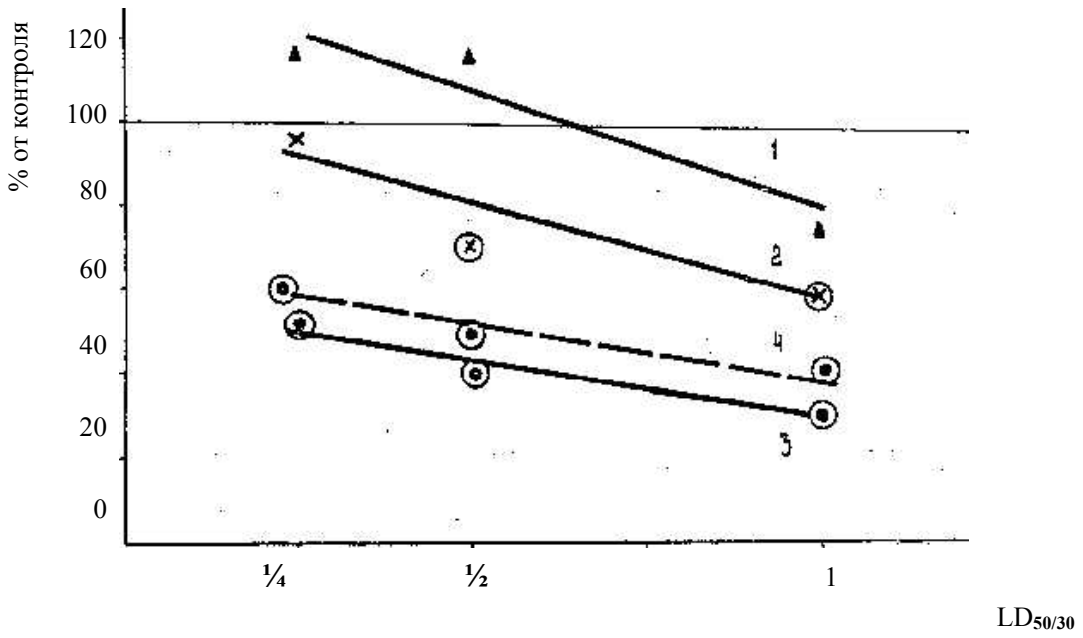


Рисунок 3.2.3 – Изменение уровня холинэстеразы сыворотки крови в зависимости от величины $ЛД_{50/30}$ через 1 и 3 сут (1, 2 - ^{241}Am; 3, 4 - ^{252}Cf)

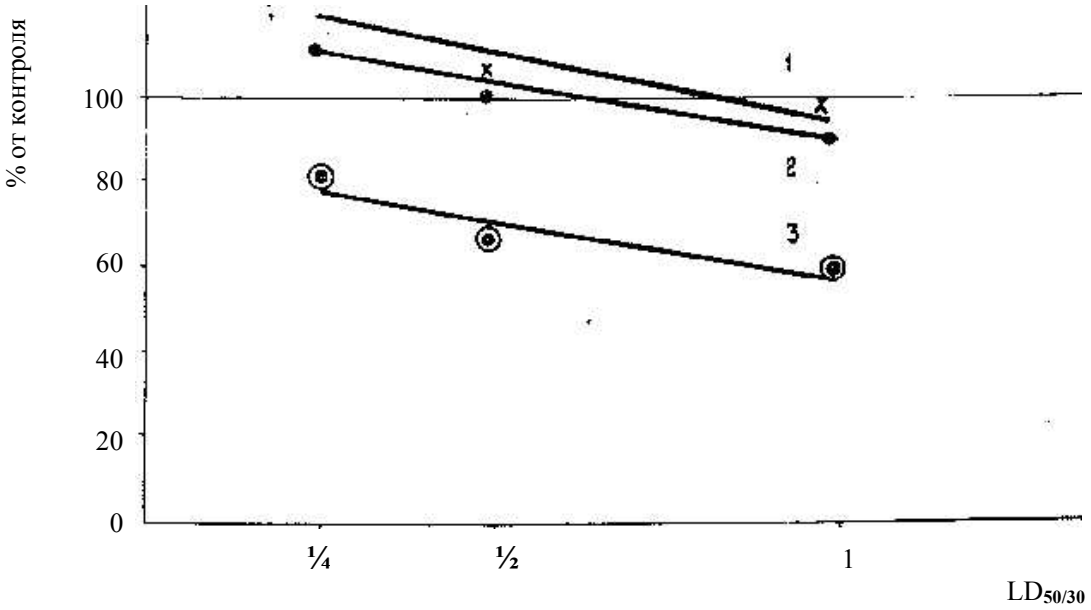


Рисунок 3.2.4 – Изменение уровня β-липопротеидов сыворотки крови в зависимости от величины $ЛД_{50/30}$ через 64 дня после введения ^{244}Cm (1); ^{241}Am (2); ^{252}Cf (3)

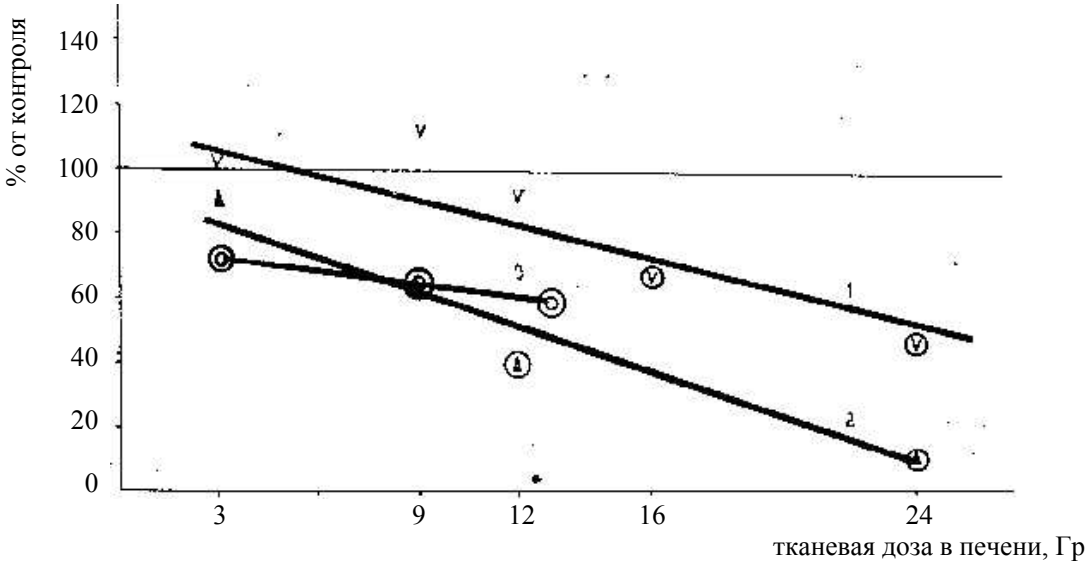


Рисунок 3.2.5 – Содержание гликогена в печени крыс в зависимости от величины тканевой дозы в печени, создаваемой ^{241}Am (1); ^{244}Cm (2); ^{252}Cf (3)

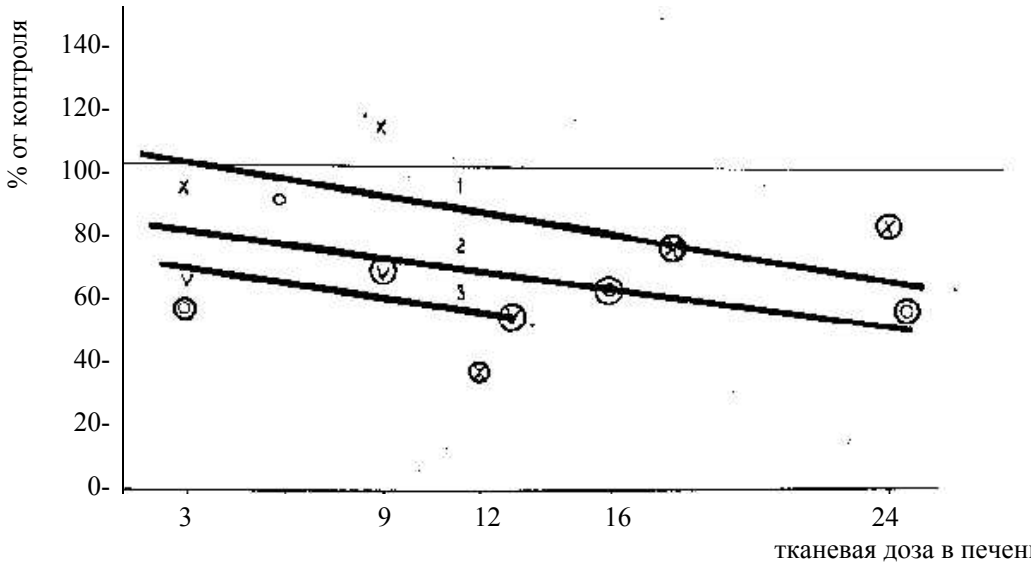


Рисунок 3.2.6 – Содержание β-липопротеидов сыворотки крови крыс в зависимости от величины тканевой дозы в печени. ^{241}Am (1); ^{244}Cm(2); ^{252}Cf (3)

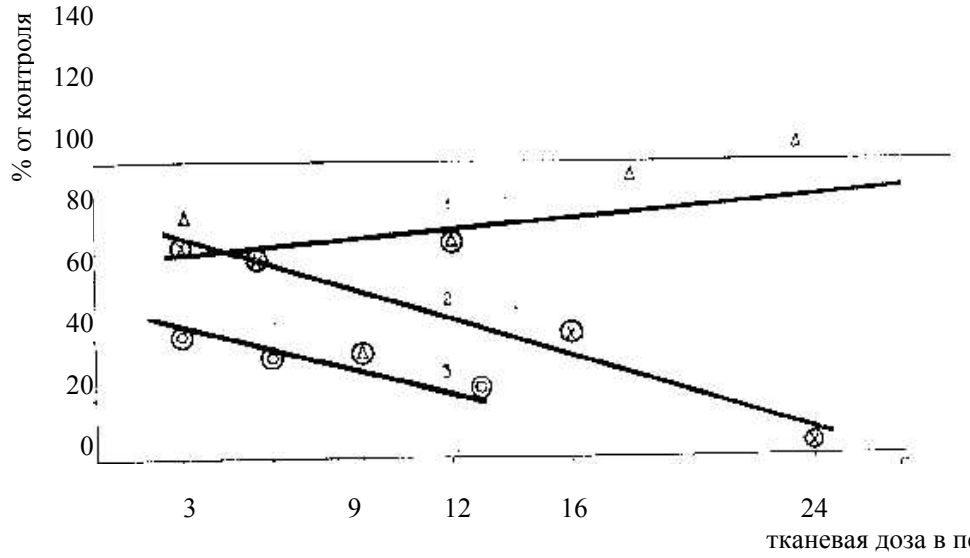


Рисунок 3.2.7 – Изменение активности холинэстеразы сыворотки крови в зависимости от величины тканевой дозы в печени. ^{241}Am (1); ^{244}Cm(2); ^{252}Cf (3)

Необходимо отметить, что изменение активности щелочной фосфатазы является специфичным для трансурановых элементов. Изменений активности этого фермента не

обнаружено в опытах с окисью трития и ^{131}I, а также с внешним облучением. Этот тест может использоваться как прогностический для выявления остеосарком остеобластического типа, индуцированных трансурановыми элементами[295].

Кроме того, сопоставление биохимических данных с морфологическими, полученными при аутопсии собак, показало, что активность щелочной фосфатазы может значительно увеличиваться в случае развития лейкозов. При этом увеличение активности фермента в крови начинается значительно раньше, чем в случае развития остеосарком (на 14-120 сут). Максимум повышения активности фермента при лейкозах наблюдается на 30-390 сут в зависимости от дозы и составляет 192-370% от контроля. Тканевые дозы к моменту смерти животных составили 13,7-15,0 Гр на скелет и 36,2-41,0 Гр на печень у собак, получивших ^{241}Am; 21,8-23,2 Гр и 43,0-115 Гр соответственно, получивших ^{244}Cm. У собак с остеосаркомами повышение активности фермента отмечалось с 300-780 сут и достигало максимальных величин к 510-1080 сут до 128-330%. Тканевые дозы на скелет к моменту смерти составили 5,8-13,0 Гр и на печень - 11,0-28,0 Гр для 244Cm; 16,0 и 23,6 Гр соответственно для ^{241}Am. Из 15 обследованных собак повышение фермента в крови обнаружено в 9 случаях и у этих же собак обнаружены опухоли (7 лейкозов и остеосарком) (таблица 3.2.3).

Таким образом, из 13 собак у 7 обнаружены опухоли, что составляет 54%. По данным B.J. Stover ^{241}Am вызывает остеосаркомы в 50% случаев при средней дозе на скелет 16,0 Гр [цит. 49].

Активность щелочной фосфатазы изменяется в большей степени у собак, чем у крыс, это показано на примере ^{244}Cm (рисунок 3.2.8).

Сравнение нарушения метаболизма у крыс и собак показало, что в ранние сроки у крыс изменения выражены в большей степени, что по всей вероятности, связано с более быстрым накоплением дозы в печени. В отдаленные сроки у собак количества ^{241}Am, равные 0.037-0,09; ^{244}Cm - 0,005; ^{252}Cf - 0,018 кБк/г вызывали достоверное изменение активности ферментов. Это свидетельствует о большей чувствительности собак к действию трансурановых элементов по сравнению с крысами, у которых эти дозы оказались недействующими.

Таким образом, в экспериментах на крысах и собаках по изучению состояния обмена веществ, получены данные, свидетельствующие о сравнительной биологической эффективности трансурановых элементов. ^{244}Cm и ^{252}Cf токсичнее ^{241}Am в 2-10 раз в зависимости от изучаемого показателя и величины поглощенной дозы на критический орган, что согласуется с данными, полученными по продолжительности жизни и состоянию периферической крови в опытах Ю.И. Москалева и соавт. [287]

Показано, что по величине $ЛД_{50/30}$ ^{252}Cf токсичнее ^{241}Am в 5 раз, Cm - в 9 раз. Проанализировав данные по изменению количества лейкоцитов периферической крови, можно сделать вывод, что показатели периферической крови изменяются аналогично биохимическим, и максимально не действующие количества радионуклидов по этому тесту

идентичны (рисунок 3.2.9). На уровне доз, приближающихся к контролю, ^{252}Cf токсичнее ^{241}Am и ^{244}Cm на порядок.

Таблица 3.2.3 – Изменение активности щелочной фосфатазы у собак, погибших от злокачественных новообразований после внутривенного введения растворимых соединений трансурановых нуклидов.

Радио-нуклид	Введен-ное кол-во кБк/г	Срок жизни, сут	Повышение активности фермента			Доза к моменту гибели, Гр		Тип опухоли
			начало, сут	максимум, сут	% от контроля	печень	скелет	
^{241}Am	0,037	1429	135	510	330	23,6	16,0	эндотелиома печени, остеосаркома
	0,09	547	120	390	370	36,2	15,0	лейкоз
	0,37	150	14	30	290	41,0	13,7	лейкоз
^{244}Cm	0,18	232	после 30-х	270	208	43,0	21,8	лейкоз
		426		270	192	115	23,2	лейкоз
	0,37	1440	780	1080	128	28,0	5,8	остеосаркома
	0,74	991	300	780	202	11,0	13,0	остеосаркома

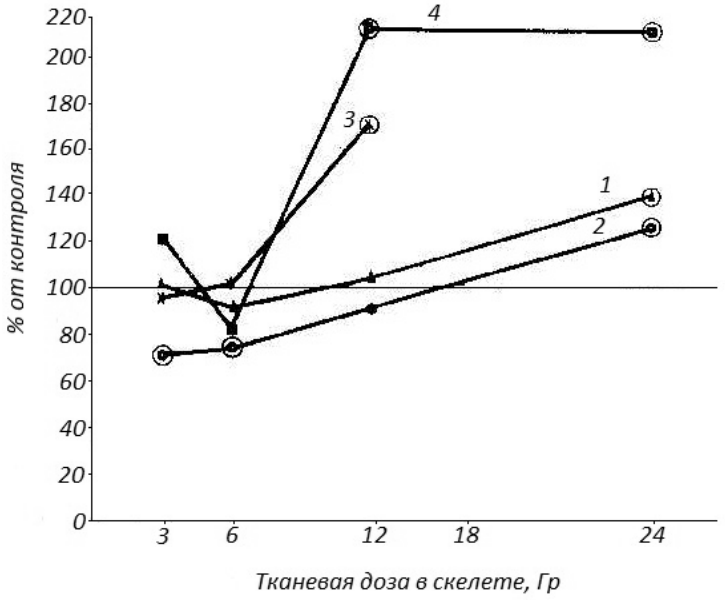


Рисунок 3.2.8 – Изменение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от величины тканевой дозы в скелете крыс: ^{241}Am(1); ^{244}Cm (2); ^{252}Cf (3) и собак - ^{244}Cm (4).

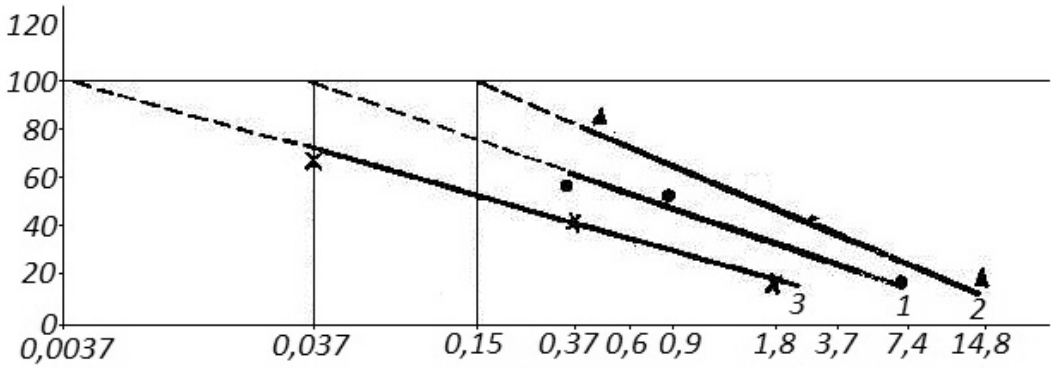


Рисунок 3.2.9 – Доза-эффект по изменению количества лейкоцитов периферической крови на 7 сут после внутривенного введения ^{241}Am (1●), ^{244}Cm (2▲), ^{252}Cf (3x)

3.2.4 Патологическая анатомия острого и подострого поражения

Характер и степень выраженности изменений структуры органов и тканей при инкорпорации трансурановых радионуклидов определяется закономерностями их распределения и дозой, поглощенной органами.

Острое лучевое поражение, обусловленное инкорпорацией ТУН, осуществляется в результате прямого повреждающего действия ионизирующего излучения на кроветворную ткань, сосудистую систему, паренхиматозные органы на фоне выключения защитных и регуляторных систем организма, подавления репаративных процессов и присоединения инфекции.

Патологическая анатомия острого поражения после внутривенного, внутрибрюшинного, ингаляционного и интратрахеального путей поступления трансурановых радионуклидов была изучена у животных разных видов. При внутривенном и внутрибрюшинном введении смерть животных при действии остротоксических доз наступает при типичной картине острой лучевой болезни.

Ведущим в картине острого лучевого поражения гепатотропными и остеотропными α- и β-излучателями являются нарушения гемодинамики с ранним повреждением сосудистой сети, с развитием геморрагического синдрома, изменение проницаемости дистрофически измененных сосудов, особенно в области микроциркуляторного звена, аплазия и гипоплазия кроветворных и лимфоидных органов с высоким содержанием клеток с хромосомными аберрациями, некробиотические и реактивные изменения костной ткани, печени, почек и других паренхиматозных органов, инфекционные процессы, неполноценность и незавершенность восстановительных процессов [287].

Геморрагический синдром характеризуется паралитическим венозно-капиллярным полнокровием внутренних органов, стазами, массивными периваскулярными отеками, множественными диффузными кровоизлияниями по серозным оболочкам в подкожной клетчатке, легких, кишечнике и желудке, диапедезными кровоизлияниями в костном мозге, лимфатических узлах и других органах, деструкцией сосудистых стенок с очаговым и диффузным плазматическим пропитыванием мышечной оболочки или всех слоев сосудистой стенки, повреждением и слущиванием эндотелия сосудов, гистиоплазмоцитарной инфильтрацией адвентиции [287].

У крупных лабораторных животных (собаки) проявления геморрагического диатеза выражены значительнее, чем у мелких [284].

Остро эффективные количества ТУН обусловливают быстрое развитие лейкопении и опустошение кроветворной ткани костного мозга (рисунок 3.2.10). Необычно крупноядерные миелоидные, по-видимому, полиплоидные клетки как форма внутриклеточной регенерации, доминирует в ранние сроки при высокой мощности дозы. Эти клетки способны делиться, но большинство митозов дефектно: трехполюсные многополюсные митозы, нерасхождение хромосом и т.д.

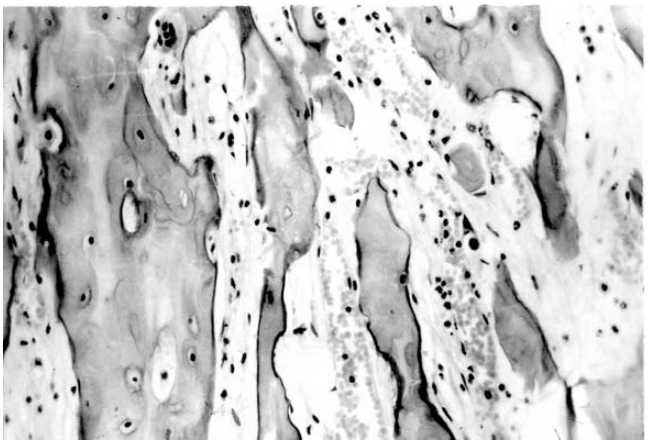


Рисунок 3.2.10 – Аплазия костного мозга эпифиза бедренной кости крысы на 35 сут после интратрахеального введения нитрата ^{238}Pu в количестве 740 кБк/кг.
Гематоксилин-эозин. х200 [286].

При инкорпорации ^{241}Am, ^{239}Pu, ^{237}Np в остроэффективных количествах наступала ранняя редукция лимфатических фолликулов селезенки и лимфоузлов, у грызунов прекращалось кроветворение в селезенке. [280, 283, 284].

Для острого лучевого поражения ТУН типичны деструктивные и реактивные изменения костной ткани. Они возникают в очагах депонирования радионуклидов, к которым у крыс относится дистальная часть эпифизарной пластинки (у взрослых собак

отсутствует), где осуществляется энхондральный остеогенез, эндост кортикальной и губчатой кости, гаверсовых каналов и периост. При инкорпорации остролетальных количеств ТУН развивается лизис многих остеоцитов в губчатом веществе проксимальной части метафиза. Вследствие гибели значительной части остеобластов и инактивации переживающих клеток этого ряда тормозится замещение хряща костной тканью и рост кости в длину. В костной ткани процессы рассасывания костного вещества преобладают над новообразованием, поэтому корковый слой и балки спонгиозного слоя заметно истончены [284, 287].

Реакция паренхиматозных органов в острой фазе поражения характеризуется циркуляторными расстройствами, некробиотическими изменениями клеток в сочетании с проявлением регенераторных процессов. В печени на фоне начального спазма печеночных артерий и паралитического расширения вен (особенно центральных) и капилляров развивается картина некротического гепатита, характеризующегося сочетанием поклеточного диффузного лизиса гепатоцитов, крупнокапельного ожирения их цитоплазмы и обширных некрозов преимущественно по ходу центральных вен (места максимальной концентрации нуклида). Гибель гепатоцитов обусловлена в остром периоде двумя факторами: непосредственным действием радионуклида и гипоксией [284]. Воспалительный процесс при этом подавлен, фаго- и лейкоцитарная реакция отсутствуют. В этих случаях поражения печени происходит внутриклеточная регенерация гепатоцитов с появлением гигантоядерных полиплоидных клеток.

В генезе острого поражения почек ведущая роль принадлежит прямому действию радионуклидов, обеспечивающих раннее расстройство циркуляции, повреждение капилляров клубочков и других сосудов, некробиоз эпителия извитых канальцев главного отдела, протеинурию, гематурию. Наиболее значительные изменения были в сосудистых петлях клубочков, некоторые из них подвергались фибриноидному некрозу (собаки). В эпителии канальцев обнаруживали дистрофические изменения преимущественно белкового характера с выпадением в просвет зернистых и гиалиновых цилиндров. Некробиотические изменения восходящих отделов петель Генле и собирательных трубочек и функциональные изменения обусловлены, по-видимому, как прямым действием радионуклидов, так и опосредованным влиянием со стороны паращитовидных желез [284, 287].

Реакция эндокринных органов (щитовидной и паращитовидной желез, гипофиза, надпочечников, гонад) в острой фазе лучевого поражения характеризуется нарушениями кровообращения – расширением и полнокровием венозно-капиллярной сети, кровоизлияниями, отеками. В паренхиме желез внутренней секреции происходит как утилизация гормонов, так и гиперпродукция их, о которой можно судить по увеличению количества соответствующих клеток.

В острый период лучевой болезни восстановление тканей осуществляется преимущественно вследствие внутриклеточной регенерации и в меньшей степени в

результате пролиферации клеток. При воздействии остроэффективных количеств радионуклидов восстановление не компенсирует поражения.

В отличие от других трансурановых радионуклидов при введении ^{237}Np на первый план выступает не радиационная, а химическая токсичность этого радионуклида. Ведущим в танатогенезе при внутривенном введении ^{237}Np является поражение печени и почек (токсическая дистрофия печени и некротический нефроз) [283].

При поступлении остроэффективных количеств радионуклидов основные патогенетические механизмы в клинику лучевого заболевания, а также причину смерти определяют отдельные органы и структуры (критические) благодаря преимущественному накоплению в них основной доли общей лучевой нагрузки. Доза облучения этих органов оказывается достаточной для возникновения существенных структурных и функциональных нарушений.

Подострое лучевое поражение ^{239}Pu и другими трансурановыми радионуклидами характеризуется динамическим сочетанием атрофических, деструктивных и репаративных процессов. При этом репарация повреждений в органах преимущественного депонирования нуклидов отличается незавершенностью и атипизмом. Значительное место в общей картине поражения занимают воспалительные изменения, локализующиеся чаще всего в легких и кишечнике.

В костном мозге наряду с деструктивными процессами отмечаются размножение ретикулярных клеток, появление очагов молодых клеток красного и белого рядов, разрастание фиброретикулярной ткани [284].

Количества радионуклида, создающие в кроветворной ткани костного мозга меньшую дозу, чем остро эффективные, и облучающие ее с меньшей мощностью дозы продемонстрировали большую полноту и совершенство восстановительных процессов в кроветворной ткани по сравнению с действием остро летальных количеств нуклидов. Имеет место митотическое воспроизведение клеточной популяции. Однако дифференцировочные потенции гемопоэтических клеток, определяющие их функциональную полноценность в этих условиях, полностью не восстанавливаются [287].

Для подострого и хронического поражения ТУН характерны угнетение лимфопоэза и развитие гиперпластического миелопоэза в селезенке, иногда эктопического миелопоэза в лимфоузлах и печени грызунов.

Подострое поражение ^{239}Pu, ^{241}Am и ^{252}Cf характеризуется нарушениями энхондрального остеогенеза с задержкой рассасывания костного вещества, разрастанием клеточноволокнистой ткани и образованием атипичных костных структур. В костной ткани резорбция и гибель клеток коррелирует с поглощенной дозой. Наблюдается перестройка костной ткани с извращением регенераторных процессов и образование незрелых, местами атипичных костных структур [284] .

В случаях внутривенного и внутрибрюшинного введения подостроэффективных количеств ^{239}Pu, ^{241}Am и ^{252}Cf у крыс, кроликов и собак развивается подострая и

хроническая формы токсического гепатита с прецирротическими и цирротическими изменениями. У собак и кроликов цирроз печени развивается в 100% случаев подострого поражения этими нуклидами и сопровождается портальной гипертензией. В печени развивается картина острого серозного гепатита с дискомплексацией печеночных балок, некробиотическими изменениями гепатоцитов, фагоцитарной реакцией купферовских клеток. Наблюдалась регенерация печеночных клеток с появлением полиплоидных одноядерных, двуядерных и многоядерных гепатоцитов, немногочисленных митотически и амитотически делящихся клеток. При поражении подостроэффективными дозами ^{241}Am в печени собак на фоне токсического гепатита развивается цирроз с портальной гипертензией, асцитом и наличием в отдельных случаях внутрипротоковых папиллом [287]..

В почках собак развивается дистрофия эпителия извитых канальцев, склерозирование базальных мембран капсулы клубочков и отдельных клубочков. Местами отмечается разрастание соединительной ткани вокруг сосудов, образуются обильные известковые метастазы. У крыс, переживших острое поражение ^{237}Np, часто наблюдается нефросклероз.

У крыс и собак при подостром поражении ^{239}Pu, ^{241}Am и ^{244}Cm имеет место угнетение спермато- и овогенеза.

Хроническое лучевое поражение ТУН характеризуется полиморфизмом патологических процессов. В основе их лежит сочетание гипо- и гиперпластических, склеротических, дистрофических, аутоиммунных, восстановительных, дисгормональных и неопластических процессов в критических и топографически связанных с ними органах и железах внутренней секреции. Изменения органов и тканей в хронический период обусловлено как продолжающимся действием радионуклидов в условиях падающей мощности дозы, так и вкладом аутоиммунных процессов радиационной, возрастной и инфекционной природы [287]. С уменьшением количества поступившего в организм радионуклида все бóльшее значение приобретает изменение функционирования систем, регулирующих жизнедеятельность организма, - нервной, эндокринной, иммунной, что обусловливает полиморфизм отдаленных последствий и большие индивидуальные различия [286].

Реакция печени на воздействие хронически эффективных количеств плутония у разных видов животных качественно однотипна. Для крыс, кроликов и собак хронически эффективные количества различны, что выражает видовые отличия в кинетике обмена и радиочувствительности печеночных клеток [48].

В хронической фазе поражения ТУН морфологическая перестройка печени протекает по типу хронического токсического гепатита с прецирротическими и цирротическими изменениями (рисунки 3.2.11, 3.2.12). При всех вариантах процесса наблюдается резкий полиморфизм гепатоцитов, особенно их ядер, образуются многоядерные клетки, гепатоцеллюлярные симпласты и происходит пролиферация эпителия желчных ходов. Нередко наблюдается жировая дистрофия гепатоцитов (рисунок 3.2.13).

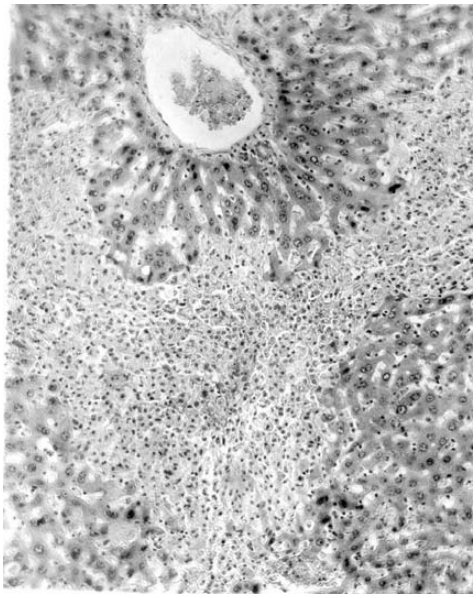


Рисунок 3.2.11 – Формирующийся постнекротический цирроз печени у крысы на 401 сут после внутривенного введения ^{252}Cf в количестве 148 кБк/кг. Гематоксилин-эозин х100 [287].

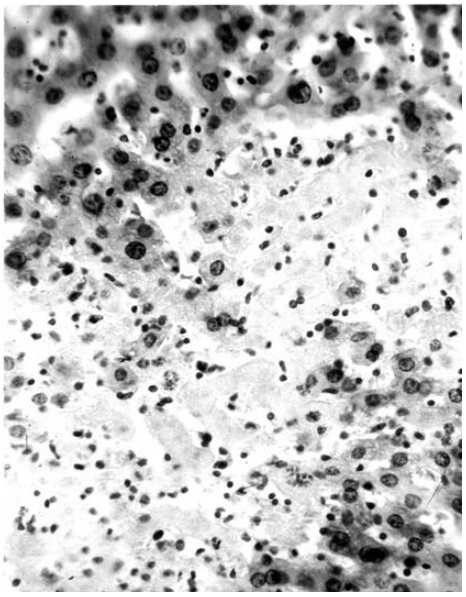


Рисунок 3.2.12 – Некроз паренхимы печени у крысы через 679 сут после интратрахеального введения ^{238}Pu в количестве 4 кБк/кг. Гематоксилин-эозин. х280 [286].

У крыс, в печени которых аккумулировались дозы около 2 Гр склеротические и цирротические изменения отсутствуют. Свидетельством происходивших ранее сдвигов и прежде всего диффузной гибели гепатоцитов является мозаичность структуры органа, в котором беспорядочно располагаются встроенные друг в друга комплексы мелких, средних и гигантских гепатоцитов. Лабильность состояния печени, кумулировавшей дозы 0,72 - 2,92 Гр, характеризуется обилием митозов, нередко патологических.

В хронической стадии поражения ^{252}Cf наступает интенсивная регенерация гепатоцитов. Она осуществляется преимущественно путем полиплоидии – одной из форм внутриклеточной регенерации, частота которой повышается с увеличением дозы. При дозах порядка 0,72-11,2 Гр печень восстанавливается также за счет митотической активности гепатоцитов. Многие митозы неполноценны из-за наличия большого количества хромосомных аберраций (мосты, фрагменты).

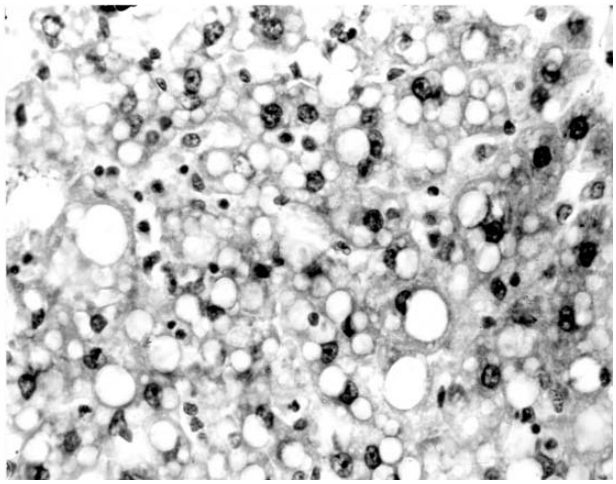


Рисунок 3. 2.13 – Жировая дистрофия печени крысы, получившей интратрахеально ^{238}Pu в количестве 1,1 кБк/кг. 508 сут. Гематоксилин-эозин х400 [286].

Некробиотические изменения печеночной паренхимы в хронической стадии поражения ^{252}Cf обусловлены нарушениями кровообращения в органе, особенно в микроциркуляторном звене, о чем свидетельствуют изменения топографии капиллярной сети, плазмоцитарные инфильтраты в области центральных вен. Формируются гиалиноз и склероз стенок печеночных артерий и собирательных вен с клеточной реакцией и без нее.

При введении хронически эффективных количеств ТУН у животных развивается нефросклероз сосудистого типа с преимущественным поражением капилляров клубочков и приносящих артериол. У собак-носителей ^{239}Pu в почечных лоханках были обнаружены камни и песок, что указывает на нарушение солевого обмена [48]. При инкорпорации ^{241}Am сосудистые изменения в почках собак наиболее резко выражены в юкстамедуллярной зоне. Наиболее значительные изменения обнаруживаются в сосудистых петлях клубочков, некоторые из них подвергаются фибриноидному некрозу. В эпителии канальцев видны дистрофические изменения, преимущественно белкового характера с выпадением в просвет зернистых и гиалиновых цилиндров.

Морфологические изменения почек у крыс, получивших ^{252}Cf, имеют сложный генезис и складываются из перестройки почечной паренхимы, развивающейся под прямым воздействием радионуклида и трансформации нефронов, обусловленной опосредованными влияниями [48].

Склеротические изменения формируются по типу компенсированного умеренно выраженного гломерулосклероза по системе клубочков, функционировавших в момент поступления радионуклида в орган с атрофией канальцев по ходу пораженных нефронов и атипичной регенерацией их эпителия. Запустевающие клубочки и нефроны чередуются с компенсаторно гипертрофированными клубочками, особенно многочисленными в

юкстамедуллярной зоне. Почечная патология, индуцированная ^{252}Cf, протекает как клубочково-канальцевая недостаточность с исходом в гломерулосклероз и нефросклероз [287].

В генезе гломерулосклероза определенную роль играют опосредованные эффекты, а именно избыточные количества альдостерона, о чем свидетельствует наличие очаговых гиперплазий и аденом клубочкового слоя надпочечников у части крыс. Определенный вклад в патологию почек, вызываемую ^{252}Cf, дают эффекты вторичного гиперпаратиреоза [48].

Реакция эндокринных органов в хронической стадии лучевого поражения характеризуется формированием диффузной и очаговой гиперплазии и доброкачественных новообразований на фоне атрофических и дисгормональных процессов.

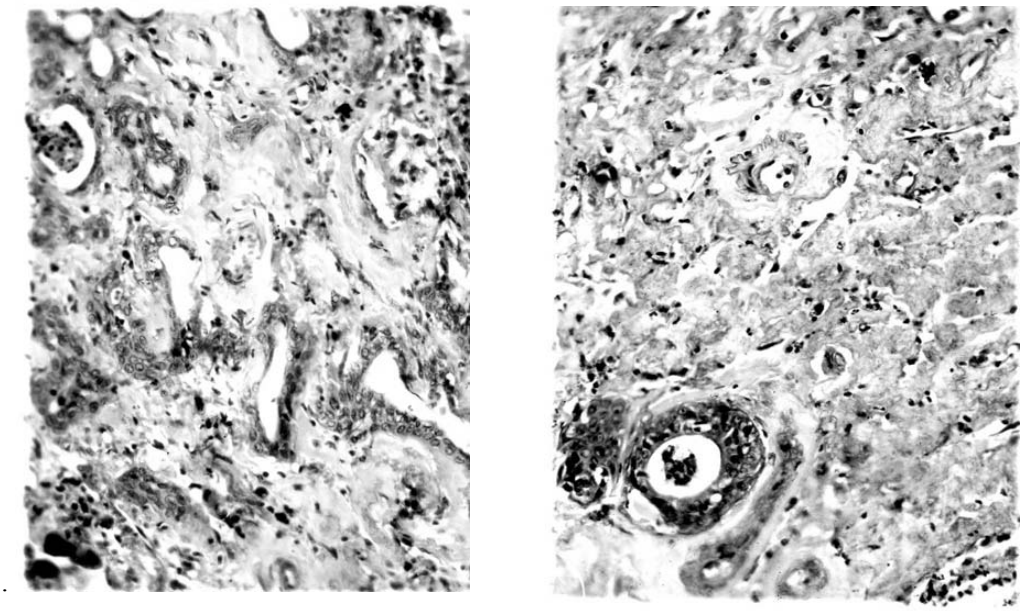
В случае поступления трансурановых радионуклидов через органы дыхания на первый план выступает поражение легких, При введении остротоксических количеств ТУН животные погибают от некротического бронхита и фибринозно-гнойной пневмонии. При введении подостротоксических количеств радионуклидов в легких отмечено раннее развитие сосудистых реакций в виде полнокровия капилляров и вен, расширения лимфатических сосудов, очагового периартериального отека. Деструктивно-воспалительные изменения распространялись по ацинусам с частым исходом в некротическую пневмонию. Ранние склеротические изменения формировались в результате очаговой пролиферации фибробластов с продукцией молодой тонковолокнистой соединительной ткани или гиалиноза перибронхиальных и периваскулярных коллагеновых волокон (рисунок 3.2.14).

Регенераторные процессы были представлены разнообразными формами: гипертрофия клеток альвеолярного и бронхиального эпителия, гиперплазия бронхиального эпителия, плоскоклеточная метаплазия с образованием мультицентрических структур из атипичных клеток иногда с ороговением [286].

Распространенность, степень выраженности и скорость развития склеротических изменений в легких зависят от количества инкорпорированного радионуклида, формы соединения.

При поступлении ТУН в организм через органы дыхания происходит изменение лимфатического аппарата легких. Первая реакция выражалась в частичном опустошении фолликулов перибронхиальной лимфоидной ткани. Затем в лимфатическом аппарате легких появлялись крупные реактивные светлые центры с активным распадом и пролиферацией лимфоидных элементов, избыточное количество ретикулярных клеток и бласных форм диффузной локализации. Дальнейшие изменения лимфоидной ткани легкого выражались в плазматизации лимфатических фолликулов и угнетении лимфопоэза [286].

В связи с растянутым во времени отложением радионуклидов в органах вторичного депонирования поражение печени, почек и других органов развивается медленнее, чем при внутривенном или внутрибрюшинном введении радионуклидов.



а б

Рисунок 3. 2.14 – Изменение легких крыс при интратрахеальном введении ^{252}Cf в количестве 592 кБк/кг. Склерозирование легочной паренхимы, метаплазия альвеолярного эпителия, гиперплазия бронхиального эпителия. Гематоксилин-эозин. х200.
а- 30 сут, б – 60 сут [287].

3.2.5 Опухолевые и неопухолевые формы отдаленных последствий

При поступлении трансурановых радионуклидов в количествах, вызывающих хроническое течение поражения, у экспериментальных животных возникают опухолевые и неопухолевые формы отдаленной патологии. Неопухолевые формы отдаленных последствий представлены тремя группами патологических процессов, которые могут быть охарактеризованы как апластические, гипопластические и гиперпластические состояния паренхиматозных структур различных органов, склеротические процессы и дисгормональные нарушения [287]. Среди тех и других удается выделить изменения, связанные с непосредственным действием инкорпорированных α-излучателей - патология органов основного депонирования (легкие. скелет, печень), и изменения, в генезе которых трудно установить связь с прямым действием радиационного фактора. Последние наблюдаются в органах с низким содержанием радионуклидов.

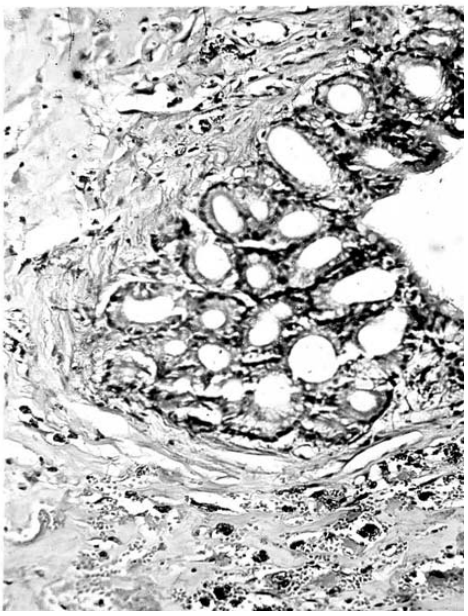
Склерозы формируются в печени, почках и легких при накоплении в органе доз от 1 - 2 Гр и выше. Гипопластические процессы развиваются в кроветворной, лимфоидной

тканях, половых и эндокринных органах крыс при введении ^{252}Cf в количествах 148 и более кБк/кг массы тела. Дисгормональные состояния встречаются при инкорпорации радионуклида в широком диапазоне концентраций, не имеют четкой дозовой зависимости и свидетельствуют о нарушениях регуляторных механизмов, являясь одним из путей опосредованного действия радиации [287].

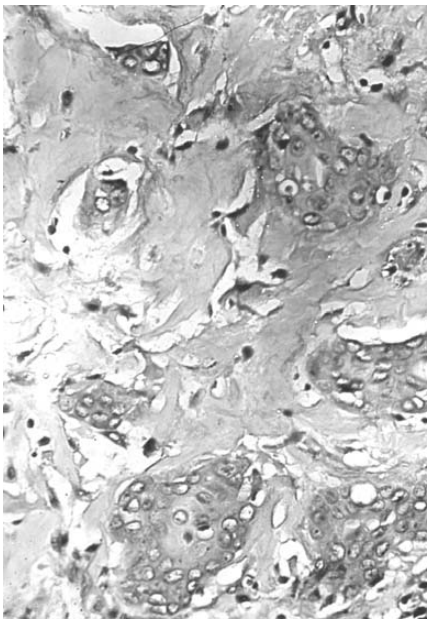
Наибольшее практическое значение имеют данные о характере, частоте и времени возникновения неопухолевых и опухолевых отдаленных эффектов поражения при естественных путях поступления радионуклидов и, в первую очередь, при поступлении через органы дыхания.

При ингаляционном поступлении трансурановых радионуклидов среди неопухолевых форм отдаленных последствий наиболее часты и постоянны склерозы и дисплазии. Гипопластические состояния возникают лишь при очень больших дозах легко резорбирующихся соединений. Однако даже в случае вдыхания этих соединений патология легких занимает ведущее место в общей картине поражения. Пневмосклероз, развивающийся при вдыхании ^{239}Pu и других трансурановых радионуклидов, характеризуется распространенным фиброзом межальвеолярных перегородок в сочетании с очагами плотной соединительной ткани, имеющей вид звездчатых рубцов, расположенных под плеврой или распространяющихся тяжами от корня легкого вдоль сосудов и бронхов. Склерозированные межальвеолярные перегородки бедны клеточными элементами как за счет альвеолярного эпителия, так и эндотелия капилляров; стенки капилляров утолщены, просвет их запустевает. В очагах склероза образуются псевдожелезистые комплексы и аденомоподобные структуры (рисунок 3.2.15). Эпителий деформированных бронхов и бронхиол подвергается плоскоклеточной метаплазии. Постоянно наблюдаются признаки обострения воспалительного процесса: очаговая гнойная пневмония, гнойный бронхит, бронхиолит.

Изучение динамики морфологических изменений и микрораспределения плутония в легких экспериментальных животных было проведено с использованием методов, позволяющих выявить структурные и метаболические изменения соединительной ткани, количественно оценить сдвиги в клеточном составе межальвеолярных перегородок и гетерогенность их облучения. Это дало возможность установить, что пневмосклероз, развивающийся при ингаляции трансурановых нуклидов, следует относить к собственно радиационной патологии, а не к пылевым болезням легких. Радиационный пневмосклероз является проявлением избыточной репаративной функции соединительной ткани, осуществляемой на фоне усиленной радиационной гибели и нарушенной регенерации основных клеточных элементов респираторного отдела легких.



а - 330 сут, х140



б - 615 сут, х400

Рисунок 3.2.15 – Пневмосклероз, гиперпластическое разрастание(а) . метаплазия бронхиального эпителия (б) у крыс, получивших интратрахеально ^{238}Pu в количестве 92,5 кБк/кг. Гематоксилин-эозин [286].

Наибольшей радиопоражаемостью обладает эндотелий легочных капилляров. Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров находятся в пределах пробега α-частиц, испускаемых радионуклидами, отложившимися в стенке альвеол или на ней. Этот факт необходимо подчеркнуть, поскольку прогрессирующая облитерация этих сосудов является основным патогенетическим механизмом, вызывающим пневмосклероз и сопутствующую недостаточность правых отделов сердца [157]. Избыточное фиброобразование происходит в результате усиленной пролиферации фибробластов, стимулом которой может быть нарастающая гипоксия.

В зависимости от выраженности и распространенности склеротических изменений в легких можно выделить три степени пневмосклероза. Частота и тяжесть склеротических изменений имеет четкую зависимость от суммарной поглощенной дозы в легких. Пневмосклероз первой степени возникает у 40-60% животных, имеющих одинаковую с контролем продолжительность жизни и поглощенную дозу в легких от 50 до 200 сГр. Пневмосклероз второй степени отмечается у 40-60% животных при сокращении продолжительности жизни на 15-20% и поглощенной дозе к моменту гибели от 500 до 1000 сГр. Наиболее тяжелый пневмосклероз третьей степени наблюдается у 70-80% животных, имеющих двукратное укорочение продолжительности жизни при поглощенной дозе в легких от 1500 сГр и выше [280].

Частота и тяжесть склероза зависят от ритма поступления радионуклида и характера его микрораспределения в легких. При одинаковой продолжительности жизни и равных суммарных поглощенных дозах при хронической ингаляции пневмосклероз развивается позже и даже в отдаленные сроки бывает менее выраженным, чем в случае однократного вдыхания. В случае резко выраженной неравномерности микрораспределения нуклидов в легких, наблюдаемой при их интратрахеальном введении, склеротические изменения имеют очаговый характер, при более диффузном микрораспределении (ингаляция растворимых соединений) пневмосклероз более распространен с преобладающим поражением межальвеолярных перегородок, более глубокими нарушениями газообмена и большим сокращением продолжительности жизни. В случае ингаляции быстро гидролизующихся соединений (нитрат плутония в полимерной форме) пневмосклероз развивается быстрее, чем при вдыхании легко растворимых соединений. При интратрахеальном введении склерозогенное действие ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np одинаково.

На фоне разнообразия форм отдаленных эффектов поражения ТУН бластомогенное действие радионуклидов является наиболее значимым. Образование опухолей после инкорпорации радионуклидов наблюдается в широком диапазоне доз, в том числе при дозах, не приводящих к сокращению продолжительности жизни животных, изменениям в клеточном составе периферической крови и склеротическим процессам в органах. При введении ТУН у крыс, переживших острый и подострый периоды лучевой болезни, в хронической стадии эксперимента развиваются опухоли различной локализации, в том числе опухоли костей, легких, кроветворной и лимфоидной ткани, печени, почек, молочных желез, эндокринных органов и мягких тканей.

Все трансурановые радионуклиды при введении их в организм через дыхательные пути обладают высокой бластомогенной эффективностью. Так, после ингаляции ^{239}Pu суммарная частота всех опухолей увеличивается в 1,5-2 раза по сравнению с контролем; еще более заметно (в 3-4 раза) возрастает частота злокачественных новообразований. Увеличение частоты формирования опухолей обусловлено, главным образом, учащением развития опухолей легких. Частота экстрапульмональных новообразований или не отличается от уровня контроля, или превышает его в 1,5-2 раза.

В случае поражения плутонием и другими трансурановыми нуклидами изменяется не только частота, но и спектр опухолей легких: преобладающими становятся опухоли эпителиального происхождения - раки (рисунки 3.2.16, 3.2.17) и аденомы.

Частота злокачественных опухолей легких у животных, пораженных ^{239}Pu, в 10-40 раз выше, чем в контроле. С увеличением суммарной поглощенной дозы частота опухолей растет (рисунок 3.2.18), а латентный период укорачивается. Максимальная частота злокачественных опухолей легких у крыс составляет 40-50% при суммарной поглощенной дозе 5-10 Гр. У кроликов, погибших после ингаляции плутонийпентакарбоната аммония или интратрахеального введения нитрата плутония, частота опухолей легких достигает 50-70% при дозах 5-35 Гр.

Рисунок 3.2.16 – Мелкоклеточный анапластический рак легкого крысы, получившей ^{252}Cf внутривенно в количестве 148 кБк/кг. 266 сут. Гематоксилин-эозин. х200.

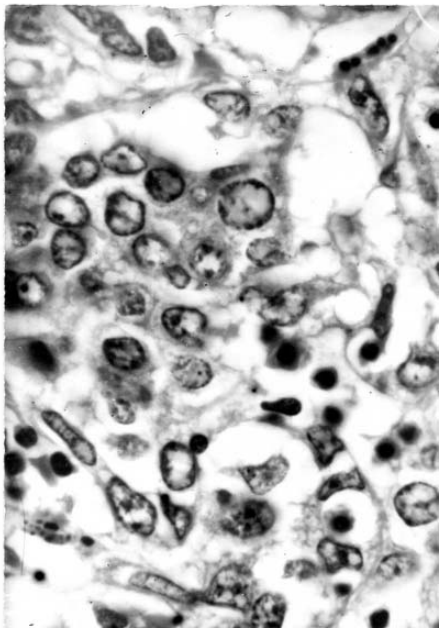


Рисунок 3.2.17 – Аденокарцинома легкого у крысы, получившей ^{238}Pu интратрахеально в количестве 92,5 кБк/кг, 371 сут. Гематоксилин-эозин. х900.

У собак, погибших после ингаляции нитрата плутония в полимерной форме, рак легкого (преимущественно аденокарцинома) диагностирован в 87,5% случаев при дозах 9,6-97 Гр [48]. В проведенных опытах не было найдено дозы, неэффективной в отношении индукции рака легкого, хотя минимальная эффективная доза, накопленная в легких за время полной продолжительности жизни крысы, составила всего 2,7 сГр. Не установлено достоверной зависимости частоты рака легкого от ритма поступления плутония: при равных поглощенных дозах опухоли возникали в одинаковом проценте случаев, как при однократной, так и при хронической ингаляции. Эти данные свидетельствуют о суммации бластомогенного эффекта в случае поражения ^{239}Pu. В то же время по данным [17] выявлено, что дозы 0,4-0,8 Гр у крыс-носительниц цитрата ^{239}Pu оказались неэффективными в отношении развития рака легкого по сравнению с контролем.

Увеличение частоты злокачественных опухолей легких при дозах, не сокращающих продолжительности жизни, показано в многочисленных экспериментах на разных видах животных с использованием различных соединений трансурановых нуклидов. Так, после ингаляции цитрата ^{239}Pu или плутонийпентакарбоната аммония в количествах, вызывающих облучение легких на уровне 40-50 сГр, рак легкого у крыс возникал в 10 раз

чаще, чем в контроле (4,9% против 0,4%). После интратрахеального введения ^{237}Np учащение рака легкого у крыс отмечено при дозах 5-30 сГр. При ингаляционном или интратрахеальном введении ^{241}Am более частое, чем в контроле, возникновение рака легкого у крыс отмечено при дозах 25-60 сГр, а у собак - при дозе 95 сГр.

На частоту отдаленных опухолевых и неопухолевых изменений в легких, возникновение которых имеет непосредственную связь с действием инкорпорированного α-излучателя, определенное влияние оказывают дополнительные патогенные факторы нерадиационной природы. Так, одновременное с плутонием вдыхание хлора или окислов азота (в количествах, близких к ПДК для человека) укорачивает среднюю продолжительность жизни крыс, увеличивает частоту и тяжесть пневмосклероза и повышает вероятность возникновения рака легкого (таблица 3.2.4.).

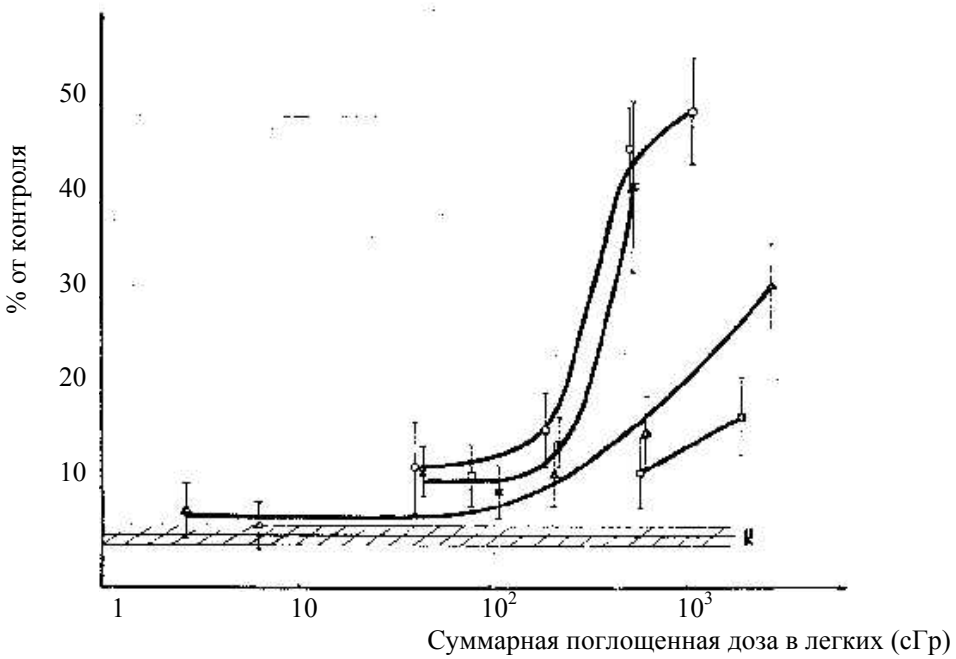


Рисунок 3.2.18 – Частота злокачественных опухолей легких у крыс после однократной ингаляции цитрата ^{239}Pu (x), плутонийпентакарбоната аммония (o), хронической ингаляции цитрата ^{239}Pu (□) и однократного интратрахеального введения нитрата ^{239}Pu (Δ). К - контроль

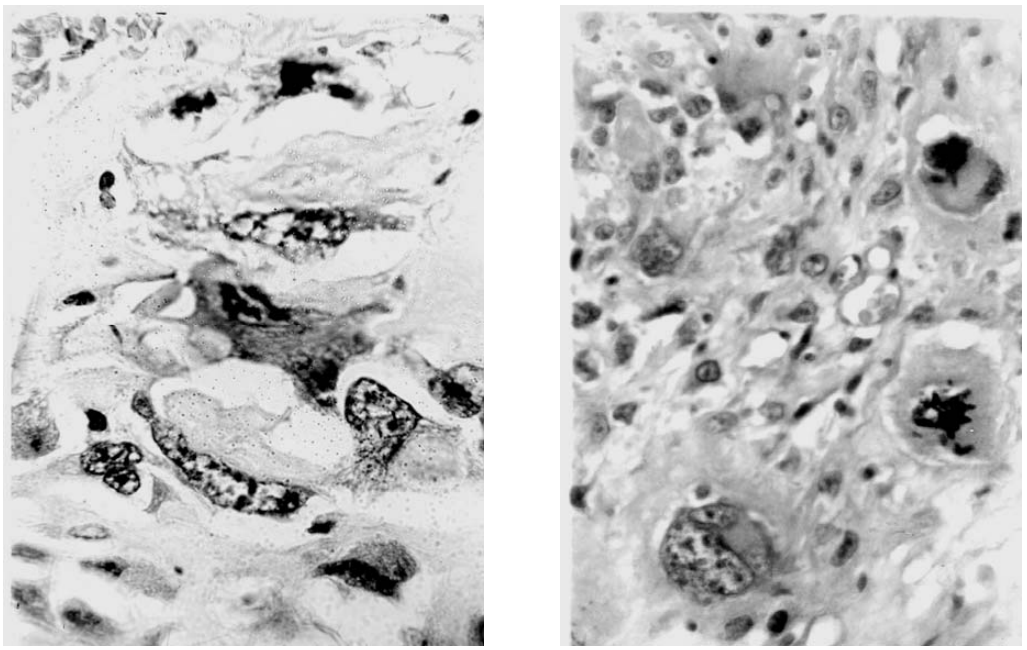
Наибольшего внимания, однако, заслуживают опухолевые изменения костной ткани. Остеосаркомы возникают при любых путях поступления трансурановых радионуклидов

(внутривенном, внутримышечном, внутрибрюшинном, пероральном, ингаляционном и подкожном) в широком диапазоне доз (рисунок 3.2.19).

Таблица 3.2.4 – Влияние химических веществ на отдаленные последствия ингаляции растворимых соединений ^{239}Pu (% к действию одного плутония)

Показатель	Вид воздействия ингаляция плутония	
	и хлора	и окислов азота
Средняя продолжительность жизни	83,2*	90,4*
Пневмосклероз II степени	117,0	138,5*
Пневмосклероз Ш степени	144,0*	63,8
Рак легкого	189,0*	183,5*
Сумма злокачественных опухолей всех локализаций	135,0*	110,5

* - достоверные различия по сравнению с действием одного плутония, p = 0,05.



^{238}Pu, 92,5 кБк/кг. 450 сут ^{252}Cf. 296кБк/кг. 331 сут

Рисунок 3.2.19 – Остеогенные саркомы у крыс. Окр. Гематоксилин-эозином. х400 Окр. Гематоксилин-эозином [286, 287].

После внутривенного или внутрибрюшинного введения крысам ^{237}Np, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm и ^{252}Cf в количестве 37-92,5 кБк/кг частота остеосарком составляет 19,2-57,5% при поглощенных дозах в скелете от 4 до 21 Гр. При ингаляции различных соединений ^{239}Pu остеосаркомы возникают у подопытных животных всех видов. Максимальная частота остеосарком у крыс (около 30%) и кроликов (около 40%) наблюдалась при дозах порядка 300-500 сГр. У собак, погибших после ингаляции нитрата плутония в полимерной форме, остеосаркомы обнаружены в 12,5% случаев при поглощенных дозах от 138 до 248 сГр, накопленных за 5-6 лет жизни.

При всех способах введения частота остеосарком зависит от дозы (рисунок 3.2.20). При парентеральном введении наибольшая частота остеосарком у крыс обнаруживается при аккумуляции в скелете доз порядка 700-750 сГр. При дальнейшем увеличении дозы частота остеосарком падает, что обусловлено сокращением продолжительности жизни и летальным действием массового α-облучения на костные клетки. С понижением дозы частота остеосарком уменьшается и значительно возрастает латентный период, необходимый для развития опухолей, который при низких дозах становится соизмерим со средней и максимальной продолжительностью жизни животных.

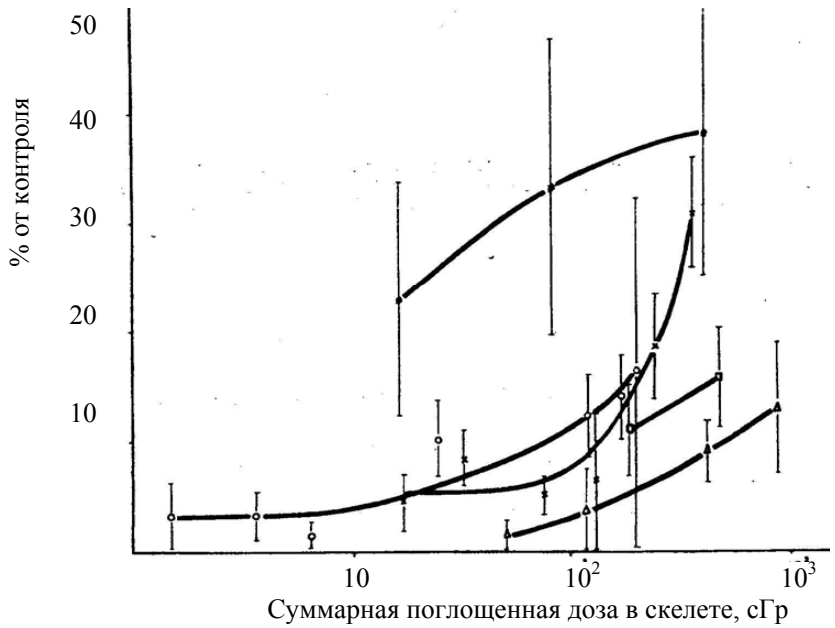


Рисунок 3.2.20 – Частота остеосарком у крыс после однократной (х) и хронической (□) ингаляции нитрата плутония, однократной ингаляции плутонийпентакарбоната аммония (о), однократного интратрахеального введения нитрата плутония (Δ) и у кроликов после однократной ингаляции плутонийпентакарбоната аммония (*) в зависимости от суммарной поглощенной дозы в скелете. В контроле остеосарком не было.

Минимально эффективные остеосаркомогенные дозы составляют единицы сГр. Так, при ингаляции плутонийпентакарбоната аммония обнаружено развитие двух случаев остеосарком у 192 взятых в опыт крыс, в скелете которых накапливались дозы излучения, равные 3,6 и 6,4 сГр. При ингаляции цитрата ^{239}Pu остеосаркомы обнаружены у 2 из 157 крыс, в скелете которых за время жизни поглощенная доза оказалась равной 16 сГр. Следует подчеркнуть, что продолжительность жизни крыс с остеосаркомами, в скелете которых аккумулируются дозы излучения, равные и меньше 100 сГр, не отличается от контрольных животных. При однократном внутрибрюшинном введении нитрата ^{241}Am остеосаркомы развились у 2% крыс при поглощенной дозе в скелете 36 сГр.

Средняя продолжительность жизни крыс с остеосаркомами оказалась равной 650 сут и не отличалась от продолжительности жизни контрольных животных (672 сут). Минимальная остеосаркомогенная доза для крыс при внутривенном введении ^{241}Am и ^{252}Cf равна 10 сГр [287]. При поражении нептунием минимальные остеосаркомогенные дозы оказались равными 4 - 5 сГр; при этом частота остеосарком составляла 2-6,5%, и опухоли диагностированы у крыс, продолжительность жизни которых была равна или превышала таковую в контроле. В то же время рядом авторов не обнаружено увеличения по сравнению с контролем количества остеосарком при поступлении растворимых соединений ТУН в количествах, создающих в скелете дозу 0,2 - 1,4 Гр [17].

Частота остеосарком практически не зависит от ритма поступления нуклида, то есть фракционирование дозы не снижает эффект. Однако темп накопления дозы может оказывать влияние на время возникновения опухолей. Если доза накапливается очень медленно, как это бывает в случае ингаляции трудно резорбируемых из легких соединений или при хроническом вдыхании малых доз плутония, то полной реализации бластомогенного эффекта в пределах продолжительности жизни вида может не произойти. Полная суммация остеосаркомогенного эффекта показана и в модельных опытах с внутрибрюшинным введением цитрата ^{239}Pu. Возможно и усиление опухолевого эффекта в случаях протрагированного поступления а-излучателя. Так, в экспериментах на крысах, которым вводили ^{237}Np, при одинаковой суммарной дозе в костной ткани в случае хронического поступления остеосаркомы возникали в 1,5-4 раза чаще, чем при однократном (рисунок 3.2.21).

Ингаляционное поступление растворимых соединений плутония более опасно в отношении индукции остеосарком, чем введение этих же соединений непосредственно в кровь. Для возникновения одинакового эффекта в случае ингаляции необходимы гораздо меньшие поглощенные дозы. Аналогичные данные получены и при поступлении радионуклидов через желудочно-кишечный тракт и кожу. Большая эффективность в этих случаях объясняется тем, что в случаях хронического поступления нуклидов и при наличии в организме их депо радионуклид длительное время поступает в костную ткань, облучая все новые клеточные элементы, препятствуя полноценной репарации. При однократном внутривенном введении костная ткань в процессе перестройки замуровывает часть

нуклида, клетки, ответственные за опухолеобразование, оказываются вне сферы действия α-частиц [48].

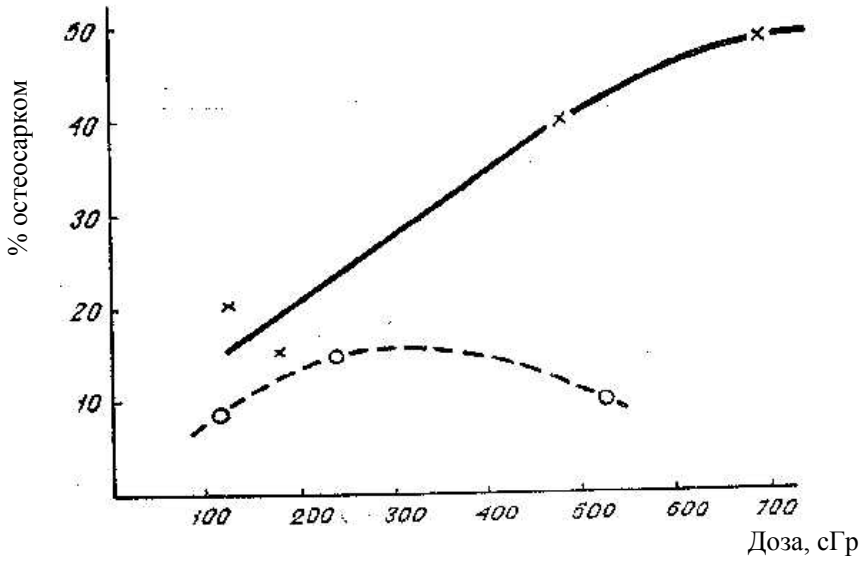


Рисунок 3.2.21 – Зависимость частоты возникновения остеосарком от поглощенной дозы после хронического (-x-) и однократного (- o -) введения ^{237}Np [283]

Появление остеосарком у крыс, пораженных ^{241}Am, при низких поглощенных дозах (5-23 сГр) свидетельствует о его высокой остеосаркомогенной эффективности и позволяет ставить исследуемый радионуклид в один ряд с такими элементами, как ^{239}Pu и ^{237}Np. Среди большого количества новых данных по бластомогенному действию трансурановых радионуклидов важное значение имеют сведения о том, что остеосаркомы могут развиваться при длительном поступлении трансурановых радионуклидов через желудочно-кишечный тракт.

Дозы, равные или близкие к принятым в настоящее время в качестве допустимых для человека (15 сГр на костную ткань, 37,5 сГр - на легкие за 50 лет профессиональной деятельности), вызывают у крыс увеличение частоты злокачественных опухолей костей и легких, хотя и не укорачивают естественную продолжительность жизни животных. [48].

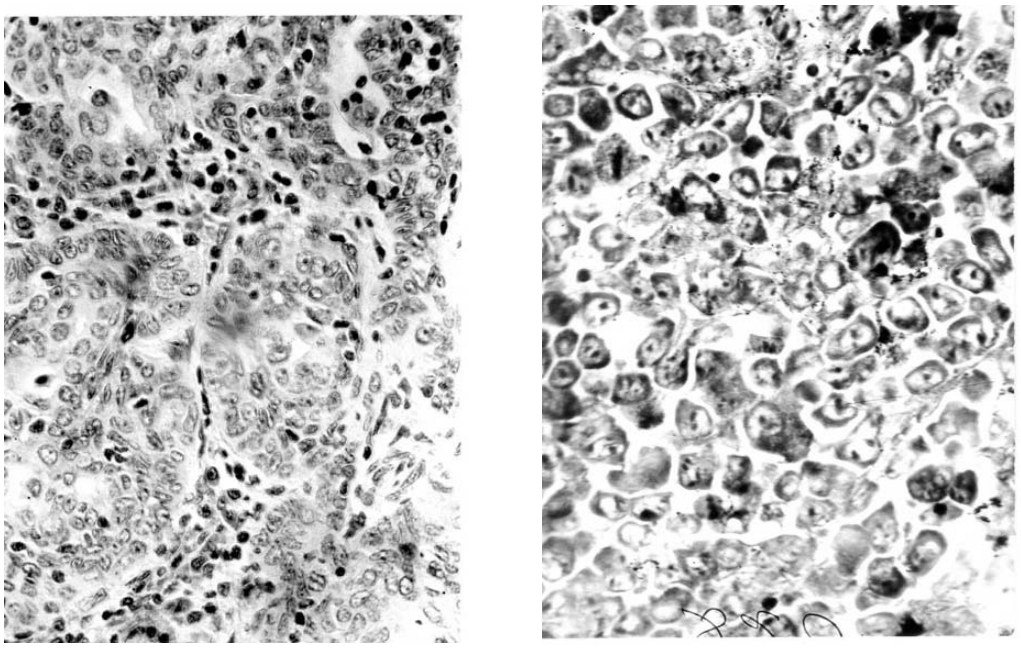
ТУН, поступившие в организм в количествах, не сокращающих среднюю продолжительность жизни, вызывают возникновение в отдаленные сроки опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Эти новообразования формируются при накоплении средних поглощенных доз для ^{238}Pu в легких 0,02-4,4Гр, в скелете 0,04-12 гр. Инкорпорация ^{237}Np вызвала достоверные увеличения выхода ретикулосарком легкого при дозах облучения 5 - 138 сГр. Опухоли лимфоидной ткани были представлены лимфомами,

тимомами, лимфосаркомами с локализацией в легких, тимусе, лимфатических узлах (рисунок 3.2.22). Наиболее часто опухолевым процессом поражались перибронхиальная лимфоидная ткань легкого, медиастенальные и паратрахеальные лимфатические узлы. При введении 92,5 кБк/кг ^{238}Pu отмечены случаи генерализованного лимфосаркоматоза с поражением лимфатических узлов, тимуса, селезенки, легкого [285].

Помимо патологии органов основного депонирования в отдаленные сроки после вдыхания растворимых соединений трансурановых радионуклидов у животных наблюдали патологические изменения неопухолевого и опухолевого характера в органах и тканях с низким отложением радионуклидов. Так, у крыс, кроликов и собак чаще или раньше, чем в контроле, развиваются кардиосклероз, нефросклероз, склеротические изменения сосудов, диспластические и гиперпластические изменения в эндокринных и половых железах. Поскольку у интактных животных такие изменения возникают лишь при достаточно большой продолжительности жизни, можно считать, что при поражении радионуклидами, как и при других видах радиационного воздействия, имеет место ускорение инволюционных процессов.

Доброкачественные и злокачественные опухоли мягких тканей могут возникать во всех органах с низким содержанием радионуклидов у животных, погибших в отдаленные сроки после их введения. Частота опухолей отдельных локализаций не всегда выше, чем в контроле. Вместе с тем суммарная частота злокачественных опухолей мягких тканей часто выше, чем у интактных животных и четко коррелирует с дозой введенного радионуклида.

От дозы зависит не только частота, но и время возникновения опухолей мягких тканей. Так, например, при инкорпорации ^{237}Np при поглощенных дозах в скелете более 100 сГр на фоне сокращения средней продолжительности жизни происходит учащение и более раннее, чем в контроле, развитие опухолей. При дозах 480-1020 сГр, когда средняя продолжительность жизни сокращается на 30-50%, опухоли мягких тканей развиваются в 4-5 раз чаще, чем в контроле к такому же сроку. В целом злокачественные опухоли в этом диапазоне доз “успевают” завершить свое развитие на 150-200 дней раньше, чем в контроле. Данные факты позволяют расценивать воздействие α-излучения как ускоряющее естественное старение организма. При поглощении в скелете 100-20 сГр животные с опухолями мягких тканей погибают в те же сроки, что и контрольные. С уменьшением радиационных доз в скелете от 20 до 2 сГр гибель “опухолевых” животных происходит в более поздние сроки, чем в контроле. Частота же опухолей, в том числе и злокачественных, при относительно малых дозах - 23-2 сГр в скелете - существенно выше, чем в контроле. Рисунок 3.2.23, на котором представлена 50%-я гибель животных с опухолями мягких тканей (использован пробитметод), демонстрирует факт более поздней, по сравнению с контролем, гибели животных с опухолями при действии малых доз.



а б

Рисунок 3.2.22 – Опухоли вилочковой железы у крыс, получивших ^{238}Pu интратрахеально в количестве 0,4 (а) и 92,5 (б) кБк/кг.
а – эпителиальная тимома. 450 сут. Гематоксилин-эозин. х400.
б –лимфосаркома. Азур II эозин. х400 [286].

Результаты экспериментальных исследований не подтверждают мнения об относительной радиорезистентности печени. Печень является высокорадиочувствительной тканью с аномально высокой частотой образования, как гиперпластических узлов, так и опухолей печени, вызываемых низкими уровнями доз, равных приблизительно 0,1 Гр.

Опухоли печени развиваются в результате прямого воздействия радиации на гепатоциты, эпителий протоков, эндотелий сосудов. Их появление связано с образованием мутантных клеток, стимулируемых к размножению и формированию клинически выявленного новообразования под влиянием пролиферативных стимулов, которые непрерывно испытывает печень носителей гепатотропных радионуклидов вследствие повышенной гибели гепатоцитов и интенсификации регенераторных процессов. Об этом свидетельствует увеличение содержания полиплоидных клеток и митозов в паренхиме органа [178].

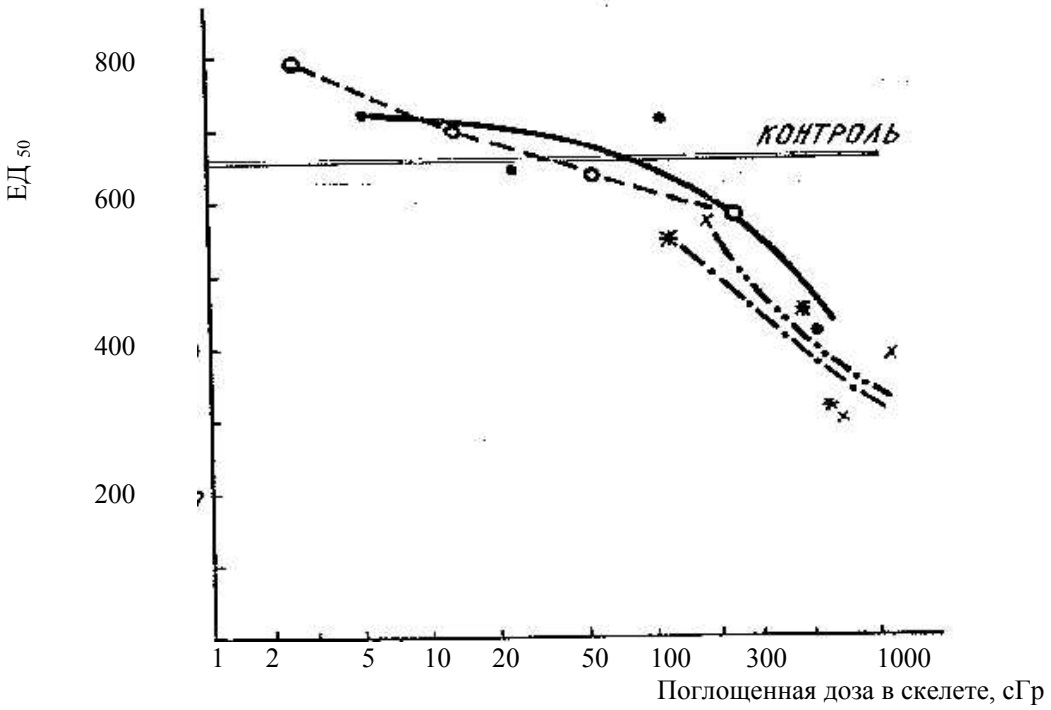


Рисунок 3.2.23 – Зависимость времени гибели 50% животных с опухолями мягких тканей ($ЕД_{50\%}$) от дозы в скелете после однократного или длительного внутрибрюшинного введения ^{237}Np [283]

х- -х - длительное введение нитрата нептуния

ж- -ж - длительное введение оксалата нептуния

о- - -о - однократное введение оксалата нептуния

о----о - однократное введение нитрата нептуния

При инкорпорации ТУН обнаружено увеличение частоты опухолей почек. При всех способах поступления ^{241}Am у крыс обнаружены опухоли почек чаще, чем у контрольных животных. Частота возникновения опухолей почек достигает 5%. Максимальная частота опухолей почек (гипернефроидные раки, тубулярные аденокарциномы, опухоли Вильмса) обнаружена при дозах 34-68 сГр . Вследствие неравномерного распределения трансурановых радионуклидов в почках, о чем свидетельствуют результаты ауторадиографических исследований, локальные дозы в отдельных участках почек могут быть значительно выше средних. По данным гистоауторадиографии почти весь америций содержится в корковом слое, где и возникали опухоли. Опухоли почек наблюдали не только у крыс, но и собак [284].

После внутривенного введения нитрата ^{237}Np доброкачественные (ангиомы, липомы или ангиолипомы) и злокачественные (ангиолипомиосаркомы) опухоли почек встречались

в 4% случаев при дозах 0,011-0,26 Гр, а при введении оксалата в 2% случаев при дозах равных 0,018-0,42Гр [283].

В хронической стадии поражения ^{252}Cf на фоне нефросклероза возникали злокачественные опухоли почек (рисунок 3.2.24, 3.2.25). Они развивались в единичных случаях при разных путях введения радионуклида в количестве 2,2-148 кБк/кг массы тела и диагностировались как светлоклеточный рак и саркома [287].

Инкорпорация ^{241}Am сопровождалась увеличением частоты образования лейкозов. После внутрибрюшинного и интратрахеального введения ^{241}Am у крыс увеличивается частота лейкозов. Учащение лейкозов наблюдается при поглощенных дозах в скелете от 3 до 22 Гр. Максимальная частота (7,9) обнаружена при дозе 17,2 Гр. Лейкомогенный эффект связан вероятнее всего с прямым действием ^{241}Am на кроветворную ткань [284].

При разных путях введения ТУН в поздние сроки у самок крыс развивались опухоли молочных желез. После внутривенного воздействия ^{252}Cf суммарная частота ОМЖ в диапазоне 0,22-296 кБк/кг превышала уровень контроля и коррелировала с количеством введенного радионуклида [287]. Латентный период возникновения ОМЖ у животных-носителей ТУН был короче ~ на 3-4 месяца, чем у интактных животных. Опухоли молочных желез, как правило были множественными и представлены различными вариантами фиброаденом, а в случае злокачественных опухолей– аденокарциномами и анапластическими и плоскоклеточными раками (рисунок 3.2.26) [286, 287].

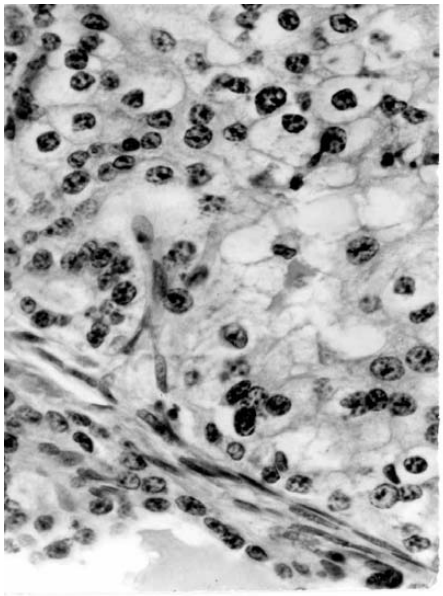


Рисунок 3.2.24 – Светлоклеточный рак почки у крысы, получившей ^{252}Cf внутривенно в количестве 37кБк/кг, 479 сут. Гематоксилин-эозин. х400 [287].

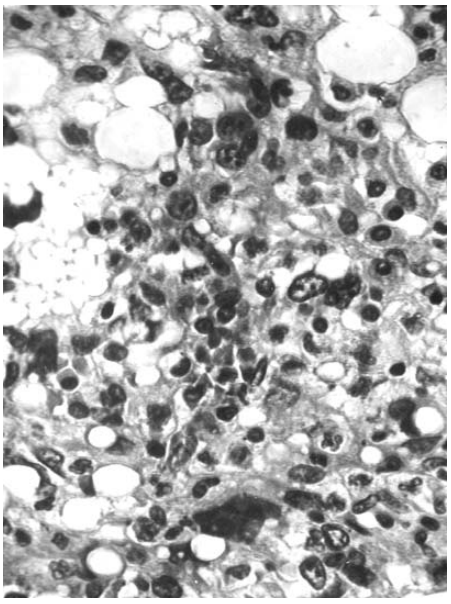
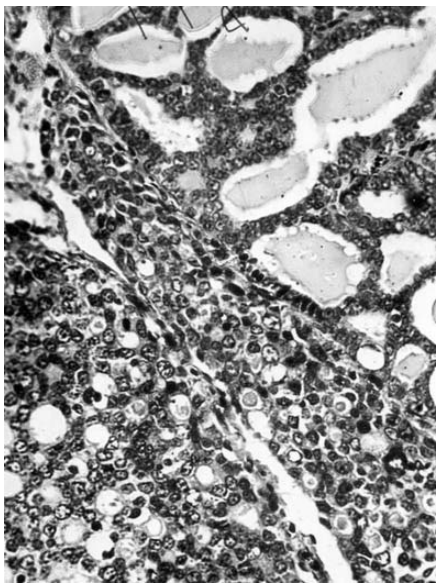
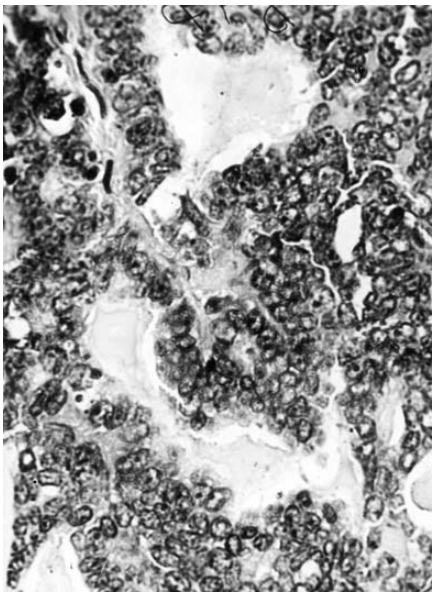


Рисунок 3.2.25 – Саркома почки у крысы, получившей ^{238}Pu интратрахеально в количестве 0,37 кБк/кг, 503 сут. Гематоксилин-эозин. х400 [287].



x200



x400

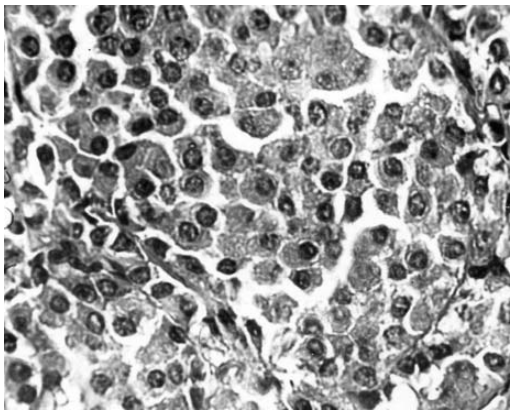
Рисунок 3.2.26 – Аденокарцинома молочной железы у крысы, получившей ^{238}Pu интратрахеально в количестве 1,11 кБк/кг, 796 сут. Гематоксилин-эозин [286, 287].

Известно, что щитовидная железа является одним из органов с высокой концентрацией ^{241}Am. В щитовидной железе собак, погибших через 118-194 сут после ингаляции, наблюдаются морфологические изменения, которые могут свидетельствовать о повышенной функции щитовидной железы. У собак, погибших в хронической фазе поражения (1044-3880 сут), в щитовидной железе отмечается склероз стромы и изменения эпителия фолликулов, которые свидетельствуют о понижении функции железы. У 4 собак диагностирован паренхиматозный и коллоидный зоб. Поглощенные дозы в щитовидной железе этих собак составляли 155, 396, 380, 1520 сГр. В 2 случаях обнаружены опухоли щитовидной железы (аденома и аденокарцинома). Поглощенные дозы в железе составляли 76 и 728 сГр соответственно [284].

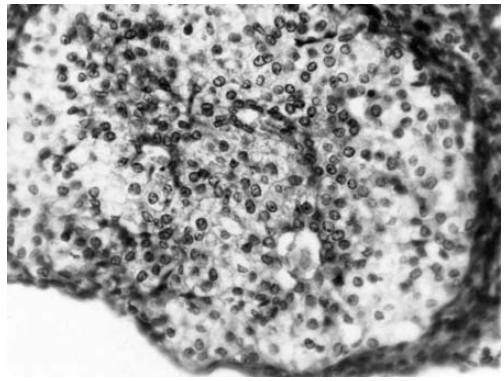
У крыс, получивших ^{252}Cf и ^{238}Pu в количествах, не сокращающих СПЖ, отмечено увеличение по сравнению с контролем количества опухолей эндокринных органов: гипофиза, щитовидной железы, надпочечников [48]. Среди опухолей гипофиза у интактных крыс преобладали хромофобные аденомы, а у животных-носителей ^{252}Cf и ^{238}Pu встречались злокачественные формы: аденокарциномы и анапластические раки [287]. Увеличенная частота опухолей молочных желез и гипофиза – органов, не депонирующих радионуклиды, свидетельствует о гормональных перестройках в организме крыс-носительниц ТУН и является следствием непрямого действия радиации.

Злокачественные новообразования щитовидных желез, надпочечников и мягких тканей встречались в единичных случаях, и их частота не зависела от дозы (рисунок 3.2.27).

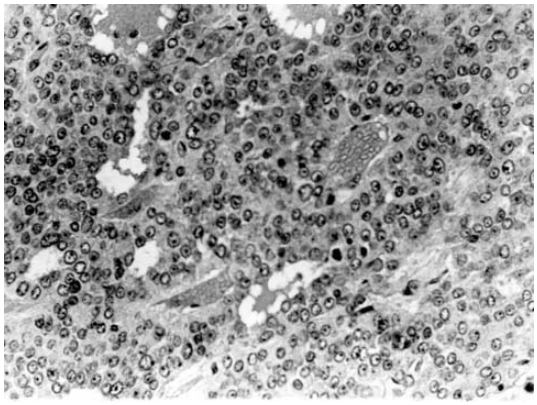
Кроме количественных показателей канцерогенного эффекта, с увеличением дозы излучения изменялась и качественная характеристика опухолей. Развивались формы, несвойственные интактным крысам или редко встречающиеся у них: лейкозы, остеосаркомы, опухоли легких, печени, почек, мягких тканей [287].



А – карцинома щитовидной железы у крысы, получившей ^{238}Pu интратрахеально в количестве 0,37 кБк/кг. 673 сут. х400



Б – Светлоклеточная аденома паращитовидной железы у крысы, получившей внутривенно ^{252}Cf в количестве 74 кБк/кг. 277 сут



В - Хромофобная аденома передней доли гипофиза у крысы, получившей внутривенно ^{252}Cf в количестве 74 кБк/кг. 517 сут х250

Рисунок 3.2.27 – Опухоли эндокринных органов у крыс, получивших ТУН. Гематоксилин-эозин [287].

3.3 Проблемы экстраполяции биологических эффектов ТУН с животных на человека.

Целью радиационной защиты является предупреждение вредных нестохастических (детерминированных пороговых) эффектов и ограничение развития стохастических (вероятностных: злокачественные новообразования, генетические изменения) до уровня приемлемого риска. Система защиты персонала и населения от трансурановых элементов сводится к ограничению поступления нуклидов в организм до уровней, при которых дозы внутреннего облучения не превышают установленных пределов.

Надежность норм радиационной безопасности зависит от обоснованности принятых дозовых лимитов и параметров метаболизма радионуклидов в организме. Действовавшие до 1976 г. в СССР нормы допустимого содержания трансурановых элементов были рекомендованы Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) еще в 1955 г. и рассчитаны для скелета методом сравнения с ^{226}Ra, единственным радионуклидом, биологическое действие которого на человека к тому времени было достаточно хорошо известно. Условность выбранного эталона связана с необходимостью экспериментального обоснования величин допустимого содержания трансурановых нуклидов в организме на основе данных о кинетике их обмена и биологического действия.

Исходными данными для нормирования доз облучения при обращении с трансурановыми нуклидами являются результаты анализа их метаболизма и биологических эффектов. [301 - 310].

В связи с ограниченными данными об обмене радионуклидов в организме человека для нормирования широко используются параметры, установленные в экспериментах на животных. К таким параметрам относятся величины резорбции радионуклидов из легких и желудочно-кишечного тракта в кровь, отложения в органах депонирования. Вместе с тем в течение длительного времени существовало парадоксальное положение, когда, с одной стороны, почти полностью отсутствовали данные о биологических периодах полувыведения ($T_б$) трансурановых элементов из легких, печени и скелета человека, а, с другой стороны, полученная информация о $T_б$ у экспериментальных животных не могла быть использована из-за выявленных существенных видовых различий этого показателя.

Лишь после того, как была установлена корреляция между $T_б$, с одной стороны, и продолжительностью жизни животных, массой тела, скоростью течения обменных процессов в костной ткани, потреблением кислорода или теплопродукцией, стала возможной количественная оценка $T_б$ у человека. Установлено, что $T_б$ трансурановых радионуклидов из скелета крыс и собак в наибольшей степени коррелирует с интенсивностью обменных процессов в костной ткани и продолжительностью жизни вида, из печени - с продолжительностью жизни, из легких - с потреблением кислорода и теплопродукцией. Следует отметить, что впервые такой подход для определения $T_б$ ^{239}Pu из скелета человека, который оказался равным 70 годам, был применен авторами в 1969 году,

т.е. до его использования МКРЗ [311,312]. В дальнейшем, используя этот подход, установлены или уточнены $T_б$ из скелета ^{237}Np (82-105 лет), ^{239}Pu (60-105 лет), ^{241}Am (43-120 лет), ^{244}Cm и ^{252}Cf (96-144 года). Таким образом, для всех трансурановых элементов $T_б$ оказался близким к 100 годам. Результаты проведенных экстраполяционных расчетов хорошо коррелируют с рекомендацией МКРЗ принять значение биологического периода полувыведения актинидов из скелета человека, равным 100 годам. Биологический период полувыведения нептуния, плутония и америция из печени человека по расчетам авторов составляет 20 (15-27) лет. Он оказался в 2 раза ниже величины, рекомендованной МКРЗ. Таким же путем было показано, что после ингаляции нитрата америция кинетика его выделения из легких описывается двумя полупериодами, один из которых равен 26, а второй - 1060 суткам. С первым $T_б$ из легких выводится 80%, а со вторым - 20% от поступившего в пульмональную область. Биологические периоды полувыведения других трансурановых элементов (нептуний, плутоний) из легких человека, рассчитанные на основании результатов, полученных в экспериментах на крысах, оказались равными 70 (21-96) и 700 (520-910) суткам. В зависимости от растворимости с указанными периодами выводится соответственно 40-60% и 10-20% нуклидов, поступивших в легкие.

Для решения вопросов нормирования необходимо было установить параметры обмена трансурановых радионуклидов в организме при различных путях поступления, изучить последствия воздействия их на организм при различных дозах и, с учетом различий в радиочувствительности и продолжительности жизни сравниваемых видов млекопитающих, дать рекомендации о допустимых уровнях содержания нуклидов в организме человека.

Изучение закономерностей биологического действия трансурановых радионуклидов позволило установить ряд важнейших научных фактов, имеющих первостепенное значение в проблеме радиационной защиты. Доказано, что при поражении хронически эффективными дозами у различных видов экспериментальных животных (крыса, кролик, собака) возникают однотипные формы отдаленных последствий. При всех путях поступления радионуклидов - это злокачественные опухоли костей, а при поступлении в органы дыхания - дополнительно пневмосклероз и злокачественные опухоли легких. Полученные данные определили наиболее вероятные формы радиационной патологии человека при контакте с трансурановыми радионуклидами [380].

Для целей нормирования важное значение имеет тот факт, что изученные радионуклиды в расчете на единицу дозы обладают практически одинаковой биологической эффективностью в отношении индукции указанных опухолевых и неопухолевых форм отдаленных последствий. Эти данные являются экспериментальным подтверждением правильности выбора единого значения коэффициента качества для α-излучающих трансурановых элементов. Авторы установили, что α-излучающие остеотропные радионуклиды обладают значительно большей канцерогенной активностью, чем однотипно распределяющиеся β-излучатели (^{90}Sr, ^{144}Ce и др.). Показано, что уровни оптимальных и минимальных бластомогенных доз α- и β-излучателей существенно

отличаются. На уровне оптимальных остеосаркомогенных доз ОБЭ α-излучения при однократном введении равна двум, а на уровне минимальных - 20; при длительном введении радионуклидов ОБЭ α-излучения может достигать 34-50 и в среднем составляет 40. Близкие значения ОБЭ α-излучения получены для индукции опухолей легких. Эти результаты исследований о высокой относительной биологической эффективности α-излучения были использованы Национальной комиссией по радиологической защите при подготовке норм радиационной безопасности, в которых коэффициент качества для α-излучения принят равным 20.

Впервые для трансурановых радионуклидов был установлен факт увеличения частоты пневмосклероза, злокачественных опухолей легких и скелета в расчете на единицу дозы с уменьшением суммарной дозы. Авторы полагают [283], что относительно большая биологическая эффективность малых доз, выявленная у трех видов животных, обусловлена тем, что при их воздействии относительно чаще, чем при облучении большими дозами, в клетках развиваются нелетальные повреждения, ответственные за бластомогенный эффект. Кроме того, при малых дозах продолжительность жизни животных больше, что не может не способствовать развитию опухолевых и неопухолевых форм отдаленных последствий.

Установленный факт крайне важен в практическом отношении, так как указывает на то, что при проведении сравнительных оценок радиочувствительности различных видов животных и человека необходимо использовать одинаковые или близкие дозовые характеристики.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что наиболее чувствительным и вместе с тем наиболее значимым показателем прямого повреждающего действия трансурановых радионуклидов являются злокачественные новообразования органов основного депонирования. Опухоли закономерно выявляются в легких и скелете в широком диапазоне доз, в том числе при дозах, которые не сокращают естественную продолжительность жизни. В таблице 3.3.1 обобщены результаты многочисленных экспериментальных исследований о частоте злокачественных опухолей легких (без учета лимфоретикулосарком) у крыс после поступления радионуклидов в органы дыхания.

На уровне оптимально бластомогенных доз (около 700 сГр), умеренно сокращающих естественную продолжительность жизни, частота злокачественных опухолей легких (23,3%) почти в 60 раз превосходит спонтанный уровень (0,4%). Особого внимания заслуживает тот факт, что злокачественные опухоли у крыс выявляются при дозах (21-80 сГр), близких к тем, которые приняты (37,5 сГр) (20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет) [29, 314, 315] в качестве допустимых для профессиональных работников, а их дополнительная частота (2,5%) в 6 раз превосходит таковую у контрольных животных.

К аналогичному выводу в отношении учащения выхода злокачественных опухолей скелета (1%) у крыс при дозах 5-20 сГр авторы приходят на основании данных об остеосаркомогенном действии трансурановых элементов, суммированных в таблице 3.3.2.

При анализе бластомогенных эффектов авторы использовали комплексную оценку действия α-излучения не только на частоту опухолей, но и сроки их возникновения. Экспериментальные данные показывают, что в большинстве случаев продолжительность жизни крыс с тем или иным типом опухоли зависит от количества введенного радионуклида.

Таблица 3.3.1 – Продолжительность жизни и частота возникновения злокачественных опухолей легких у крыс после поступления в органы дыхания ^{237}Np, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{252}Cf. [280, 283, 284, 287]

Доза в легких, Гр		Количество крыс		% опухолей		ПЖ, % от контроля
Интервал	средняя	Всего	с опухолями	всего	На 1 Гр	
0,21	-	918	15	1,6	-	98
0,21-0,8	0,44	1468	43	2,9	6,5	98
0,81-3,2	1,74	1344	14	5,5	3,1	96
3,21-12,8	7,13	2182	501	23,3	3,3	86
12,81-51,2	25,8	1043	194	18,6	0,7	56
контроль		532	2	0,4	-	100

Таблица 3.3.2 – Продолжительность жизни и частота возникновения остеогенных сарком у крыс при различных путях поступления ^{237}Np, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{252}Cf [178, 280, 283, 284, 287]

Доза в легких, Гр		Количество крыс		% опухолей		ПЖ,% от контроля
интервал	средняя	всего	с опухолями	всего	на 1 Гр	
0,05	-	1690	5	0,3	-	95
0,05-0,2	10	2001	21	1,0	10	100
0,21-0,8	49	2429	75	3,1	6,3	95
0,81-3,2	166	1849	174	9,4	5,7	84
3,21-12,8	597	3177	488	15,3	2,5	71
12,81-25,6	1900	418	89	21,3	1,1	53
Контроль		1520	0	0	-	100

Высокой радиочувствительностью к остеосаркомогенному действию трансурановых радионуклидов обладают кролики и собаки. В таблице 3.3.3 суммированы результаты опытов с внутривенным (нитрат ^{239}Pu, хлорид ^{241}Am) и ингаляционным (полимер ^{239}Pu, нитрат ^{241}Am) введением нуклидов собакам, а также ингаляционным (плутонийпентакарбонат аммония) и интратрахеальным (нитрат ^{239}Pu) введением кроликам.

В экспериментах установлены существенные видовые различия в радиочувствительности животных к остеосаркомогенному действию α-излучения. Так, при дозах 164-200 сГр выход остеосарком на сГр дозы у кроликов (0,173%) и собак (0,195%) в 3 раза выше, чем у крыс при дозе 166 сГр (0,057%). При близких дозах - (597-670 сГр) кролики в 3 раза, а при дозах 1368-1900 сГр собаки в 7 раз более чувствительны, чем крысы. Полученные данные о различной видовой чувствительности к α-излучению имели

важное практическое значение, поскольку показали, что прямой перенос количественных показателей канцерогенного эффекта с животных на человека неправомерен.

Таблица 3.3.3 – Продолжительность жизни и частота возникновения остеосарком у кроликов и собак [1)] при инкорпорации ^{239}Pu и ^{241}Am [283]

Доза в скелете, Гр	Количество животных		% опухолей		ПЖ, % от контроля
	всего	с опухолями	всего	на 1 Гр	
0,14	13	6	38,3	270	81
1,64	19	6	31,8	19,5	77[1]
2,0	38	13	34,2	17,3	63
3,8	31	26	83,8	22,1	58[1]
6,7	25	14	56,0	8,4	35
13,68	15	15	100,0	7,3	42[1]

1) - собаки, возраст к началу экспериментов 3 года, естественная продолжительность жизни - 12 лет.

Установленные факты закономерного учащения злокачественных опухолей у животных при дозах, принятых в качестве допустимых для человека, а также данные о неодинаковой видовой радиочувствительности, поставили вопрос о поисках путей переноса экспериментальных данных с животных на человека, а также оценке степени риска возникновения злокачественных новообразований у человека при облучении на уровне предельно допустимых доз. Ключевое значение для решения этих вопросов имели выводы о полной суммации повреждений при действии α-излучения и близкой радиочувствительности крысы и человека по критерию бластомогенных эффектов [380].

Количественный анализ результатов экспериментов по бластомогенному действию α-излучателей при однократном и длительном их введении крысам, сравнение остеосаркомогенного действия трансурановых нуклидов у различных видов животных, существенно отличающихся по продолжительности жизни показали, что повреждающее действие α-излучения практически полностью суммируется во времени и нередко выявляется сильнее при более продолжительном воздействии. Это является следствием отсутствия или крайней недостаточности восстановительных процессов в поврежденных структурах клеток, ответственных за бластомогенный рост. В этом проявляется существенное отличие повреждающего действия α-излучения по сравнению с β-излучением, создающим в тканях значительно меньшую плотность ионизации.

Установленный факт суммации повреждений независимо от мощности облучения при действии α-излучателей имеет принципиальное значение для проблемы нормирования трансурановых радионуклидов. Это означает, что для развития бластомогенного эффекта при воздействии α-излучения определяющим является интегральная доза, полученная органом или тканью за все время жизни животных или человека. Однако частота

возникновения опухолей у людей будет определяться особенностями их радиочувствительности к канцерогенному действию α-излучения.

На основании сопоставления результатов экспериментальных исследований и эпидемиологических данных о смертности от рака легких среди шахтеров урановых рудников, сведения о которых опубликованы НКДАР ООН в 1972 и 1978 г.г., установлено, что по чувствительности к действию α-излучения легочная ткань человека и крыс практически одинакова: при сопоставимых дозах выход злокачественных опухолей легких у человека на сГр дозы при дозах 53-370 сГр равен 0,035%, у крыс - 0,031% (81-320 сГр). К аналогичному заключению, как отмечается ниже, авторы приходят по вопросу о возможности переноса экспериментальных данных по остеосаркомогенному действию α-излучающих радионуклидов с крыс на человека [17, 49, 380].

Трансурановые радионуклиды избирательно депонируются на поверхностных структурах костной ткани, где находятся радиочувствительные костные клетки, повреждение которых в конечном итоге приводит к развитию опухолей костей. Имеются данные [48, 49] об остеосаркомогенном действии на костную ткань человека ^{224}Ra, короткоживущего ($T_{1/2}$=3,64 суток) α-излучателя, отдающего основную долю своей энергии, как и трансурановые радионуклиды, на поверхностных структурах костной ткани. Показано, что, несмотря на существенные различия в естественной продолжительности жизни, остеосаркомогенное действие трансурановых радионуклидов на крыс и ^{224}Ra на человека при одинаковых или близких средних дозах облучения отличается не очень существенно. Так, средняя частота остеосарком составила у крыс при инкорпорации трансурановых нуклидов - 0,039% на сГр (49-1900 сГр), у подростков при инкорпорации ^{224}Ra - 0,013% на сГр (47-3229 сГр), а у взрослых людей - 0,008% на сГр (139-650 сГр). В среднем частота развития остеосарком на единицу дозы облучения у подростков оказалась в 3, а у взрослых людей в 5 раз ниже, чем у крыс. Отмеченные различия в частоте остеосарком на единицу дозы облучения характеризуют не столько видовые особенности радиочувствительности костных клеток человека и крыс, сколько неодинаковую длительность наблюдения. Наблюдения за экспериментальными животными охватывают всю продолжительность жизни от момента введения радионуклида до гибели, в то время как наблюдения за людьми, получившими ^{224}Ra с лечебными целями, ограничиваются лишь 20 годами. Подтверждением этому являются данные об отсутствии различий в частоте остеосарком на сГр дозы (0,011-0,015%) при облучении скелета крыс (1900 сГр) и подростков (1345-3329 сГр) большими дозами, которые сокращают в 2 раза продолжительность жизни крыс и, тем самым, нивелируют различия в длительности наблюдения у сравниваемых видов. Учитывая это обстоятельство, а также то, что остеосаркомы при инкорпорации α-излучателей возникают в течение всей жизни, действительная величина развития остеосарком у людей при дозах, не сокращающих продолжительность жизни, будет в 2-3 раза выше, чем для ^{224}Ra и будет приближаться к таковой у крыс при инкорпорации трансурановых радионуклидов. В пользу этого говорят

также данные о том, что остеосаркомогенная эффективность α-излучения возрастает в 1,5-4 раза при хроническом поступлении радионуклидов. В эксперименте это показано в опытах с ^{237}Np и ^{239}Pu, а у людей - с ^{224}Ra. У людей частота остеосарком возрастала в 2 раза при более длительном воздействии по сравнению с кратковременным. Учитывая, что трансурановые радионуклиды в отличие от ^{224}Ra длительно задерживаются на поверхностных структурах костной ткани и облучают радиочувствительные костные клетки в течение более длительного промежутка времени, есть все основания полагать, что вероятность развития остеосарком у человека в случае инкорпорации трансурановых радионуклидов будет такой же, как у крыс, или весьма близкой к ней.

Таким образом, проведенные сопоставления по радиационному канцерогенезу у крыс и человека подтвердили гипотезу об одинаковой чувствительности легочной и костной ткани сравниваемых видов к действию α-излучения, в связи с чем стал возможным прямой перенос количественных данных о частоте злокачественных новообразований у крыс на человека на основе равных поглощенных доз.

Полученные в экспериментах на крысах данные были использованы для обоснования предельно допустимого содержания трансурановых радионуклидов в организме человека. В первые годы становления атомной промышленности, когда экспериментальных данных о радиационном канцерогенезе было крайне недостаточно, ученые в своих оценках исходили из предположения о пороговом действии ионизирующей радиации, а найденные значения ПДС рассматривались как безопасные. По мере накопления фактов, свидетельствующих о беспороговом действии радиации, трактовка установленных норм осуществлялась с позиций приемлемого риска. Однако, накопление и анализ данных в области действия малых доз плотноионизирующего излучения требуют своего продолжения (см. главу 5 данной монографии).

Ю.И. Москалевым уже в 1962 г. [308] была предложена эмпирическая формула для определения ПДС остеотропных и гепатоостеотропных радионуклидов в костной ткани человека: ПДС = 4,6 Д, где Д - оптимальное остеосаркомогенное количество радионуклида для крысы (в кБк/г). Предложенная формула выведена на основании сопоставления клинических и экспериментальных исследований по остеосаркомогенному действию ^{226}Ra на человека и крыс. Согласно этой формуле предельно допустимое содержание ^{239}Pu в скелете человека не должно превышать 0,85 кБк. Оно в 1,7 раза жестче величины (1,5 кБк), рекомендованной МКРЗ. В дальнейшем было установлено, что при инкорпорации ^{239}Pu злокачественные опухоли скелета у крыс развиваются при дозах, равных или даже меньших тех, которые были приняты до 1976 г. в качестве допустимых для человека (30 сГр за 50 лет). Кроме того, было показано, что возникновение остеосарком не зависит от мощности облучения скелета и определяется суммарной поглощенной дозой. В связи с новой информацией авторы рекомендовали уменьшить существовавшие нормы для растворимых соединений плутония в 4 раза. При оценке предельно допустимого содержания радионуклидов в организме было рекомендовано оценивать не только

величину индукции опухолей, но и сроки возникновения последних. Было показано, что при облучении скелета крыс в интегральной дозе, равной 10 сГр, остеосаркомы возникают у “долгожителей”, продолжительность жизни которых соизмерима с максимальной продолжительностью жизни контрольной популяции. О необходимости уменьшения предельно допустимого содержания трансурановых радионуклидов в организме человека свидетельствовали также наблюдения авторов о том, что ОБЭ α-излучателей в 2 раза выше, чем это принималось раньше.

Параметры обмена, коэффициенты всасывания трансурановых нуклидов широко использованы в Публикациях 19 и 30, 48 Международной комиссии по радиационной защите. В основе рекомендованных МКРЗ величин периодов полувыведения трансурановых нуклидов из скелета (50 лет) и печени (20 лет) человека наряду с другими данными лежат материалы исследований ученых ФМБЦ им.А.И. Бурназяна..

Результаты исследований по кинетике обмена и биологическому действию плутония и других трансурановых нуклидов позволили разработать научно обоснованные подходы к нормированию α-излучателей. Для обоснования норм радиационной безопасности при контакте с трансурановыми нуклидами были использованы следующие научные факты:

- наиболее чувствительным и значимым показателем прямого действия трансурановых нуклидов является возникновение злокачественных опухолей органов их основного депонирования;

- частота и сроки возникновения опухолей зависят от интегральной поглощенной дозы;

- относительная биологическая эффективность изученных радионуклидов по способности индуцировать опухоли одинакова и в 20-50 раз выше, чем для β-излучателей;

- повреждающее действие α-излучателей полностью суммируется во времени, вследствие чего для сравнительной оценки канцерогенных эффектов у экспериментальных животных и человека следует пользоваться эффектом интегральных доз, не внося поправочного коэффициента на восстановительные процессы;

- чувствительность легочной и костной ткани человека и крыс к действию α-излучения одинакова, что позволяет осуществить прямой перенос экспериментальных данных на человека.

Итоги многолетней исследовательской работы были учтены при создании НРБ-76, НРБ-76/87, НРБ-96, НРБ-99, НРБ-99/2009 в которых допустимые уровни содержания и поступления в организм человека всех α-излучателей были понижены. В настоящее время основные пределы доз для персонала составляют 20 мЗв в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год. Для населения 1 и 5 мЗв соответственно [29,62, 318, 319].

Исследования ученых способствовали созданию безопасных условий труда при работе с трансурановыми нуклидами, что имеет важное значение для дальнейшего развития атомной энергетики.

Глава 4. Продукты ядерного деления урана и плутония.

Характеристика изотопов

При ядерном делении урана и плутония образуется сложная смесь свыше 200 радионуклидов средней части Периодической таблицы Д. И. Менделеева. Основную часть составляют радионуклиды с массовыми числами 95 - 103 и 130 - 144 (от цинка до гадолиния) рисунок 2.6.1. Радионуклиды характеризуются разными сроками жизни и токсичностью. Выход каждого радионуклида в реакциях деления урана и плутония зависит от делящегося материала, энергии нейтронов, вызывающих деление и меняется от радиоизотопа к радиоизотопу от десятков тысячных до единиц процента. Активность продуктов ядерного деления (ПЯД) огромна. Так через минуту после взрыва она достигает $A_\beta \sim 4 \cdot 10^{18}$ Бк на тонну мощности взрыва, активность γ-излучения примерно в 2,5 раз ниже [325].

Основную часть активности молодых ПЯД составляют короткоживущие радионуклиды со сроками жизни от нескольких секунд до нескольких суток. Активность молодых ПЯД в процессе распада радионуклидов быстро снижается. В результате рас- пада радиоизотопы превращаются в стабильные элементы. В среднем каждый осколок деления претерпевает три последовательных распада прежде чем перейдёт в стабильное нерадиационное состояние. Уменьшение активности во времени происходит по закону Вэя-Вигнера $A \sim t_{-n}$. Значение показателя n для практических расчётов принимается равным 1,2.

Физический распад радионуклидов приводит к изменению радиоизотопного состава продуктов, средней энергии излучаемых ПЯД β-частиц и γ-квантов, процессов метаболизма при поступлении продуктов в организм человека, характера облучения и токсичности, клинических особенностей поражения и формирования отдалённой патологии. В таблице 4.1 приведено содержание наиболее биологически значимых радионуклидов.

Радиоактивное загрязнение внешней среды при ядерных взрывах в основном обусловлено ПЯД. Другим источником загрязнения являются радионуклиды наведённой активности, образующиеся в результате захвата нейтронов различными элементами, входящими в состав конструкции боеприпаса, грунта, воды и других элементов, окружающих место взрыва. Особенно большое значение наведённая активность имеет при взрыве термоядерных зарядов. Наибольшее внимание из радиоизотопов наведённой активности привлекают ^{24}Na, ^{42}K, ^{14}C, ^{3}H. Источником загрязнения является также не разделившаяся часть заряда урана и плутония.

Таблица 4.1 – Содержание некоторых радионуклидов в продуктах ядерного деления 235U в % к общей β-активности [50]

радио-нуклид	Период полу-распада	Содержание нуклидов в ПЯД								
		1 ч.	5 ч.	1 сут.	2 сут.	5 сут.	10 сут.	30 сут.	5 мес.	1 год
^{89}Sr	50,5 сут.	0,006	0,043	0.228	0,54	1,44	2.74	6.7	8.37	1.97
^{90}Sr	29,12 лет	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	0,001	0,003	0,008	0,02	0,053	0,34	1,5
^{95}Zr	64 сут.	0,008	0,054	0,288	0,69	1,85	3,55	9,21	16,5	7,62
^{95}Nb	35 сут.	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	0,006	0,03	0,18	0,67	3,75	26,9	15,86
^{99}Mo	66 ч.	0,153	1,08	4,79	8,97	11,94	6,9	0,15		
^{131}I	8,04 сут.	0,01	0,171	0,902	2,1	4,79	6,43	3,71		
^{132}I	2,3 ч.	0,029	0,545	3,11	6,05	8,88	6,07	0,26		
^{133}I	20,8 ч.	0,34	3,11	9	9,73	2,48	0,09			
^{134}I	52,6 мин.	6,3	6,25							
^{135}I	6,61 ч.	1,42	6,74	5,06	1,02					
^{132}Te	78,2 ч.	0,096	0,69	3,11	6,05	8,88	6,07	0,26		
^{137}Cs	30 лет	$4,1 \cdot 10^{-5}$	$2,9 \cdot 10^{-4}$	0,002	0,004	0,01	0,02	0,07	0,44	1,98
^{140}Ba	12,74 сут.	0,029	0,234	1,20	2,75	6,52	10,1	10,95	0,1	
^{140}La	40,27 ч.		0,019	0,416	1,62	6,29	11,35	12,6	0,12	
^{144}Ce	284,3 сут.	0,001	0,008	0,49	0,11	0,39	0,62	1,91	9,24	24,65

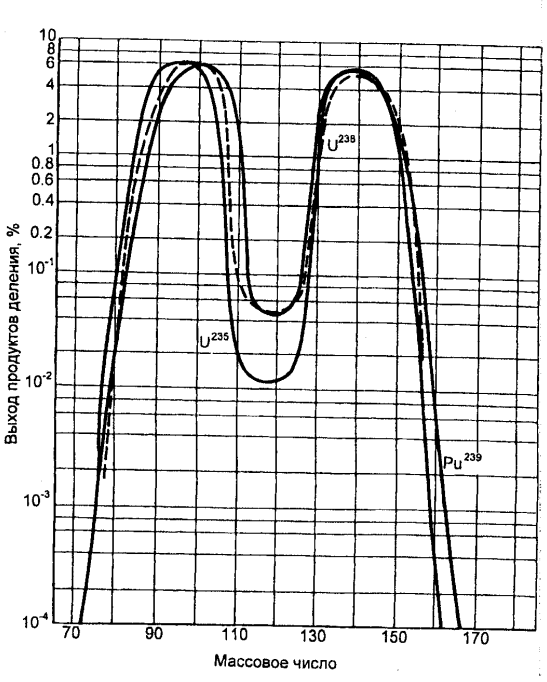


Рисунок 4.1 – Зависимость образования радионуклидов деления ^{235}U, ^{235}U, ^{239}Pu от массового числа элемента

Наземные, подземные (со вскрытием котловой полости) взрывы характеризуются интенсивным загрязнением в ближней зоне выпадения радионуклидов, особенно при взрыве комбинированных зарядов при реакциях: деление → синтез → деление (деление $^{233,\ 235}U$, ^{239}Pu → синтез лёгких ядер → деление ядер ^{238}U быстрыми нейтронами) (рисунок 4.1).

Носителями активности являются аэрозоли, образующиеся при конденсации радиоактивных и нерадиоактивных продуктов. Размеры частиц варьируют в широких пределах от тысячных долей микрона до нескольких миллиметров. Более крупные частицы образуются при наземных и подземных взрывах (со вскрытием котловой полости). Физико-химические характеристики аэрозолей зависят от вида взрыва (наземный, воздушный, подземный, подводный). Важным параметром, определяющим миграцию аэрозолей во внешней среде и их биологическую доступность для растений и животных, включая человека, является их растворимость, т.е. переход радионуклидов из частицы в раствор.

После образования облака движение аэрозолей определяется перемещением их вместе с воздушными потоками и осаждением на Землю под действием гравитации. Осаждение микронных частиц связано в основном с турбулентностью атмосферы и захватом их атмосферными осадками.

Радиоактивные выпадения делят на ранние и поздние. Ранние или местные выпадения характеризуются осаждением крупных частиц, начинаются сразу после взрыва и продолжаются в течение первых суток. При наземных, подземных (со вскрытием котловой полости), подводных взрывах от 30 до 70 % образовавшихся радионуклидов выпадает в ближней зоне. Полуглобальные (континентальные) и глобальные выпадения обусловлены мелкодисперсными аэрозолями микронного размера. Глобальные или стратосферные выпадения распределяются по всей поверхности земного шара. Они обусловлены долгоживущими радионуклидами (^{90}Sr, ^{137}Cs и др.).

Таким образом, ПЯД урана и плутония представляют собой сложную смесь радионуклидов, характеризующихся различными физико-химическими свойствами, токсичностью. Миграция ПЯД во внешней среде зависит от вида и условий взрыва, а также особенностей внешней среды. После прекращения испытаний ядерного оружия основным источником радиоактивного загрязнения внешней среды стали предприятия топливно-ядерного цикла. В режиме нормальной их эксплуатации выбросы радионуклидов незначительны. В аварийных ситуациях, особенно при крупных радиационных авариях, загрязнению могут подвергнуться обширные территории [1]

Пути поступления и особенности поведения в организме

Оценивая опасность ПЯД при их поступлении в организм, необходимо знать закономерности их метаболизма (всасывание, распределение радионуклидов в организме, выведение), определяющие формирование доз в органах и тканях. В продуктах содержатся радионуклиды, равномерно распределяющиеся в организме (^{3}H, K, Ru, Nb, Cs), остеотропные (Ca, Sr, Y, Zr, Ba), преимущественно накапливающиеся в органах с ретикулоэндотелиальной тканью (La, Ce, Pm, Pu), избирательно накапливающиеся в отдельных органах (I - в щитовидной железе, Fe - в эритроцитах, Zn - в поджелудочной железе, Mo - в радужной оболочке глаза).

При изучении процессов метаболизма животным вводили дозированные количества ПЯД с разной биологической доступностью. Животных в динамике забивали и проводили радиометрические и спектрометрические исследования органов и тканей. Радионуклиды, как и их стабильные элементы, характеризуются различной всасываемостью (таблица 4.2). Резорбция ПЯД зависит от вида взрыва (воздушный, наземный, подводный, подземный), типа заряда (атомный, термоядерный), конструкции боеприпаса, подстилающей поверхности грунта в районе взрыва, «возраста» ПЯД и многих других причин [325,326].

Всасываются лишь те радионуклиды, которые перешли с радиоактивных частиц в раствор. Допускается, что в кровь могут поступать нерастворимые мелкодисперсные аэрозоли. При поступлении животным (собакам) ПЯД «молодого» возраста с высокой биологической доступностью (продукты воздушных, подводных атомных взрывов) максимальное содержание радионуклидов в организме (через 8 - 12 ч) достигало 25 % введенного количества. Резорбция ПЯД наземных ядерных взрывов на силикатных

почвогрунтах незначительна (0,1 - 0,4 %); если подпочвенный слой имеет меловую основу - значительно выше (около 10 %). Резорбция ПЯД подземных взрывов со вскрытием котловой полости достигала 20 %. С увеличением «возраста» ПЯД всасывание может снизиться вследствие изменения радионуклидного состава. В «старых» ПЯД доминируют слабовсасывающиеся радионуклиды (^{144}Ce,^{95}Zn и др.). Поглощение продуктов термоядерных взрывов в 2 - 4 раза ниже, поскольку в их составе содержится ^{239}Np, всасываемость которого составляет лишь десятые доли процента. Радионуклиды появляются в крови в первые минуты после поступления в организм. Концентрация их после достижения максимума постепенно снижается в результате избирательного депонирования в органах и тканях, физического распада и выведения из организма.

Таблица 4.2 – Всасывание химических элементов из ЖКТ и легких (МКРЗ, Публ. 2) [327]

Химические элементы	Коэффициент всасывания, %	
	ЖКТ	легкие
H, Na, S, K, Br, Rb, I, Cs	75-100	75-100
Ca, Co, Sr, Te	10-30	25-50
Mn, Fe, Zn, Ru, As	1-10	25-50
Y, La, Ce, Pm, Pr, Th, Np, Pu, Am, Cm, Cf	0,1-0,001	20-25

Примечание. Всасывание широко варьирует в зависимости от дисперсности аэрозолей.

Всасывание радионуклидов у молодых животных больше. Наличие пищи в кишечнике замедляет всасывание. Избыточное содержание стабильных изотопов и их аналогов оказывает существенное влияние на обмен радионуклидов. Внешнее γ-облучение, как правило, замедляет всасывание радионуклидов. Накопление их в органах и тканях приходится на более поздние сроки. Снижение резорбции связано с повреждением кишечника и определяется тяжестью лучевого поражения, обусловленного внешним облучением.

Ингаляционный путь поступления ПЯД к человеку наиболее опасен. Радионуклиды могут поступать в организм в форме аэрозолей и газов в основном в период их выпадения из радиоактивного облака. Размер аэрозолей - важнейший физический параметр, влияющий на поведение радионуклидов в организме. Обычно аэрозоли полидисперсны. Показателем их задержки является аэродинамический медианный диаметр по активности (АМАД). Аэрозоли задерживаются в органах дыхания в результате касания, инерционного осаждения, седиментации, диффузии электростатического осаждения. Большое значение имеют инерционное осаждение, седиментация и диффузия. Основная часть полидисперсных аэрозолей задерживается в верхних дыхательных путях вследствие инерционных процессов и седиментации (гравитационного осаждения). В крупных дыхательных путях задерживаются частицы более 5 мкм, а в носоглотке могут оседать частицы даже размером 50 мкм и более.

В альвеолярной части легких задерживаются частицы размером 0,1 мкм в результате броуновского движения и диффузии (таблица 4.3). Растворимые ПЯД интенсивно всасываются в легких, в них резорбция радионуклидов выше, чем в кишечнике. Радионуклиды, которые практически не резорбируются в кишечнике, в легких всасываются в значительных количествах. Всосавшиеся радионуклиды включаются в обмен и в зависимости от химических свойств накапливаются в экстрапульмональных органах и выводятся с мочой и калом. Слаборастворимые ПЯД в значительных количествах перемещаются в кишечник в результате естественных процессов очищения органов дыхания (таблица 4.4). Часть слаборастворимых и нерастворимых ПЯД с большими сроками «жизни» остаются в легких в течение многих лет и даже в течение всей жизни, являясь источником хронического облучения.

Таблица 4.3 – Задержка в легких аэрозолей разной дисперсности [325, 230]

Аэродинамический диаметр, мкм	Коэффициент задержки, %	
	В верхних дыхательных путях	в альвеолярном отделе легких
50	100	0
10	90	0
7,5	70	0
6	65	1
5	58	3
3	38	7
2	22	10
1	3	12-33
0,5	0	15-20
0,2	0	18-20
0,1	0	20-25
0,05	0	35-65

Таблица 4.4 – Содержание радионуклидов, %, в органах дыхания крыс при поступлении ПЯД в «возрасте» 2 сут с высокой биологической доступностью [228, 325]

Орган	Время				
	10 мин	1 ч	4ч	1 сут	3 сут
носовая полость	34,5 ± 4,8	0,1	-	-	-
ротовая полость	27,7 ± 8,7	0,1	-	-	-
глотка	2,5 ± 2,1	-	-	-	-
гортань	6,3 ± *5,7*	6,2 ± 3,8	4,6 ± 2,5	6,3 4 ± 4,6	90 ± 2,4
трахея	1,4 ± 1,8	0,1	-	-	-
легкие	9,8 ± 7,0	0,1	-	-	-
ЖКТ	20,3 ± 7,0	80,7 ± 3,2	82,7 ± 6,5	66,7 ± 2,0	38,2 ± 8,6
тушка*	-	12,5 ± 5,7	12,7 ± 5,7	27,0 ± 1,1	38,8 ± 7,9

Тушка без ЖКТ и органов дыхания.

Медленное выведение их происходит с помощью локального растворения.

При загрязнении ПЯД кожных покровов резорбция ПЯД зависит от агрегатного состояния радионуклидов, их растворимости, склонности к гидролизу, комплексообразованию, кислотности и состояния кожи. Всасывание ПЯД через неповрежденную кожу в 200 - 300 раз меньше, чем в кишечнике. Исключением является всасывание изотопов йода и оксидов трития. Радиоактивные продукты в форме оплавленных частиц практически не всасываются. Поступление радионуклидов через неповрежденную кожу в больших количествах исключается. Основную опасность при загрязнении кожных покровов ПЯД представляет контактное γ- и β-облучение. Поступление радионуклидов через раневые и ожоговые поверхности может достигать больших значений. Всасывание увеличивается следующим образом: ожоги термические < ожоги химические < ссадины < раны рваные < раны резаные < раны колотые [1,50, 325].

Всосавшиеся ПЯД распределяются в организме крайне неравномерно. Характер распределения определяется физико-химическими характеристиками радионуклидов (условиями образования и «возрастом»). На характер распределения существенное влияние оказывают региональные особенности района испытания ядерного оружия, физиологические особенности организма, характер питания и многие другие факторы. Различия в содержании их в органах и тканях составляют 2 - 4 порядка. По концентрации радионуклидов органы можно расположить в ряд: щитовидная железа > печень > почки > селезенка > скелет > мышцы. У крыс, например, затравленных ПЯД воздушного атомного взрыва в «возрасте» 5 и 21 ч, в щитовидной железе содержалось 29 и 50 % общего количества активности в организме. В печени депонировалось до 15 %, в скелете - 8 и 17 %, в мышцах - 8 и 24 %. В органах радионуклиды накапливались неравномерно.

При спектрометрических исследованиях в щитовидной железе регистрировали радиоизотопы йода, в печени – ^{131}I, ^{132}I, ^{99}Mo, ^{140}Ba + ^{140}La; в почках - изотопы йода, ^{99}Mo, ^{132}Te, $^{89}8г$, ^{140}Ba + ^{140}La; в скелете – ^{89}Sr, ^{90}Sr, ^{140}Ba+ ^{140}La; в мышцах -^{131}I, ^{132}I, ^{89}Mo, ^{89}Sr, ^{90}Sr, ^{140}Ba + ^{140}La. Неравномерное накопление радионуклидов в органах и тканях обусловливает крайнюю неравномерность их облучения, что имеет большое значение в генезе клинического течения поражений, в процессах выздоровления и формирования отдаленной патологии [328].

Содержание радиоизотопов в органах и тканях при поступлении «молодых» ПЯД быстро снижается, главным образом за счет физического распада радионуклидов. Уже спустя несколько дней в организме содержались лишь единицы процентов от поступивших в организм ПЯД, через 1 мес - меньше 1 %, а через 4 мес - сотые доли процента. Так, у крыс, получавших ПЯД в «возрасте» 5 и 48 ч, активность в организме к 30-м суткам снизилась в 500 и 100 раз, а у получавших ПЯД в «возрасте» 30 сут - лишь на 12 %. У крыс, получавших ПЯД в «возрасте» 5 ч, вывелось 80,5 % активности с $T_{эфф}$ = 1,25 сут и 19,5 % с $T_{эфф}$ = 3 сут, а при введении ПЯД в «возрасте» 21 ч - 55 % с $T_{эфф}$ = 1,5 сут и 45% с $T_{эфф}$ = 3 сут. По скорости эффективного выведения радионуклидов органы можно расположить в ряд: щитовидная железа > печень > почки > селезенка > кожа > мышцы > скелет. На рисунке 4.2 показано содержание активности в организме крыс, которым вводили ПЯД разного «возраста», и определяли его через 1, 5, 10 и 30 сут после введения.

Основными органами выведения радионуклидов являются кишечник и почки. Доля выводимой активности через почки зависит от степени всасывания радионуклидов. Для ПЯД с высокой всасываемостью она составляет единицы процентов, а с низкой - значительно меньше. Скорость выведения зависит от функционального состояния организма. При пероральном поступлении слаборастворимые ПЯД выводились из кишечника практически в течение 2 сут, за исключением крипт, где, как показали гисторадиографические исследования, ПЯД задерживаются в течение недели и более. В легких, как было сказано, слаборастворимые и нерастворимые радионуклиды задерживаются на длительные сроки.

Облучение носит крайне неравномерный характер. Различия в поглощенных дозах в отдельных органах составляют 2 - 3 порядка. Следует отметить, что, как показали гисторадиографические исследования, депонированные в органах радионуклиды распределяются неравномерно. Следовательно, облучение самих органов носит неравномерный характер. Дозы в большинстве органов при поступлении животным «молодых» ПЯД формировались в ближайшие часы и дни. По поглощенным дозам органы можно расположить в ряд: щитовидная железа > органы дыхания и пищеварения > печень > почки > скелет > мышцы. Значительно медленнее протекают процессы формирования доз при поступлении в организм продуктов большего «возраста» (недельного, месячного), в которых повышается относительное содержание долгоживущих радионуклидов: Sr, Cs, Ce и др. Изменяется характер распределения поглощенных доз. Снижаются дозы облучения

щитовидной железы, повышаются дозы облучения костной и мышечной тканей [230, 329, 330].

Материалы исследований экстраполированы на организм человека. В таблице 4.5 приведены значения поглощенных доз в органах и тканях человека при поступлении 37 МБк ПЯД разного возраста, а в таблице 4.6 - эффективные дозы.

Таким образом, резорбция, распределение всосавшихся радионуклидов и выведение их из организма зависят от условий образования и «возраста» ПЯД, физиологического состояния организма. На метаболизм радионуклидов могут влиять и другие факторы [1, 50, 157, 325].

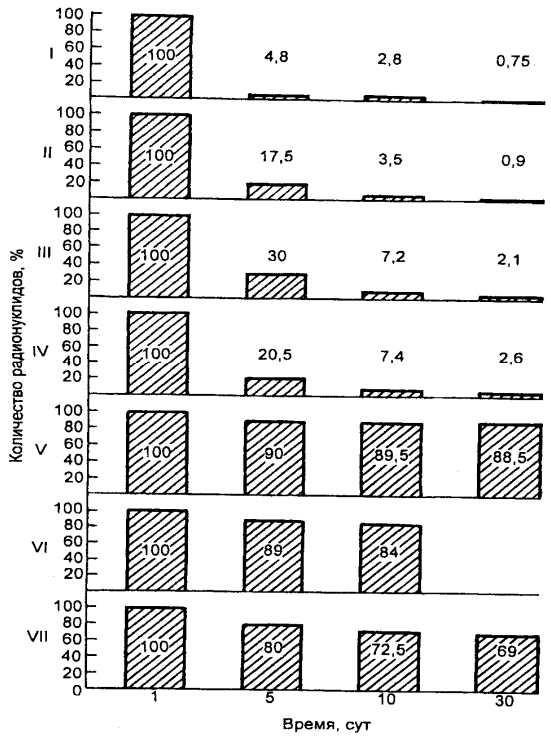


Рисунок 4.2 – Содержание радионуклидов у крыс, получавших продукты ядерного деления разного «возраста». I - 5 ч; II - 21 ч; III - 2 сут; IV - 3 сут; V - 1 мес; VI - 6 мес; VII - 1 год;

При поступлении ПЯД в организм облучение носит неравномерный характер, что связано с различной тропностью радионуклидов. В самих органах депонированные радионуклиды распределяются неравномерно. Поэтому облучение органов носит неравномерный характер. Дозы в большинстве органов формируются при поступлении «молодых» ПЯД в организм в ближайшие часы и дни. С увеличением «возраста» ПЯД время формирования доз увеличивается.

Таблица 4.5 – Поглощенная доза в органах и тканях человека при поступлении ПЯД разного возраста в количестве 37 МБк (сГр)

Возраст, сутки	Поступление	Поглощенная доза, сГр						
		толстый кишечник	щитовидная железа	печень	почки	красный костный мозг	костная поверхность	гонады
0,5	Однократно	26	30	0,2	0,4	$7 \cdot 10^{-2}/9 \cdot 10^{-3}$	$1{,}1\text{-}10^{-2}/1{,}4\text{-}10^{-2}$	0,1
1	»	38	45	0,4	0,8	$1{,}5\text{-}10^{-2}/1{,}9\text{-}10^{-2}$	$2{,}6\text{-}10^{-2}/3{,}1\text{-}10^{-2}$	0,5
5	»	48	98	1,0	2,5	$9{,}6\text{-}10^{-2}/1{,}2\text{-}10^{-1}$	$1{,}6 \cdot 10^{-2}/2 \cdot 10^{-4}$	0,4
10	»	54	95	0,9	2	$1{,}9\text{-}10^{-1}/2{,}4\text{-}10^{-1}$	$3{,}3\text{-}10^{-1}/4\text{-}10^{-1}$	0,6
90	»	57	60	0,5	0,6	0,5/2,3	1,4/3,8	0,2
180	»	57	0,1	$6\text{-}10^{-2}$	0,2	0,6/2,3	1,4/3,8	0,2
365	»	57	-	2	6,5	1,9/6,8	3,6/11	$8 \cdot 10^{-1}$
1-365	Хроническое, с начальной активностью	250	220	2	6,5	1,2/1,9	1,5/2,8	2,5

*Числитель - доза, накопленная за первый год; знаменатель - за 50 лет.

Таблица 4.6 – Эффективная доза, сГр, при поступлении в организм человека ПЯД разного возраста в количестве 37 МБк (1 мКи) [325]

Биологическая доступность	«Возраст» ПЯД, сут					
	1	7	10	30	180	360
Высокая	5,5	8,5	9,0	8,0	8,5	9,0
Низкая	5,0	7,0	7,5	7,0	7,0	7,0

Биологическое действие продуктов ядерного деления

Ионизирующие излучения (ИИ) наряду с ударной волной (УВ) и световым излучение (СИ) представляют собой основные поражающие факторы ядерного оружия. ИИ могут стать источником внешнего, внутреннего и комбинированного облучения человека.

Радиационные поражения при внешнем облучении. Источником внешнего облучения являются γ-, β-излучение и нейтроны, образующиеся в ядерных реакциях деления и синтеза, протекающих в момент взрыва ядерного боеприпаса и радиоактивного распада ПЯД.

Гамма-излучение может быть мгновенным, испускаемым в ходе протекания ядерных реакций взрыва, при взаимодействии нейтронов с конструкционными материалами боеприпаса и ближайшими к нему слоями воздуха, а также остаточным, образующимся при распаде осколков деления, или захватным, возникающим при ядерных реакциях захвата нейтронов атомами воздуха и грунта на значительном расстоянии от центра взрыва боеприпаса.

Нейтроны могут быть мгновенными, испускаемыми в ходе протекания ядерных реакций взрыва, и запаздывающими, образующимися в ходе процессов распада осколков деления в течение ближайших 2 - 3 секунд после взрыва.

Проникающая радиация является основным поражающим фактором при взрыве боеприпасов малой и сверхмалой мощности. Для взрывов среднего и крупного калибров радиус поражения ИИ меньше радиуса поражения УВ и СИ.

Биологическое действие радиации может проявиться в форме детерминированных и стохастических эффектов. К первым относятся острая (ОЛБ) и хроническая (ХЛБ) лучевая болезнь, лучевые поражения кожи, катаракты, нарушение фертильности, повреждения зародыша и плода, дистрофические и склеротические повреждения органов. Они возникают, когда доза облучения превышает некоторый порог, соответствующий гибели критического числа функциональных клеток. Величина порога зависит от радиочувствительности клеток органа. Для разных тканей он существенно различается. С увеличением дозы выше порога тяжесть болезни быстро повышается и вероятность поражения достигает 100 %. Уровни доз, при которых возникают детерминированные эффекты у человека, достаточно точно определены:

- облучение в дозе 0,25 Гр не приводит к заметным клиническим изменениям в организме;

• при дозе 0,5 Гр регистрируют незначительные изменения цитологических показателей крови и другие скоро проходящие изменения;

• облучение в дозе 0, 5 ÷ 0, 75 Гр вызывает более значительные изменения показателей крови, иммунитета, обмена и т.п. Такие изменения можно оценивать как лучевую реакцию на облучение;

• пороговой дозой, могущей вызвать ОЛБ лёгкой степени, считают 1 Гр;

• развитие ОЛБ I, II, III и IV степени можно ожидать при облучении в дозах

соответственно 1 ÷ 2; 2 ÷ 4; 4 ÷ 6 и 6 ÷ 10 Гр;

• при облучении в дозе 10÷20 Гр лучевое поражение проявляется в форме тяжёлого желудочно-кишечного синдрома, а в дозах 60 Гр и более в токсемической и церебральной форме болезни с летальным исходом в ближайшие часы-сутки [1, 73, 229, 230, 325,326, 328, 329, 331-334].

В таблице 4.7 приведены основные проявления ОЛБ костно-мозговой формы в период разгара болезни. Костномозговая форма ОЛБ, возникающая в результате кратковременного (мгновенного или в течение нескольких часов-суток) γ- или γ, *n* - облучения в дозах, превышающих 1 Гр, является ведущей в лучевой патологии. Краткая характеристика основных её проявлений приведена в таблице 4.7. Другие формы ОЛБ, особенно токсемическая и церебральная, в клинике встречаются редко и их генез изучен в основном в опытах на животных. В клинике токсемической формы чётко проявляется интоксикация организма продуктами распада тканей кишечника, гемодинамические расстройства, глубокие расстройства процессов обмена, нарушение функции почек и др. При церебральной форме наблюдаются выраженные цереброваскулярные нарушения с временной потерей сознания, преходящей недееспособностью с наступлением моторной возбудимости и прострации.

Стохастические эффекты (злокачественные новообразования и генетические нарушения, передаваемые потомству,) могут проявляться в отдалённые сроки при любой дозе, отличной от нуля. Беспороговую концепцию стохастических эффектов (вероятность возникновения эффектов пропорциональна величине поглощённой дозы, а тяжесть проявления от дозы не зависит) поддерживают МКРЗ, НКДАР при ООН и НКРЗ РФ, хотя прямых доказательств её справедливости нет. Не исключается, что и для стохастических эффектов существует порог. Суть проблемы заключается в установлении его величины [34].

Таблица 4.7 – Краткая характеристика основных проявлений в период разгара острой лучевой болезни человека при общем облучении

Доза облучения, Зв	Степень тяжести ОЛБ	Длительность латентного периода	Период разгара болезни	Изменения периферической крови в период разгара заболевания	Основные симптомы заболевания в период разгара	Последствия облучения
1 – 2	Лёгкая (I)	до 4–5 недель	на 5–7 недели	снижение числа лейкоцитов до $1,5 \div 3 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов до $40 \div 100 \cdot 10^9$/л, ускорение СОЭ до $10 \div 25$ мм/ч.	возможны астенические состояния	как правило, 100 % выздоровление
2 – 4	Средняя (II)	3–4 Недели	на 4–5 неделе	снижение числа лейкоцитов до $0,5 \div 1,5 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов до $20 \div 40 \cdot 10^9$/л, ускорение СОЭ до $25 \div 40$ мм/ч.	возможны инфекционные осложнения, кровоточивость, астенический синдром	выздоровление 100 % при лечении
4 – 6	Тяжёлая (III)	до 10–20 суток. Возможны прояв-ления орофарин-гиального синд-рома, поражение слизистых рта и зева, эритема кожи	2–4 недели	снижение числа гранулоцитов до $0,1 \div 0,5 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов до $10 \div 30 \cdot 10^9$/л, ускорение СОЭ до $40 \div 80$ мм/ч.	лихорадка тяжёлые инфекционные осложнения, геморрагии	выздоровление у 50 ÷ 80 % при условии специали-зированного лечения
Более 6 (6 -10)	Крайне тяжёлая (IV)	Выражен нечетко. Возможны сла-бость, утомляе-мость, признаки поражения сли-зистых рта, глотки	С 8–12 суток	тяжёлое поражение органов кроветворения, практическое исчезновение из крови нейтрофилов и тромбоцитов	кишечные нарушения	выздоровление возможно у 30 – 50% при условии раннего лечения в спецклинике

Кроме γ-излучения источником облучения являются нейтроны. В отличие от γ-излучения поток нейтронов является корпускулярным излучением, состоящим из нейтральных частиц. Ввиду отсутствия у них заряда нейтроны непосредственно взаимодействуют только с ядрами. Различают три основных вида взаимодействия: захват нейтрона ядром, упругое и неупругое рассеяние на ядре. Вероятность конкретного вида взаимодействия зависит от энергии нейтрона. Основное значение в биологическом действии нейтронов имеют нейтроны высоких энергий. Нейтроны, испускаемые при ядерных взрывах, характеризуются широким спектром энергии от сверхбыстрых (En > 20 МэВ) до тепловых (En < 0, 025 МэВ). В реакциях деления урана и плутония преобладают нейтроны с энергией En < 0, 5 ÷ 3, 0 МэВ, а в реакциях синтеза с энергии ей En > 10 МэВ. При взаимодействии нейтронов с атомами лёгких элементов возникает мощный поток ядер и протонов отдачи, которые и вызывают ионизацию и повреждение биомолекул. Образуются и радионуклиды наведённой активности, которые также становятся источниками облучения.

Тяжесть поражения определяется суммарной дозой от γ-излучения и нейтронов:

$$D\Sigma = D\gamma + D\text{n} .$$

Чем больше вклад нейтронов в суммарную дозу, тем тяжелее поражение. Особенно велик поток нейтронов при взрыве нейтронных боеприпасов, представляющих собой малогабаритные термоядерные заряды. Поражения нейтронами характеризуются более выраженной первичной реакцией, сокращением скрытого периода, деструкцией ЖКТ, геморрагическим синдромом, нарушением функции кроветворения, развитием инфекционных осложнений. Более высокая биологическая эффективность нейтронов учитывается показателем качества при расчёте эквивалентной дозы. Для острого поражения ОБЭ принимает значение 1, 5 ÷ 5.

Лучевая болезнь при неравномерном облучении. Облучение населения при ядерных взрывах и авариях обычно носило неравномерный характер с перепадом дозы вдоль продольной и поперечной осей тела. Неравномерность зависела от вида излучения, расстояния от источника и экранирующих особенностей окружающей среды.

При общем неравномерном облучении ОЛБ развивается при более высоких дозах облучения. При преимущественном облучении верхней части тела и головы развивается орофаренгиальный синдром с преимущественным поражением слизистых рта, носоглотки, зева, носовых ходов, языка, миндалин, слюнных желёз с соответствующей симптоматикой. Развиваются поражения глаз и симптомы нарушения ЦНС (при высоких дозах). Облучение области живота приводит к развитию модифицированной формы ОЛБ кишечной формы. Облучение кожных покровов при местном облучении, например, конечностей, протекает, в зависимости от дозы, по типу радиационных ожогов, сопровождающихся образованием эрозий, пузырей, трофических язв и некрозов. Заживление протекает при тяжёлых поражениях медленно с возможными рецидивами. Местные радиационные поражения

(МРП) кожи, таким образом, характеризуются большим разнообразием и могут быть у значительной части пострадавших. Развитие поражений лёгкой, средней, тяжёлой и крайне тяжёлой степени наблюдали при дозах облучения 8 ÷ 12, 12 ÷ 20, 20 ÷ 25, 25 и более грей.

Хроническая лучевая болезнь. ХЛБ особая форма лучевого поражения у профессиональных работников атомной промышленности в условиях хронического или фракционированного γ-облучения. В прибрежных населённых пунктах р. Теча, куда сбрасывали неочищенные радиоактивные отходы ПО "Маяк" в начальный период его производственной деятельности, также наблюдали случаи ХЛБ [335, 336]

Динамика формирования ХЛБ определяется мощностью дозы облучения, накопленной суммарной дозой, радиочувствительностью органов и тканей, соотношением процессов поражения и восстановления, зависящих от мощностей дозы и накопленной дозы. Накопленные дозы могут достигать 10 Гр при среднем значении 3 Гр, а латентный период в зависимости от годовой дозы может достигать 10 лет. Ведущим синдромом является костно-мозговой, проявляющийся снижением числа лейкоцитов, тромбоцитов, а при высоких дозах и эритроцитов. Одновременно нарушаются функции и других органов, преимущественно нервной системы. Характерным является астенический синдром, сосудистые и обменные нарушения. При снижении мощности дозы облучения или прекращении облучения наступает активация процессов репарации. Репарация лучевых поражений охватывает все уровни интеграции организма. Её скорость зависит от физиологической и репаративной регенерации, характерной для каждой ткани.

Скорость восстановления не является постоянной величиной. Темп восстановления зависит от поглощённой дозы. С увеличением дозы облучения темп репарации замедляется. Не все повреждения восстанавливаются. В организме сохраняются остаточные радиационные повреждения, величина которых оценивается примерно в 10%.

Токсичность продуктов ядерного деления. Продукты ядерного деления представляют собой сложную смесь радионуклидов с быстро меняющимся радиоизотопным составом, особенно, в начальный период после их образования. Радионуклиды характеризуются различной, весьма значительной токсичностью, зависящей от их радиационных характеристик (таблица 4.8). Особенно, высока токсичность α-излучающих нуклидов, связанная с большой плотностью ионизации.

В основе биологического действия радионуклидов, поступающих в организм и инкорпорированных в органах и тканях, лежат известные физические, физико-химические и биологические процессы: поглощение энергии сопровождается ионизацией и возбуждением атомов и молекул с последующим образованием высокоактивных радикалов и перекисей, вступающих в реакции с органическими молекулами клеток, которые трансформируются в их повреждение. Биологический эффект зависит от числа погибших и поврежденных клеток. Физические, физико-химические и химические процессы, время их проявления измеряются ничтожно малыми долями секунды, происходят по мере распада

радионуклидов в течение всего времени нахождения радионуклидов в организме, т. е. до их распада и выведения. Биологические нарушения в клетках и органах, характеризующиеся физиологическими и морфологическими изменениями, протекают не только в период нахождения их в организме, но и в последующие сроки, растягиваясь на многие годы и даже в течение всей жизни. Эта фаза наиболее вариабельна. Большая часть повреждений органов в процессе репарации восстанавливается, однако значительная часть повреждений не восстанавливается и может проявиться в форме отдаленной патологии.

Биологический эффект от инкорпорированных радионуклидов определяется распределением поглощенной дозы в организме, зависящей от тропности радионуклида, энергии излучения и эффективного периода их выведения ($T_{эфф}$ - время, в течение которого содержание радионуклидов в органах и тканях снижается в два раза в результате физического распада и биологического выведения) из тканей, органов и организма в целом. Радионуклиды с высокой энергией излучения и большим эффективным периодом выведения создают высокие дозы, которые формируются в течение всего времени нахождения радионуклидов в организме. Важное значение имеют радиочувствительность органов депонирования радионуклидов и интенсивность процессов репарации повреждений [1, 50, 229, 230, 325, 326, 328 – 332, 337].

В зависимости от поступивших в организм ПЯД радиационные повреждения могут проявляться в форме острой, подострой и хронической болезни. Для радионуклидов с коротким эффективным периодом выведения различие между дозами, вызывающими острые, подострые и хронические эффекты, невелико.

Для нуклидов с большим периодом (^{90}Sr, ^{144}Ce и др.) и особенно α-излучающих нуклидов ($^{239}Pи$, ^{241}Am, ^{237}Np, ^{244}Cm, ^{252}Cf) различие весьма значительно.

В организм человека могут поступать одновременно ПЯД, радионуклиды наведенной активности и неразделившаяся часть урана и плутония, главным образом, ингаляционно и перорально в различных отношениях в зависимости от радиационной обстановки. Биологический эффект будет определяться всей суммой поступивших в организм радионуклидов. Определяющее значение имеют ПЯД, поскольку их активность превосходит во много раз активность радионуклидов наведенной активности и активность неразделившейся части урана и плутония.

Материалы эпидемиологических наблюдений о токсичности ПЯД ограничены. Пострадавшие при испытаниях ядерного оружия и радиационных авариях, как правило, подвергались комбинированному радиационному воздействию: внешнему и внутреннему облучению. Оценить в этих условиях биологический эффект (токсичность) ПЯД, поступивших в организм, на фоне внешнего облучения крайне сложно.

Таблица 4.8 – Количество радионуклидов, вызывающих гибель 50 % крыс в течение 30 сут ($СД_{50/30}$)

Радионуклид	Количество, кБк/г	Радионуклид	Количество, кБк/г
^{3}H	37000	^{140}Ba	74
^{89}Sr	166	^{140}La	526
^{90}Sr	55	^{144}Ce	126
^{90}Y	259	^{147}Pm	259
^{91}Y	136	^{237}Np	0,01
^{95}Nb	311	^{239}Pu	2,2
^{106}Ru	136	^{241}Am	4,1
^{131}I	148	^{244}Cm	4,1
^{137}Cs	80	^{252}Cf	0,4

Токсичность ПЯД исследовали в опытах на мышах, крысах и собаках. Животным вводили дозированное количество продуктов разного «возраста» в широком диапазоне доз, вызывающих у животных радиационные поражения легкой, средней и тяжелой степени, лучевую реакцию, а также в количестве, не вызывающем в острый период регистрируемых клинических симптомов болезни [230, 328, 338]. «Молодые» ПЯД характеризуются сравнительно невысокой токсичностью (таблица 4.9 – 4.12). По материалам исследований определена $СД_{50/30}$ для продуктов воздушного атомного взрыва, которая равна для мышей 2200 ± 200 МБк/кг массы тела животных, минимально смертельная доза равна 3960 ± 45 МБк/кг. По материалам исследований А. П. Румянцева, $СД_{50/30}$ продуктов подводного взрыва находилась в пределах 1000 - 1250 МБк/кг [325].

Ингаляционное поступление ПЯД в организм наиболее опасно [157]. Контактному воздействию γ- и β-излучения подвергаются не только органы дыхания, но и ЖКТ (таблица 4.13). В процессе естественных процессов очищения органов дыхания от задержанных аэрозолей значительная часть ПЯД поступает в кишечник. Резорбция радионуклидов в легких выше, чем из кишечника, поэтому более интенсивной лучевой нагрузке подвергаются органы депонирования всосавшихся радионуклидов. Биологическая эффективность ПЯД при ингаляционном поступлении в организм в 2 - 3 раза выше по сравнению с пероральным (таблица 4.14).

С увеличением «возраста» продуктов их токсичность повышается, изменяется характер распределения поглощенных доз и облучение становится более длительным, возрастают лучевые нагрузки, поскольку основную часть активности таких продуктов составляют долгоживущие биологически значимые радионуклиды.

В физиологическом ряду: мышь, крыса, собака - радиочувствительность к ПЯД возрастает (таблица 4.12). У мелких животных более высокий обмен, поэтому

радионуклиды быстрее выводятся из организма. На единицу поступившей активности формируются меньшие дозы.

Таблица 4.9 – Токсичность продуктов воздушного атомного взрыва в «возрасте» 2 сут для мышей

Количество ПЯД, ГБк/кг	Степень поражения	СПЖ*, сут
мыши		
3,1 1,6 0,7 0,037 контроль	тяжелая » тяжелая и средняя лучевая реакция	12,7 92 198 396 406
крысы		
0,81 0,52 контроль	преимущественно средняя преимущественно легкая	242 307 49

*СПЖ - средняя продолжительность жизни.

Таблица 4.10 – Токсичность продуктов наземного атомного взрыва в «возрасте» 2 суток для крыс.

Количество ПЯД, ГБк/кг	Степень поражения	СПЖ, сутки	
		самцы	самки
0,37	легкая степень	293 ± 17	378 ± 39
0,075	лучевая реакция	365 ± 26	400 ±4
0,037	то же	380 ± 18	385 ± 34
0,007	симптомы поражения не зарегистрированы	380 ± 29	380 ± 29
Контроль		383 ± 24	426 ± 30

Таблица 4.11 – Сравнительная токсичность продуктов воздушного и наземного взрывов в «возрасте» 1,5 - 3 сут для собак

Степень поражения	Количество ПЯД, ГБк/кг	
	Воздушный взрыв	Наземный взрыв
Легкая	0,02—0,11	0,22
Средняя	0,11-0,22	0,22-0,33
Тяжелая	>0,22	>0,74

Таблица 4.12 – Тяжесть поражения у животных, получавших продукты в возрасте 2 сут с высокой биологической доступностью

Степень поражения	Количество ПЯД, ГБк/кг		
	Мыши	Крысы	Собаки
Симптомы поражения не зарегистрированы	0,004	0,008	0,001
Лучевая реакция	0,15	0,15	0,01
Преимущественно легкая	0,37	0,3	0,1
Средняя	0,74	0,74	0,11-0,22
Тяжелая	1,5	1,5	0,22—0,3

Примечание. Токсичность ПЯД с низкой биологической доступностью примерно в 2 раза ниже.

Таблица 4.13 – Дозы облучения органов и тканей у крыс, подвергшихся ингаляционной затравке ПЯД с высокой биологической доступностью в количестве 37 МБк

Возраст ПЯД, сут	Поглощенная доза, сГр									
	Легкие	Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник	Кровь	Щитовидная железа	Кость	Печень	Почки	Мышцы
1	13				5	264	27	10	10	2
2	12	16	32	114	3	1865	32	34	14	1

Таблица 4.14 – Токсичность ПЯД с высокой биологической доступностью в возрасте 2 сут при ингаляционном поступлении собакам

Степень поражения	Количество ПЯД, ГБк/кг
Симптомы поражения не зарегистрированы	0,04-0,08
Легкая	0,18-0,36
Средняя	0,36-0,74
Тяжелая	>0,74
Крайне тяжелая	> 1,5

У мелких животных размеры отдельных органов часто меньше пробега β-частиц с высокой энергией, что ведет к неполному поглощению энергии. На радиочувствительность влияют размеры кишечника и скорость продвижения пищи в нем. Кишечник в острый период является критическим органом, и его повреждение в значительной мере отягощает тяжесть поражения. Важное значение имеют скорость восстановительных процессов, роль интегрирующих систем (нервной, гормональной, иммунной) и продолжительность жизни. Отметим, грызуны более устойчивы и к внешнему γ-облучению. Так, $СД_{50/30}$ для мышей, крыс и собак равны соответственно 9, 7 и 4 Гр.

По материалам экспериментальных исследований оценена токсичность ПЯД для человека (таблица 4.15). При экстраполяции в основном использованы результаты исследований на собаках. При этом учитывались анатомо-физиологические различия организма человека и животных, особенности (интенсивность) метаболизма поступивших в организм продуктов, формируемые дозы, течение восстановительных процессов и радиочувствительность. Известно, что радиочувствительность собаки и человека при внешнем γ-облучении равна.

Таким образом, токсичность радионуклидов ПЯД различна и зависит от их радиационных характеристик. Токсичность «молодых» продуктов сравнительно невелика. С увеличением «возраста» токсичность повышается. Большей токсичностью характеризуются ПЯД с высокой биологической доступностью, что связано с формированием высоких доз инкорпорированными в органах и тканях радионуклидами.

Бластомогенные эффекты занимают одно из ведущих мест в отдаленной лучевой патологии. Они наряду с генетическими эффектами лежат в основе оценки опасности «малых» доз ионизирующих излучений. Опухоли индуцируются всеми видами ионизирующего излучения и могут возникать практически во всех органах и тканях, хотя ткани и различаются чувствительностью к радиационному бластогенезу. Активно делящиеся ткани более чувствительны к развитию опухолей, чем ткани с низкой пролиферативной активностью.

Таблица 4.15 – Токсичность ПЯД в зависимости от их «возраста» для взрослого человека

Степень поражения	Количество ПЯД, 10^{10} Бк				
	Возраст ПЯД				
	1 ч	5 ч	1 сут	10 сут	30 сут
Тяжелая	1,9-3,7	0,74-1,5	0,37-0,74	0,18-0,37	0,09-0,18
Средняя	1,1-1,8	0,44-0,72	0,22-0,36	0,11-0,17	0,05-0,08
Легкая	0,3-1,0	0,11-0,43	0,05-0,21	0,03-0,1	0,015-0,04
Лучевая реакция			десятки МБк		

Радионуклиды, поступающие в организм, характеризуются высокой бластомогенной эффективностью. Частота и тип индуцируемых опухолей, время их появления зависят от количества поступивших в организм радионуклидов, их физико-химических характеристик, темпа и величины формируемых доз в органах и тканях, физиологического состояния организма, сочетанного действия других нерадиационных факторов. Наиболее высоким бластомогенным действием обладают α-излучающие радионуклиды, что связывают с особенностями микрогеометрии поглощения энергии и слабым восстановлением повреждений. Развитие опухолей, например, в легких и скелете наблюдали при поступлении плутония при поглощенных дозах, равных единицам - десяткам мЗв. β-Излучающие радионуклиды обладают значительно меньшей бластомогенной эффективностью. Наиболее часто опухоли развиваются в органах депонирования радионуклидов, а также в органах, непосредственно прилегающих к местам их накопления.

Радионуклиды, входящие в состав ПЯД, как было отмечено, характеризуются различной тропностью, токсичностью и бластомогенной эффективностью. В продуктах содержатся остеотропные радиоизотопы (^{45}Ca, ^{89}Sr, ^{90}Sr, ^{140}Ba, ^{90}Y и др.), индуцирующие опухоли скелета, гипофиза, лейкозы; гепатотропные (^{140}La, ^{144}Ce, ^{147}Pm и др.), вызывающие широкий спектр опухолей (печени, скелета, почек, желудка, кишечника, желез внутренней секреции и др.); равномерно распределяющиеся (^{95}Nb, ^{106}Ru, ^{134}Cs, ^{137}Cs), приводящие к развитию новообразований в различных органах (в легких, коже, молочных железах, ЖКТ, половых органах, крови и др.); радиоизотопы йода ($^{131-135}$I), индуцирующие опухоли в щитовидной железе и других эндокринных железах и органах, имеющих с ними тесную функциональную связь (молочные железы, гонады и др.) [325,338].

У собак с тяжелой формой радиационного поражения, получавших «молодые» ПЯД и павших через 9 - 12 мес, на секции регистрировали плоскоклеточный рак легкого, лимфосаркоматоз почек с метастазами в сердечную мышцу. У собаки со средней степенью радиационного поражения, павшей через 14 мес, на секции обнаружен лимфосаркоматоз.

У собак с легкой степенью радиационного поражения и лучевой реакцией спектр опухолей был иным. Опухоли через 4 - 8 лет регистрировали в основном в эндокринных железах и органах, имеющих с ними тесную функциональную связь (гонады, молочные железы). Обращала на себя внимание множественность опухолей, носивших первичный

характер. У отдельных собак их число достигало 4 - 5. Из 23 животных с опухолями (18 самцов и 5 самок) опухоли щитовидной железы были у 11 (из них 6 злокачественные); половых желез - у 15, передней доли гипофиза - у 8, коры надпочечников - у 7, предстательной железы - у 16 самцов, рак молочной железы - у 2 самок, рак поджелудочной железы - у одного животного. Доброкачественные опухоли щитовидной железы были представлены аденомами паренхиматозного и фолликулярного строения, злокачественные - недифференцированным раком, фолликулярными и папиллярными аденокарциномами; опухоль передней доли гипофиза - хромофобными аденомами, яичек - семиномами, яичников - аденоматозными кистозными образованиями [229, 330].

Спектр опухолей у животных, получавших ПЯД большего «возраста», был иным (таблица 4.16, 4.17). У животных регистрировали лейкозы, лимфосаркоматозы и остеосаркомы. Опухоли были у крыс при поглощенных дозах в ЖКТ 3,8 Гр и скелете 4 - 12 Гр. При однократном и хроническом суммарном поступлении ПЯД в одинаковых количествах различий в индукции опухолей практически не было. Остеосаркомы развивались на 375 - 500-е сутки от начала поступления ПЯД животным, лимфоретикулярная саркома - на 277 - 360-е сутки, лейкозы - на 260 - 320-е сутки. Независимо от ритма поступления ПЯД, при дозах облучения ЖКТ порядка 1,4 Гр и скелета 3,3 Гр опухоли у животных не регистрировали [229].

ПЯД в «возрасте» нескольких месяцев, активность которых в основном обусловлена радиоизотопами стронция, цезия, редкоземельных элементов, при внутрибрюшинном введении крысам в количестве 18,5 и 37 10^7 МБк/кг массы тела вызывали опухоли у 80 и 20 % животных соответственно, а при пероральном введении ПЯД в количестве 92,5 МБк/кг - у 33 % животных.

Таблица 4.16 – Бластомогенное действие ПЯД в «возрасте» 10 сут у крыс [229]

Количество ПЯД, кБк/сут	Длительность введения, сут	Доза облучения, Гр		Число животных с опухолями, %		
		ЖКТ	скелет	лейкозы	лимфоретикулярные саркомы	остеосаркомы
555	30		12	3	6	2
55,5	180	1	-	-	-	-
5,5	180	0,1	-	-	-	-

Таблица 4.17 – Бластомогенное действие ПЯД в «возрасте» 45 сут у крыс [229]

Количество ПЯД, МБк/крыса	Кратность введения	Доза облучения, Гр		Число животных с опухолями, %		
		ЖКТ	скелет	лейкоз	лимфо-ретикулез	остео-саркома
16,6	однократно	3,8	4,0	2	7	2
1,66	»	0,5	0,5	-	-	-
0,166	»	0,05	0,06	-	-	-

При пероральном введении ПЯД в количестве 3,7 МБк/кг опухолей у животных не регистрировали [229].

Материалы экспериментальных исследований нашли свое подтверждение при эпидемиологических наблюдениях за пострадавшими при бомбардировках Хиросимы и Нагасаки, испытаниях ядерного оружия и радиационных авариях на предприятиях атомной энергетики.

У пострадавших на Маршалловых островах дозы облучения щитовидной железы, обусловленные поступлением «молодых» ПЯД ингаляционным и пероральным путем, были значительными, особенно у детей с острова Ронгалеп. В отдельных случаях дозы облучения достигали десятков фэр. У всех детей, облученных в возрасте менее 10 лет, и у 15 % остальных развились узлы в щитовидной железе, которые удаляли хирургическим путем. К 1976 г. среди 243 облученных выявлено 7 случаев рака. В зависимости от возраста в момент облучения выход опухолей в возрастных группах 10 лет, от 10 до 18 лет и старше 18 лет составил соответственно 80 (15 - 250), 250 (45 - 780) и 205 (55 - 535) • 10^{-6} $сГр^{-1}$ [34, 339]. Среди 98 600 человек, пострадавших в Хиросиме и Нагасаки, рак щитовидной железы диагностировали у 112 человек. Чаще он встречался у лиц, подвергшихся облучению в молодом возрасте. При дозах облучения 0,25; 0,50; 1 и 2 Гр риск рака составлял соответственно 1,28; 1,60; 2,32; 3,67 [96]. Кроме рака щитовидной железы, встречаются опухоли других органов (опухоли молочных желез, легких, толстой кишки, желудка и крови) в количестве 0,3 - 4 случая на 1 сГр.

Особый интерес представляют материалы наблюдений за пострадавшими при аварии на ЧАЭС. Известно, что значительную часть выброшенных из разрушенного реактора радиоизотопов составляли радиоизотопы йода. Радиоактивный йод был критическим радионуклидом в зонах радионуклидных выпадений в начальный период аварии. Местному населению радионуклиды могли поступать ингаляционным путем в период прохождения радиоактивного облака и выпадения радионуклидов, а в последующем - с местными продуктами питания. Особое значение имело молоко, получаемое от животных, выпасаемых на загрязненных пастбищах. Критической группой населения были дети и беременные женщины. У значительной части детей дозы облучения достигали единиц грей. Тиреоидную патологию, включавшую рак щитовидной железы, регистрировали в

значительно большем количестве и в более ранние сроки по сравнению с первоначальными прогностическими оценками [340, 341].

В основе канцерогенного действия ионизирующего излучения лежит нарушение физиологической и репарационной регенерации. Важное значение имеют повреждения ДНК, которые по неизвестным причинам в отдельных случаях не репарируются, а иммунная система не уничтожает клетки с такими повреждениями. В процессе репликации ДНК повреждения фиксируются и длительно сохраняются пролиферирующими клетками.

Инициированные клетки чувствительны к действию промоторов, которые способствуют их пролиферации. Сама радиация может играть роль как инициирующего, так и промоторного фактора. Полного понимания механизма канцерогенеза, в том числе радиационного, нет. Есть мнение, что все клетки потенциально раковые, т. е. их геном содержит злокачественный фактор. В основе образования опухоли лежат соматические мутации, которые трансформируют нормальные клетки в злокачественные. Мишенью для изменений являются дискретные участки ДНК - протоонкогены, которые присутствуют в нормальных клетках. Протоонкогены в обычных условиях находятся в подавленном состоянии. В условиях облучения и действия других вредных воздействий протоонкоген превращается в онкоген. Процесс этот носит вероятностный характер. Опухоли возникают после длительного предопухолевого роста, измеряемого годами.

Генез бластомогенного действия «молодых» ПЯД, поступивших в организм в небольших количествах, сложен. В общем виде его можно представить схематически: радиационное повреждение щитовидной железы -> нарушение синтеза и секреции тиреоидных гормонов -> усиление функции гипофиза -> гиперплазия сохранившихся тиреоидных клеток -> развитие аденом -> развитие рака. В результате повреждения щитовидной железы в патологический процесс вовлекаются другие эндокринные железы. Нарушается эндокринный статус организма через связь щитовидная железа - гипофиз - гипоталамус - другие эндокринные железы. Известно, что для индукции гормонозависимых опухолей требуются небольшие дозы (десятки сантизиверт). При поступлении в организм больших количеств ПЯД и продуктов большего «возраста» определяющее значение имеет непосредственное действие радиации на органы - мишени, где индуцируются опухоли.

Большое значение имеет функциональное состояние организма в период облучения (возраст, пол), а также действие других нерадиационных факторов. Заниженные оценки тиреоидной патологии у пострадавших при аварии на ЧАЭС можно связать с тем, что не учли:

- вклад в суммарную дозу облучения железы короткоживущих изотопов йода $^{131\text{-}135}I$; характеризующихся высокой энергией β-частиц и более высокой биологической эффективностью по сравнению с ^{131}I;

- неравномерность распределения поглощенной дозы в железе, связанной с различной функциональной активностью фолликулов и их размером. В нормально функционирующей

железе различия в накоплении йода достигают 10, а в зобоизмененной - нескольких десятков раз. При расчетах исходили из среднетканевых доз;

- повышенную радиочувствительность железы у населения в эндемичных регионах;

- синергизм радиации и эндемии и их роль в качестве инициирующих и промовирующих агентов;

- снижение длительности латентного периода в реализации радиационных поражений железы в эндемичных регионах;

- возможность проявления патологии со стороны других эндокринных желез и органов, функционально связанных с щитовидной железой.

По генезу клинических проявлений болезни и патоморфологическим изменениям в организме острые радиационные поражения ПЯД не укладываются в классическую форму острой лучевой болезни при внешнем γ-облучении. Ведущими звеньями в генезе острой болезни при пероральном поступлении продуктов является поражение ЖКТ, а при ингаляционном поступлении - органов дыхания и пищеварения, обезвоживание организма, интоксикация продуктами тканевого распада и микробной флорой кишечника, снижение антитоксической функции печени и почек. В острый период в результате контактного β-облучения формируются симптомы поражения кишечника и органов дыхания. Они в основном детерминируют тяжесть и исход острого поражения. Повреждение кишечника, как правило, носит очаговый характер, особенно при поступлении слаборастворимых ПЯД. С увеличением количества продуктов, поступивших в организм, повреждения кишечника приобретают более равномерный характер.

Процессы выздоровления протекают в сложных условиях продолжающегося облучения инкорпорированными радионуклидами. При тяжелой степени поражения у выживших животных в острый период болезнь переходит в хроническую форму. При средней и легкой степени клиническое выздоровление животных регистрировали через 2 и 3 мес соответственно. В отдаленные сроки при внешнем благополучии у животных регистрировали функциональные нарушения, особенно, при функциональных нагрузках, свидетельствующие о наличии остаточных радиационных повреждений, составляющие примерно около 20 % [230]. Особую опасность представляло развитие злокачественных опухолей. Спектр их зависел от характера облучения и поглощенных доз [330, 333].

Таким образом, поражения ПЯД по сравнению с лучевой болезнью при внешнем γ-облучении характеризуются:

- отсутствием первичной реакции;

- более длительным и тяжелым расстройством функции органов пищеварения, а при ингаляционном поступлении ПЯД - и органов дыхания;

- более выраженным обезвоживанием организма;

- глубоким нарушением функции щитовидной железы (при поступлении «молодых» продуктов) и печени;

- медленным выздоровлением;
- формированием специфической отдаленной патологии.

4.1 Комбинированные и сочетанные воздействия радиации.

Комбинированные радиационные поражения. В регионах радиоактивного загрязнения облучение населения при испытаниях ядерного оружия и радиационных авариях, как правило, было комбинированным сочетание внешнего и внутреннего облучения поступившими в организм ПЯД. В зависимости от складывавшейся радиационной обстановки и мер защиты величины доз внешнего и внутреннего облучения были различными.

Совместное действие внешнего и внутреннего облучения приводило к сложному развитию патологических процессов. Внешнее облучение в зависимости от дозы могло модифицировать процессы метаболизма поступивших в организм радионуклидов. В зависимости от условий облучения могла существенно измениться резорбция радионуклидов, их распределение в органах и тканях и скорость выведения из организма. В свою очередь поступившие в организм радионуклиды существенно повышали дозы облучения отдельных органов.

В зависимости от характера внешнего и внутреннего облучения можно ожидать:

− аддитивного действия, когда результат внешнего и внутреннего облучения равен их сумме;

- проявления синергизма, когда итоговый эффект больше суммы изолированных эффектов внешнего и внутреннего облучений;

− ингибирования, когда итоговый эффект меньше суммы изолированных эффектов, то есть проявления ослабления действия радиации.

Материалы эпидемиологических наблюдений и экспериментальных исследований свидетельствуют в основном о синергизме комбинированных поражений. У жителей Маршалловых островов и японских рыбаков, пострадавших при ядерном взрыве США 1 марта 1954 г., тяжесть болезни в начальный период определяло внешнее γ-облучение. Отягощающее действие внутреннего облучения проявилось позже [339, 342].

Жители Маршалловых островов подверглись общему облучения в дозах 0,14 ÷ 1,75 Гр, контактному γ, β-облучению кожных покровов и внутреннему облучению от поступивших в организм ПЯД. По расчётным данным в организм могло поступить до 111 МБк продуктов деления. Основным путём поступления ПЯД был алиментарный. Наиболее интенсивному облучению подверглись жители острова Ронгалеп. В течение первых дней у части пострадавших отмечена рвота, понос, жжение и зуд кожи, резь в глазах и слёзотечение. В последующем развились типичные радиационные поражения открытых участков кожи (шея, голова, стопы) [339]. Особое внимание на протяжении всего времени

наблюдения уделялось состоянию щитовидной железы. У пострадавших, особенно у детей, подвергшихся облучению в возрасте до 10 лет, развилась тиреоидная патология [342].

У рыбаков, подвергшихся облучению в течение двух недель (до возвращения в порт) суммарные дозы облучения по расчётным данным могли достигать 1,7 ÷ 7 Гр, большая часть дозы получена в первый день. Количество ПЯД, поступивших в организм, точно не установлено. Судя по клинике болезни, оно могло быть значительным и существенно сказалось на течении болезни.

Жители ряда населённых пунктов при испытаниях ядерного оружия на Семипалатинском полигоне в зонах ближайших выпадений вследствие резкого изменения метеорологических условий, повлиявших на направление движения радиоактивного облака, подверглись радиоактивному воздействию. Облучение носило комбинированный характер. Максимальные вероятные дозы внешнего γ-облучения в отдельных случаях достигали 2 Гр, а дозы облучения щитовидной железы у детей единиц-десятков Гр, у взрослых значительно ниже. Радиоактивный йод поступал жителям в основном по пищевым цепочкам [50].

Ожидаемые дозы облучения населения за счёт глобальных выпадений ПЯД приведены в таблице 4.18. Они носят комбинированный характер.

Таблица 4.18 – Ожидаемые эффективные эквивалентные дозы и вклад отдельных путей облучения в атмосферу при ядерных испытаниях, проведенных в атмосфере до 1981 г. (Доклад НКДАР, 1982) [34]

Регион	Доза, мЗв	Вклад отдельных путей облучения, %		
		пероральное	внешнее	ингаляционное
Умеренный пояс Северного полушария	4,5	71	24	6
Умеренный пояс Южного полушария	3,1	90	8	2
Весь земной шар	3,8	79	18	3

Крупнейшей аварией на Урале явился взрыв железобетонной ёмкости для хранения высокоактивных отходов ПО "Маяк" в Кыштыме. Из хранившихся 7, 4 10^{17} Бк радионуклидов около 10 % в результате химического взрыва было выброшено в воздух. Из выпавших радионуклидов образовался след длиной 150, шириной 50 км, общей площадью 15000 км^2 и с населением около 270 тыс. человек. Основную активность осевших радионуклидов составляли ^{95}Zr +^{95} Nb , ^{90}Sr +^{90} Y , ^{106} Ru . В незначительных количествах содержались ^{137}Cs , ^{147} Ce , ^{89}Sr , ^{240}Pu и другие радионуклиды. Благодаря проведённым защитным мероприятиям, в том числе отселения жителей из наиболее

загрязнённых населённых пунктов, острых радиационных поражений не зарегистрировано. Дозы внешнего γ-облучения по расчётным данным могли составить 0,5 ÷ 0,17 сГр, лёгких 0,1 ÷ 2,7 сГр, ЭЭД 0, 4 ÷ 52 сГр [335]. Другим сильным радиационным загрязнением на Урале, которое условно можно назвать аварией, явился сброс высокоактивных отходов ПО "Маяк" в начальный период его деятельности в реку Теча. Население прибрежных сёл подверглось хроническому комбинированному облучению. Особенно высокие дозы внешнего и внутреннего облучения имели место у населения, проживавшего в верховьях реки. Дозы внешнего γ - облучения могли достичь 1 ÷ 1,5 Зв. Облучение костного мозга радиостронцием было достаточно высоким. У 65 человек диагностирована и верифицирована ХЛБ. В отдалённые сроки среди облучённых отмечена повышенная смертность. Частота лейкемий составляла 7,1 на 100 тыс. человеко-лет против 1,6 в контроле [336, 343].

Наиболее крупномасштабной аварией явилась авария на ЧАЭС. Выпадение выброшенных из разрушенного реактора радионуклидов приняло практически глобальный характер. Облучение персонала, участников ЛПА и населения носило комбинированный характер. Дозы облучения пострадавшего персонала оценены в 0, 8 ÷ 14 Гр. ОЛБ крайне тяжёлой, тяжёлой, средней и лёгкой степени диагностирована при внешнем γ-облучении 6 ÷ 14; 4,2 ÷ 6,3; 2 ÷ 4; 0, 8 ÷ 1,1 Гр соответственно. По оценкам, основанным на радиометрических измерениях, доля внутреннего облучения могла составить 5 ÷ 10 %. Наиболее интенсивному облучению подверглись щитовидная железа и лёгкие [334, 341]. Отягощающим фактором были радиационные и термические ожоги.

Население в зонах интенсивных выпадений радионуклидов также подверглось комбинированному облучению. Дозы облучения у большинства жителей находились в пределах 5 ÷ 19 мЗв. Основными дозообразующими радионуклидами были ^{131}I и ^{137}Cs. Главную опасность, особенно для детей, представляло поступление радиоактивного йода по пищевым цепочкам, в основном с молоком, полученным от коров, выпасаемых на загрязнённых пастбищах. Дозы облучения щитовидной железы в ряде случаев, достигали единиц грей и более. Отмечено существенное увеличение тиреоидной патологии, включая злокачественные новообразования.

Для ликвидации последствий аварии только в 1986 - 1992 гг. к работам в 30-километровой зоне была привлечено 230 тыс. человек. Максимальному облучению подверглись участники ликвидации последствий аварии, работавшие в 1986 г. Средняя доза облучения оценена в 16 сГр. Часть ликвидаторов получила более высокие дозы (20 ÷ 25 сГр). Средняя доза облучения УЛПА в 1987 г. оценена в 9 сГр, а ликвидаторов 1988 - 1990 гг. менее 5 сГр. Основным дозообразующим радионуклидом явился радиоактивный

цезий. Значения приведённых доз получены в основном расчётным путём и они носят ориентировочный характер. Сведения о внутреннем облучении отсутствуют. Есть основания считать, что оно было незначительным.

Из приведённых эпидемиологических наблюдений следует, что облучение населения при испытаниях ядерных боеприпасов и радиационных авариях было комбинированным. Дозы облучения как внешнего, так и внутреннего в основном получены расчётным путём.

Практический интерес представляют материалы экспериментальных исследований, где известны дозы облучения, которым подвергались подопытные животные. В таблице 4.19 приведены результаты лабораторных исследований комбинированных поражение в опытах на крысах и собаках.

Таблица 4.19 – Тяжесть острых изолированных и комбинированных поражений крыс (в каждой группе 50 животных)

Доза внешнего γ-облучения, Гр	Количество ПЯД, МБк/кг	Тяжесть поражения
14	-	Крайне тяжёлая
-	111	Лучевая реакция
14	111	Крайне тяжёлая
7	-	Преимущественно средней степени
7	111	Преимущественно средней степени
2	-	Преимущественно лёгкой степени
2	111	Преимущественно лёгкой степени

Облучение крыс в дозах 14, 7 и 2 Гр вызвало соответственно крайне тяжёлое, преимущественно средней степени и лёгкой степени поражение. У животных, которым вводили ПЯД в количестве 111 МБк/кг, наблюдали лучевую реакцию. 90 % смертность комбинированно поражённых крыс (14 Гр + 111 МБк/кг) зарегистрирована к 12 суткам опыта, а только облучённых (14 Гр) к 16 суткам, 100 % смертность наступала к 13 и 18 месяцам опыта соответственно. У крыс, облучённых в дозе 7 Гр, смертность началась с 96 суток опыта, а комбинированно поражённых с 12 суток. Через 21 месяц пали все комбинированно поражённые животные, а смертность крыс, подвергшихся изолированному γ-облучению, к этому сроку составила 90 %. У крыс, облучённых в дозе 2 Гр, смертность началась с 4 месяца, а у комбинированно поражённых (2 Гр + 111 МБк/кг) с 3 месяца. 95 % смертность крыс только облучённых крыс и комбинированно поражённых зарегистрирована на 21 месяц опыта. К этому сроку пало 68 % животных, получавших только ПЯД (111 МБк/кг). В группе биологического контроля к 21 месяцу опыта пало 88 % животных, то есть смертность было более высокой по сравнению с крысами, получавшими только ПЯД.

У собак, облучённых в дозе 5 Гр, развилась типичная ОЛБ тяжёлой степени с соответствующей симптоматикой и гибелью на 13 - 30 сутки опыта при средней продолжительности жизни 16,1 ± 1,3 суток. У собак с комбинированными поражениями также развилось радиоактивное поражение тяжёлой степени при средней продолжительности жизни 17, 4 ± 2,7 суток. У комбинированно поражённых собак (2 Гр + 11,1 МБк/кг) утяжеляющее действие внутреннего облучения проявилось более отчётливо по клиническому течению болезни (таблица 4.20).

В полевом опыте при ядерном взрыве собаки подверглись комбинированному облучению в течение 3 - 3,5 часов при прохождении низко стелящегося радиоактивного облака. Внешнее облучение носило круговой характер. Эффективность такого облучения примерно в 2 раза выше одностороннего. В организм животных, согласно расчётам, ингалированным путем могло поступить до 590 МБк/животное ПЯД минутно-часового возраста в форме мелкодисперсной и газовой фракций (пероральное поступление ПЯД было исключено). У животных наблюдали разную степень поражений (таблица 4.21).

Таблица 4.20 – Тяжесть острых изолированных и комбинированных поражений собак (в каждой группе 5 животных)

Доза внешнего γ-облучения, Гр	Количество ПЯД, МБк/кг	Число собак в зависимости От тяжести поражения			
		III	II	I	Лучевая реакция
5	-	10*	-	-	-
-	22,2	-	4	1	-
5	22,2	5	-	-	-
5	11,1	5	-	-	-
-	11,1	-	-	-	5
2	-	-	-	3	2
2	11,1	-	2	2	1
-	11,1	-	-	-	5

*в группе 10 собак

Таблица 4.21 – Тяжесть поражений собак в полевом опыте (в каждой группе 10 животных)

Доза внешнего Г-облучения, Гр	Количество ПЯД, МБк/животное	Тяжесть поражения
1, 4 ÷ 1, 8	≈ 590	Тяжёлая степень
1, 2 ÷ 1, 4	≈ 590	Средняя степень
0, 4 ÷ 0, 9	≈ 590	Лёгкая степень

У собак с дозой внешнего облучения 1, 4 ÷ 1, 8 Гр развилась костно-мозговая форма ОЛБ тяжёлой степени с гибелью животных на 21 - 28 сутки при средней продолжительности жизни 23±2 суток. Болезнь характеризовалась развитием язвенно-некротических изменений полости рта, ринитом, фарингитом, конъюнктивитом. В области шеи появился отёк. Наблюдалось отчётливое проявление бронхопневмонии. Тяжесть болезни быстро нарастала. Изменения показателей цитологического состава крови были типичными. Есть основания считать, что в генезе патологических изменений существенную роль играли ПЯД, поступившие ингаляционным путём.

Состояние животных, подвергшихся облучению в дозе 1,2÷1,4 Гр, было менее тяжёлым. Обращало внимание менее глубокое поражение органов дыхания. Не исключается, что им поступило меньшее количество ПЯД. Клиническое выздоровление собак с лёгкой степенью поражения зарегистрировано через 2 месяца, а средней тяжести через 3 месяца. На протяжении всего срока наблюдения (5 лет) их состояние оставалось удовлетворительным. На протяжении всего срока животные подвергались комплексным исследованиям, включая клинические, гематологические, иммунологические. Остаточные радиационные повреждения выявляли при функциональных нагрузках (физических, токсических, фармакологических) [50, 325].

Комбинированные радиационные поражения, таким образом, представляют особую форму радиационного поражения. Для них характерно:

- сглаженность первичной реакции;
- короткий скрытый период;
- раннее развитие и длительное течение разгара болезни;
- раннее и длительное нарушение функции желудочно-кишечного тракта;
- глубокие повреждения органов дыхания при ингаляционном поступлении ПЯД;
- интенсивное проявление геморрагического синдрома;
- выраженное нарушение процессов обмена;
- неустойчивость компенсаторных механизмов.

Общая направленность болезни определяется ведущим поражающим фактором. Если преобладает внешнее облучение, то патологические процессы развиваются по типу ОЛБ, когда ведущим является внутренне облучение, болезнь принимает характер радиационного поражения ПЯД. Особую роль играет радиационное поражение критических органов поступления ПЯД в организм и щитовидная железа.

Оценивая количественно действие внутреннего облучения на течение комбинированных радиационных поражений, можно полагать, что при ОЛБ I, II, III степени, обусловленной внешним γ-облучением, поступление ПЯД на 1 сГр внешнего γ-облучения в количестве:

• сотен беккерелей не окажет существенного влияния на течение острого радиационного поражения, однако, может сказаться на формировании отдалённой патологии;

• тысяч беккерелей окажет существенное отягощающее действие;

• нескольких МБк приведёт к преобладанию роли внутреннего облучения в пато- и танатогенезе.

Сочетанные радиационные поражения. В реальных условиях радиоактивного загрязнения население подвергается не только внешнему и внутреннему облучению, но и действию нерадиационных факторов физической, химической и биологической природы, многие из которых являются вредными для здоровья человека. В результате техногенного загрязнения внешней среды уровни воздействия неблагоприятных факторов на человека существенно повысились. По данным ВОЗ вклад различных вредных агентов в формирование здоровья человека составляет 25 ÷ 35 %.

В России во многих регионах, прежде всего в промышленно развитых, сложилась неблагоприятная экологическая обстановка. В условиях постоянного превышения ПДК химических веществ (ХВ) в атмосферном воздухе постоянно проживают миллионы человек. Половина населения потребляет воду, не соответствующую гигиеническим требованиям по многим показателям [344].

Среди профпатологии высокий удельный вес занимают заболевания органов дыхания пылевой этиологии, виброшумовая патология, хронические интоксикации химическими веществами и др. В условиях сочетанного действия на человека вредных факторов различной этиологии изменяются не только клинические количественные показатели, но и появляются принципиально новые симптомы и синдромы заболеваний. Следует отметить несвоевременное выявление начальных симптомов профзаболеваний, связанные часто с недостаточной подготовкой профпатологов и слабой материальной оснащённостью лечебно- диагностических учреждений.

Вредному воздействию факторов различной природы население подвергается также и в повседневной жизни (быту). Особенно негативно сказывается загрязнение на здоровье детей. Регистрируют изменения иммунного и эндокринного статуса, показателей крови, повышения ОРЗ и другие заболевания. Причиной их часто является сочетанное действие многих факторов. Такая ситуация не можете не сказаться отрицательно на физическом и психическом статусе детей.

Проблема сочетанных радиационных поражений чрезвычайно сложна из-за множества факторов и их сочетанного и комбинированного действия. Она остаётся недостаточно изученной. Ответная реакция организма на факторы различной природы зависит от:

• исходного состояния организма человека;

• природы действующих факторов;

• силы воздействия каждого фактора;

• последовательности воздействий;

• длительности действия каждого фактора;

• критической системы организма;

• критериев оценки воздействия.

Воздействие может носить острый, подострый и хронический характер. При оценке возможных многочисленных сочетаний поражений ключевое значение имеет системный подход к оценке выбора критических органов и показателей. Ими могут быть прежде всего регулирующие системы: эндокринная, иммунная, репродуктивная, ЦНС и работоспособность. Следует отметить психоэмоциональное состояние в условиях распространения фобий.

Воздействие существующих неблагоприятных факторов производственного и бытового характера в зависимости от их природы и условий действия могут проявиться в форме аддитивности, синергизма и ингибирования:

Аддитивность	ЭАБС = ЭА + ЭБ +ЭС,
Синергизм	ЭАБС > ЭА + ЭБ +ЭС,
Антагонизм	ЭАБС < ЭА + ЭБ +ЭС,

где ЭАБС эффект сочетанного действия, а ЭА, ЭБ, ЭС эффект каждого из них в отдельности.

Среди нерадиационных факторов особого внимания заслуживают химические вещества как по их количеству, так и по действию на организм человека. Число известных химических веществ превысило 400000 и каждый год к ним прибавляется десятки тысяч новых. Разумеется, не все они являются вредными для человека. Лишь часть из них характеризуется разной степени токсичностью.

Токсическое действие ХВ распространяется на весь организм. Первичное же поражение, в зависимости от свойств ХВ, может локализоваться в определённом органе-мишени, в котором повреждение проявляется как дисфункция или явное заболевание, выражающееся в соматической патологии, канцерогенных и генетических эффектах. Острым эффектом считается действие, которое проявляется вслед за разовым, повторным или пролонгированным поступлением вещества в организм. Хронический эффект возникает, обычно, в результате продолжительного действия и аккумуляции токсического вещества или его метаболитов в организме. Многие химические вещества характеризуются бластомогенным действием.

Химические вещества, поступившие в организм, обычно под действием множества биохимических реакций с участием разнообразных ферментов: (окисления, восстановления, гидролиза, синтеза) подвергаются биотрансформации $A \rightarrow B \rightarrow C$ с возможностью образования достаточно устойчивых метаболитов. Некоторые химические вещества могут подвергаться детоксикации или связыванию и, следовательно, имеют порог действия.

Среди химических веществ особого внимания заслуживают химические вещества из класса полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), образующихся при сгорании любого органического топлива. Основным источником ПАУ являются промышленно-энергетические комплексы, двигатели внутреннего сгорания, отопительные системы, автомашины, число которых стремительно растёт. Индикатором всей группы ПАУ считают бензапирен (БП) один из самых сильных канцерогенов. Ежегодный выброс БП достигает 5000 т [345].

Нитросоединения (НС), особенно окислы азота, широко распространённый загрязнитель внешней среды. Среди них одними из опасных считают нитрозамины (НА). Нитрозамины могут образовываться в организме животных и человека из широко распространённых нитратов, нитритов и амидов. НС широко используются в промышленности (красители, добавки к смазочным материалам, бензину, антикоррозийные материалы и др.). Нитросоединения с высокой миграционной способностью, поступая в продукты питания и воду, представляют опасность для человека. Необходим контроль за их содержанием [346].

Хлорсодержащие соединения широко распространены. Среди них диоксан наиболее опасный яд. Он характеризуется высокой устойчивостью в окружающей среде и активно мигрирует по пищевым цепочкам. Отмечены случаи повышенного содержания диоксана в мясе, источником которого были корма, использованные в животноводстве. Поступая в организм даже в небольших количествах он повышает активность монооксидаз печени, которые превращают многие вещества природного и синтетического происхождения в опасные для организма яды ("летальный синтез").

Источником загрязнения могут быть препараты для борьбы с вредителями сельского хозяйства. Особенно опасным оказался ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), который ранее широко использовался. После установления его токсичности, канцерогенного и мутагенного действия их использование резко сократилось [347].

Отходы промышленности часто содержат металлы, многие из которых обладают токсическим действием (Cd , Co , Mg , Mn , N , Sr , Cr , Zn , Pb и др.). Источником загрязнения является также получение металлов на всех этапах производства. Тяжёлые металлы содержатся в значительных количествах в золе, получаемой при сжигании каменного угля и сланцев. Поступая во внешнюю среду они загрязняют атмосферу, почву и воду. Их длительное поступление оказывает неблагоприятное действие на организм, снижает его резистентность.

Злоупотребление алкоголем, курение остаются одной из чрезвычайно актуальных социальных проблем [348]. В табачном дыме и смоле содержится свыше 1000 различных компонентов, в том числе ПАУ, включая БП. Связь курением и раком лёгких известна. С курением связывают 30 % общего числа раков со смертельным исходом. Многокурящие заболевают раком лёгких в 15 ÷ 30 раз чаще, чем некурящие.

Злоупотребление алкоголем приводит к деградации личности, а потребление различного рода суррогатов спиртных напитков часто к летальным исходам.

Таким образом, учитывая глобальный характер загрязнения, население постоянно подвергается сочетанному действию различных радиационных и нерадиационных факторов, многие из которых являются токсическими. Изолированное действие какого-либо одного фактора является скорее исключением. Сочетанное их действие, как правило, проявляется эффектом синергизма [333, 337, 345]. В регионах с высокими уровнями загрязнения экологическими последствиями являются повышение широкого спектра заболеваемости (органов дыхания, сердечно-сосудистые, аллергические, иммунные болезни, нарушение репродуктивной функции, злокачественные новообразования, генетические нарушения). Ведущее место, в большинстве случаев, занимает химическое загрязнение.

Сложившаяся ситуация не могла не сказаться на демографических показателях. В России за последние 12 лет численность населения сократилась на 5 миллионов человек. Смертность лишь трудоспособного населения превышает аналогичные показатели Евросоюза в 4,5 раза. Ежегодная смертность превышает на 1 миллион человек рождаемость. Продолжительность жизни женщин и мужчин в 2001 году составила 72,3 и 58,9 лет, то есть на 12 и 8 лет меньше, чем в развитых странах. Среднестатистический мужчина не доживает до пенсионного возраста [344]. Согласно статистическим оценкам свыше 10 % населения России живёт в условиях постоянного психоэмоционального стресса. Появилась совершенно новая форма психического заболевания социофобия. Поэтому профилактика сочетанных поражений должна носить комплексный характер и быть нацелена прежде всего на оздоровление окружающей среды.

Глава 5. Проблема малых доз, концепция беспорогового и порогового действия радионуклидов при их инкорпорации

В последнее десятилетие изучение биологического действия малых доз ионизирующего излучения приобрело особую актуальность в связи с необходимостью уточнения существующих норм радиационной безопасности техногенного облучения для населения и персонала, окончательного определения понятия «малые дозы», порогового и беспорогового действия радиации.

На данном этапе развития науки и согласно имеющимся официальным документам к малым дозам излучения с наукой ЛПЭ относят дозы до 100 мЗв, ранее до 200 мЗв [BEIR-VII-2005-2007, NCPR-1980, НКДАР-1986-2000].

Подробный анализ, касающийся «границы малых доз» ионизирующего излучения приведен в монографии Котерова А.М. [399]. После тщательного анализа имеющихся международных и отечественных изданий по малым дозам автор обоснованно настаивает на том, что малой дозой для редкоионизирующего излучения нужно считать дозы до 100 мЗв или 0,1 Гр.

Четкая, статистически доказанная связь дополнительной заболеваемости раком была обнаружена для доз общего облучения, превышающих 100 мЗв; для доз, меньших указанного значения, эпидемиологические данные достаточно противоречивы. Одни авторы наблюдают отсутствие каких-либо дополнительных проявлений воздействия ионизирующего излучения на человека; другие пишут о гиперчувствительности нашего организма к малым дозам по сравнению с большими значениями дозы; третьи утверждают, что малые дозы радиации не только не приводят к росту заболеваемости, но и снижают уровень спонтанно возникающих раков. Примерный вид предлагаемых учеными зависимостей доза-эффект представлен на рис. 5.1 [395].

Концепция беспороговости канцерогенного действия ионизирующего излучения последовательно на протяжении последних десятилетий активно поддерживается авторитетными международными и национальными организациями: НКДАР ООН, МКРЗ, НКРЗ, БЭИР США. С этой концепцией соглашаются и большинство специалистов. Тем не менее, концепция беспороговости всегда подвергалась критике с разных позиций, но основная причина заключается в теоретическом характере дилеммы пороговость/беспороговость: в силу стохастического характера радиационного канцерогенеза и низкой частоты его возникновения на фоне спонтанного рака *достоверно* выявить канцерогенные эффекты в области малых доз практически не удается.

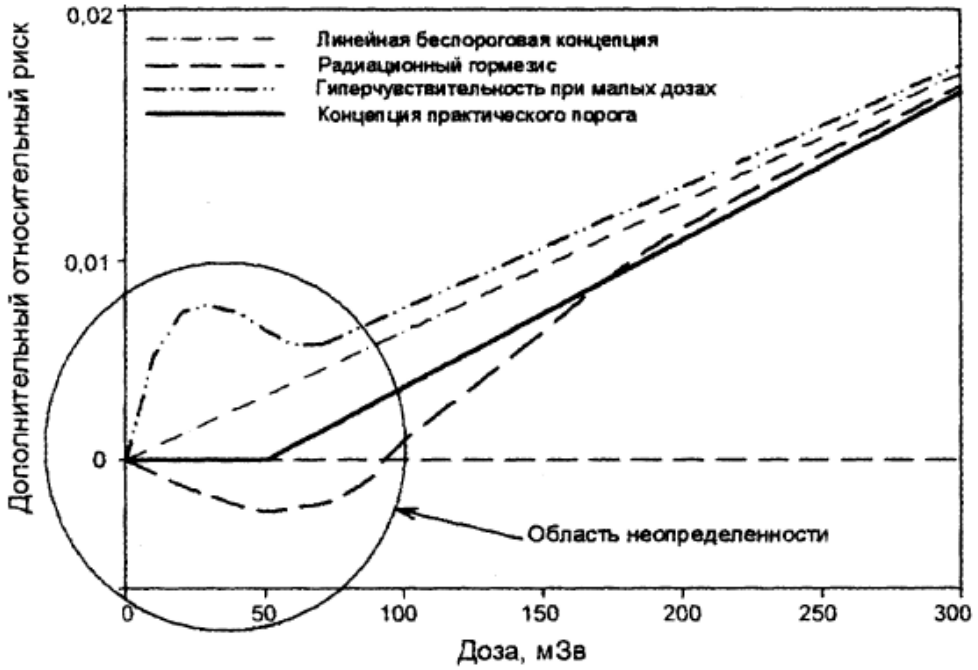


Рисунок 5.1 – Различные варианты зависимости доза – эффект в области малых доз.

Для оценки вероятности возникновения таких отдаленных последствий в области малых доз, которые экспериментально не обнаруживаются, принято допущение о линейной зависимости между дозой ионизирующего излучения и вероятностью возникновения отдаленных последствий. Это означает, что полученные экспериментально значения вероятности возникновения отдаленных последствий при облучении в сравнительно больших дозах уменьшаются во столько раз, во сколько раз уменьшается уровень радиационного воздействия.

В целом принятая концепция беспороговой линейной зависимости между дозой и вероятностью возникновения злокачественных новообразований и генетических эффектов дает возможность количественно оценивать гипотетически возможные неблагоприятные последствия для здоровья при различных аспектах использования ядерной энергии и источников ионизирующего излучения. [349]

Беспороговая концепция радиационных эффектов базируется на гипотезе, признающей вероятность (риск) заболевания раком человека, облученного в любой сколь угодно малой дозе, а также вероятность появления врожденных пороков у потомства облученных родителей.

Большое количество критических работ опубликовано в последние 10-15 лет. Основанием для этого явились новые исследования эффектов радиации на молекулярно-клеточном уровне, а также эффекты, выявленные в ходе анализа результатов уже

проведенных и продолжающихся эпидемиологических и экспериментальных исследований. Сторонники пороговости ставят вопрос о необходимости отказа от линейной беспороговой концепции (ЛБК) и пересмотра современной системы радиационного нормирования.

Позиция НКДАР ООН на проблему пороговости однозначно изложена в документе за 2000 г. [350], а о риске для здоровья при воздействии малых доз радиации в материалах рабочего совещания 2-5 мая 2010 г. в Richlande [351]. Она может быть сведена к тезису: в настоящее время отсутствуют какие-либо весомые аргументы для признания пороговой концепции, хотя и остаются неопределенности в понимании механизмов действия малых доз, которые могут и часто трактуются в пользу пороговой концепции.

Однако, приведенная в документе НКДАР ООН аргументация оказалась малоубедительной для сторонников пороговости, многочисленные работы которых (2000-2011 гг.) можно встретить как в научной литературе, так и на многих интернет-сайтах, посвященных радиационной тематике. По нашему мнению это во многом связано с тем, что в документах НКДАР ООН и МКРЗ (в том числе в 103 публикации МКРЗ за 2007 г. [324]), как и в известных нам научных публикациях, до сих пор не был проведен глубокий критический анализ позиции сторонников пороговости. В то же время публикация 103 МКРЗ признаёт, что и ЛБП – линейная беспороговая модель оценки риска «не универсальная всеобщая биологическая истина, скорее она должна рассматриваться, как надежная основа для построения общественной политики, направленной на предотвращение ненужного риска облучения».

Все модели строятся на основе беспороговой зависимости выхода стохастических эффектов от дозы, в том числе и злокачественных новообразований. Рассматривается несколько вариантов моделей доза-эффект, но принята линейная беспороговая зависимость. Линейная зависимость подразумевает пропорциональное изменение количества ЗНО в ответ на изменение величины дозы, а также постоянную величину выхода ЗНО на единицу дозы. Такая зависимость предполагает, что выход ЗНО в расчете на 1 Гр поглощенной дозы величина постоянная. Это наиболее консервативная модель, которая пренебрегает фактами репарации повреждений, фактами постоянного воздействия природного радиационного фона, фактами уменьшения эффективности при снижении мощности дозы, т.е. коэффициентом – КЭДМД-DDREF (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor), игнорирует нелинейность дозовой зависимости стохастических эффектов в области малых доз, отмеченную в работах А.В. Севанькаева [352], Л.М. Рождественского [353-355], И.Л. Шафранского, Л.А. Ильина с соавт. [356], А.Н. Котерова [357-359], M.P. Little [360], Э.Р. Любчанского с соавт. [380], Ch.L. Sanders [446] и других.

Беспороговая концепция (БПК) исходит в большей мере из признания ведущей роли первичного поражения и явно недооценивает, а практически игнорирует, работу репарационных систем клетки. В отличие от БПК ПК исходит из превалирующей роли репарационных систем, особенно в области малых доз, где относительная малочисленность

первичных поражений делает возможной их полную и безошибочную элиминацию. Защитные механизмы, активизированные действием ионизирующего излучения, могут быть обусловлены стимуляцией систем антиоксидантной зашиты, иммунной системы, репарацией ДНК, элиминацией клеток путем апоптоза. Радиоадаптивный ответ наиболее эффективен при дозах, не превышающих 100 мГр, начинает снижаться при дозах более 200 мГр и практически не наблюдается при облучении, превышающем 500 мГр. Экспериментальные данные и теоретические представления позволили с большой надежностью обосновать положение о принципиальном (не сводимым к чисто количественным) различии в характере действия и проявлениях биологического эффекта малых и больших доз. Отсюда следует вывод о невозможности аппроксимации эффектов малых и больших доз радиационного воздействия единой зависимостью и о неприемлемости оценки эффектов малых доз путем экстраполяции дозовой зависимости из области больших доз. Становится также ясной несостоятельность требования об огромных выборках для установления характера эффектов. Многократная повторяемость отсутствия радиационного эффекта для минимальных доз по сравнению с интактным контролем или положительное его проявление на уровне низких доз радиации является убедительным аргументом в пользу пороговой концепции действия ионизирующего излучения. Это же касается и эпидемиологических наблюдений.

Известно, что задача оценки и вычисления дозовых порогов является сложной и неоднозначной. В опубликованных работах по дозовым зависимостям, полученным на животных разных видов, возникновение различных видов опухолей описывалось с использованием целого ряда функций. Во многих исследованиях зависимости «доза-эффект» можно было отнести к линейной, линейно-квадратичной или квадратичной формам ответа, данные, как правило, характеризуются нечетко, особенно при малых дозах, и возможно наличие порога при ответе [324, 350].

Модели, которые включают порог, основаны на допущении, что до некоторого уровня облучения ответ отсутствует и что только после этого ответ возрастает с дозой. Некоторые модели индукции опухолей с использованием животных указывают именно на этот тип ответа. Некоторый интерес вызвали также модели дозового ответа, которые учитывают адаптивный ответ. В них рассматривается возможность того, что стимулированная репарация радиационного повреждения в результате воздействия в малых дозах токсического агента, включая и излучение, ослабляет влияние последующих больших доз.

Наименьшая доза, при которой можно определить значимый эффект по частоте опухолей, очень различается от работы к работе. Это зависит от ряда факторов, таких как: спонтанная частота рака, тип рака, характер ионизирующего излучения, используемый диапазон доз, период наблюдения и др. факторы, значение которых четко прослеживается в ряде исследований, приведенных ниже.

Работ, обнаруживающих наличие опухолевого порога при действии ионизирующих излучений, не много, но они выполнены довольно обстоятельно и не вызывают сомнений.

Получен широкий спектр дозовых зависимостей. Они охватывают данные, которые можно аппроксимировать простыми линейными моделями вплоть до промежуточных уровней дозы и других форм ответа, с ясным указанием на порог не только для редкоионизирующего, но и для плотноионизирующего излучения [350].

На основе многолетнего экспериментального материала собственных и литературных данных по оценке стохастических эффектов для инкорпорированных радионуклидов и общего внешнего излучения проведена интеграция экспериментальных данных с эпидемиологическими наблюдениями с целью выявления порога. Научные данные обобщены в монографиях Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой, П.Г. Нисимова: «Радиоактивное излучение и здоровье» (2003 г.), «Радиоактивное воздействие на организм. – Положительные эффекты» (2005 г.) и «Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека» (2010 г.) [175, 178, 241].

Проблема наличия или отсутствия порога биологического действия ионизирующего излучения крайне существенна в практическом отношении. Она связана с охраной здоровья человека. Неоправданное ужесточение гигиенических нормативов так или иначе может привести к экономическому ущербу. Решить ее можно лишь усилиями мирового сообщества ученых, используя накопленные материалы эпидемиологических наблюдений за лицами, подвергшимися облучению, и данные экспериментальных исследований.

В то же время на состоявшемся семинаре на тему «Эпидемиология низких доз облучения. О чем она может рассказать нам?» (Северная Бетесда 10-11 декабря 2008 г.), обсуждалась ценность эпидемиологических данных на уровне очень низких доз (5 – 10 мЗв), не было единого мнения, могут ли различия в биологической реакции клеточных и животных систем на уровне высокой и низкой мощности дозы определены с помощью линейной зависимости.

5.1 Зависимость доза-эффект индукции опухолей у экспериментальных животных, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения

Плотноионизирующее излучение

Обширный ряд исследований был посвящен изучению индукции опухолей у животных, которым вводили различные α-излучатели. Lloyd и соавт. [361] исследовали возникновение опухолей скелета у молодых, взрослых гончих собак, которым делали разовые внутривенные инъекции мономерного цитрата ^{239}Ри. Отношение между частотой остеосаркомы и усредненной дозой на кости в предполагаемое время инициирования опухоли представлялось линейным при дозах ниже чем 1,3 Гр (то есть 26 Зв, если принять ОБЭ для α-излучения равным 20) (Рисунок 5.1.1). Наблюдаемую частоту опухолей (1%) можно было аппроксимировать выражением $I = 0{,}76 + 75D$, где D - усредненная доза на кости в греях. Аналогичный анализ данных по собакам, которым

вводили ^{226}Ra, также указал на линейную зависимость в виде I = 0,76 + 4.7D (при дозах до 20 Гр). Отношение коэффициентов (75/4,7 = 16 ± 5) показывает, что ^{239}Pu более эффективен в индуцировании остеосаркомы, чем ^{226}Ra. Как полагают, это обусловлено тем, что у плутония проявляется тенденция оставаться дольше на костных поверхностях, так что чувствительные клетки облучаются с большей эффективностью в отношении индукции опухолей. Отношение дозовых коэффициентов плутоний/радий (75:4,7) равно 16.

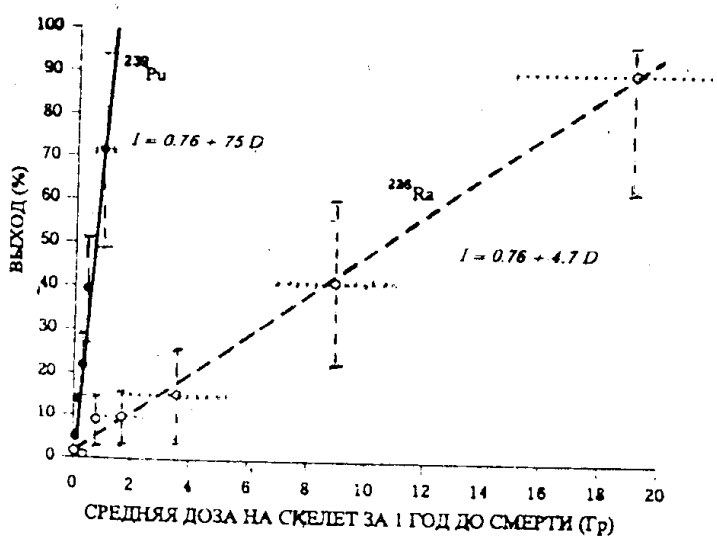


Рисунок 5.1.1 – Частота рака кости у биглей после однократного введения цитрата плутония-239 или цитрата радия-226 в возрасте около одного года [361].

Дальнейшие результаты по индукции опухолей костей у животных с введенными α-излучателями были проанализированы Mays и Lloyd [361, 362]. Они нашли, что в некоторых случаях частота индукции опухолей костей, очевидно, линейно возрастала с дозой, в то время как в других - имели место зависимости порогового или сигмовидного характера. В группах самок мышей CF, которым внутривенно вводили ^{239}Pu в возрасте 70 суток, не наблюдали опухолей при усредненных дозах в костях 0,01 Гр (N = 99) и 0,22 Гр (N = 96). Однако, согласно линейной зависимости, ожидалось бы около 5,3 случаев. Вероятность не обнаружить ни одного случая, если 5,3 случаев является истинным числом, составляет лишь 5 %. При дозах 0,4 Гр и больше частота опухолей костей увеличивалась линейно с дозой.

Частота развития остеосаркомы у самок CF_1 мышей, которым была сделана внутривенная инъекция ^{226}Ra в возрасте 70 суток, имела линейную дозовую зависимость. Среди 1436 мышей с усредненными дозами в костях ниже 3 Гр (высокая

ЛПЭ) обнаружили 115 случаев остеогенной саркомы, что хорошо согласуется с 92 случаями, которые предсказывались при использовании линейной дозовой зависимости [362, 363]. Напротив, у гончих собак, которым ввели ^{226}Ra и ^{228}Th, данные по дозовому ответу позволили предположить наличие порогов примерно при 2 Гр и 0,5 Гр (высокая ЛПЭ), соответственно [362].

Для оценки зависимости "доза-эффект" при индукции опухолей костей были созданы также более сложные модели. Для долгоживущих радионуклидов таких, как ^{90}Sr, ^{226}Ra или ^{239}Pu, доза облучения будет формироваться в течение жизни животного. Raabe и соавт. [364, 365] проанализировали данные различных исследований, проведенных на протяжении всей жизни гончих собак, которые были подвергнуты воздействию β- или α- излучателей после инъекций, заглатывания или вдыхания. При интерпретации этих данных авторы предположили, что для индукции фатального радиационно-индуцированного рака при самых низких мощностях дозы имеется эффективный порог.

Например, гончие собаки, которым каждые две недели делали инъекции ^{226}Ra (всего 8) в количествах от 0,099 кБк·кг$^{-1}$ до 46,3 кБк·кг$^{-1}$, получили усредненные по продолжительности жизни дозы на скелет от 0.9 ± 0,2 Гр до 167 ± 44 Гр. Наступление смерти у этих собак рассматривали как функцию трех эффектов: (a) спонтанная смерть, являющаяся результатом причин, связанных *с* естественной продолжительностью жизни, (b) смерть, связанная с радиационно-индуцированными опухолями костей и (c) смерть от радиационно - индуцированных поражений скелета, таких как радиационная остеодистрофия и переломы костей, которые случаются при больших дозах.

На рисунке 5.1.2 математические трехмерные модели «мощность дозы/ответ во времени» с логнормальными распределениями вероятности подгонялись под данные в течение продолжительности жизни собак. Приведенные на рисунке данные показывают, что злокачественные опухоли костей преобладают как причина смерти при промежуточных дозах, но встречаются не часто при низких мощностях дозы (из-за смертности, связанной с естественной продолжительностью жизни) и при высоких мощностях дозы (из-за смертности, обусловленной индукцией злокачественной опухоли костей). Однако, при более низких мощностях дозы требуется больше времени для достижения заданного уровня риска, возможно даже большее время, чем естественная продолжительность жизни животного. Это приводит к эффективному порогу для индукции рака в течение жизни. Пороговая доза человека по данным Rowland [366] составит для α-излучения около 1 Гр в течение жизни.

Raabe и соавт. [365] также сравнили данные по индукции опухолей костей у человека и у мышей CF_1 с данными, полученными у гончих собак. Когда время нормализовали по продолжительности жизни, то для всех трех биологических видов были найдены почти

идентичные функции риска злокачественных опухолей костей "мощность дозы/время", которые оказалось возможным представить одной медианной линией регрессии.

Были опубликованы также обширные данные по оценке доза-эффект развития опухолей легкого у грызунов и гончих собак, подвергнутых воздействию инкорпорированных α- и β/γ- излучателей [157, 313, 350, 368, 378, 380, и др.].

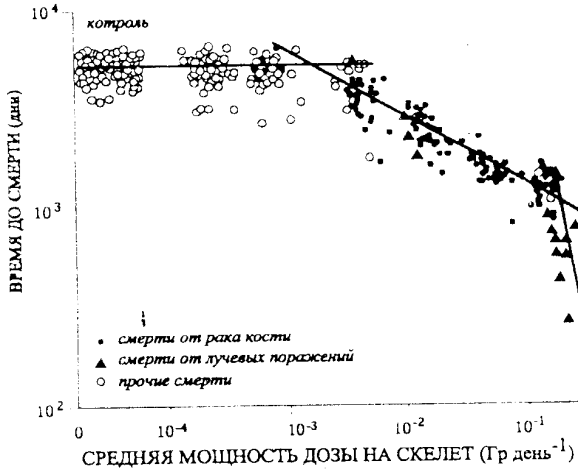


Рисунок 5.1.2 – Смертность от неопластического лучевого поражения, рака кости и других причин у собак-биглей после введения радия-226. Первое поступление радия-226 произошло на 435 сутки жизни [365]

В работе [157] прокомментированы некоторые из трудностей установления дозового ответа при индукции опухолей легкого. В исследованиях с радионуклидами, поступившими при вдыхании, невозможно добиться отложения одинаковой активности в легочной области различных животных одной и той же группы. Вследствие этого, авторы обычно указывали диапазоны дозы, а не единственное значение дозы по типам тканей, имеющихся в легких. Накопленные дозы можно оценивать для индивидуальных животных на время смерти, на время появления первой опухоли или по усредненной продолжительности жизни в группе животных. Использовались и другие варианты. Во всех случаях рассчитывалась именно усредненная доза на лёгкие.

Опубликованы результаты ряда отдельных исследований, главным образом, на грызунах, подвергнутых воздействию как α-, так и β/γ-излучателей. Sanders и Lundgren [368] сравнили данные по индукции рака легкого у крыс F344 и Вистар, подвергнутых воздействию $^{239}PuO_2$. Для линии F344 были найдены значимо увеличенные частоты опухолей легких при дозах: на легкие 0,98 Гр (20 %) и 37 Гр (34 %) по сравнению с 1,7% в контроле. Данные для определения дозовой функции ответа были недостаточны, но ничто не свидетельствовало в пользу порога. Напротив, для крыс Вистар частота опухолей легких при усредненной дозе на легкие 0,75 Гр (0%) не была значимо повышена по сравнению с

контролем (0,1%), но у животных с дозой на легкие 34 Гр частота была 68%. Эти данные позволили предположить наличие порога при дозе несколько более 0,75 Гр.

Близкое значение пороговой дозы обнаружено в исследовании [368]. В эксперименте 3157 самок крыс линии Вистар вдыхали $^{239}PuO_2$. Аденомы легких были найдены только у трех из 1877 крыс с дозами на легкие <1,5 Гр, что соответствовало заболеваемости 0,16%. Частота опухолей увеличилась до 41% в группе из 228 крыс, дозы у которых на легкие составляли >1,5 Гр. Легочная плоскоклеточная метаплазия в контрольной группе не отмечалась, а среди подвергнутых облучению крыс обнаруживалась, главным образом, при дозах на легкие >1 Гр. Все типы опухолей, индуцированные вдыханием $^{239}PuO_2$, обнаруживали порог при дозах на легкие >1 Гр.

Отношения доза-ответ для ионизирующих излучений в случае инкорпорированных радионуклидов были изучены с использованием данных по измерениям пациентов и лабораторных животных включая α-излучатели ^{226}Ra, ^{238}Pu, ^{239}Pu и ^{241}Am и β-излучатели ^{90}Sr, ^{90}Y и ^{144}Ce [365, 369]. Рассматривались следующие пути поступления радионуклидов в организм - ингаляционный, инъекционный и поступление с пищей. В зависимости от чувствительности облучаемой ткани и распределения инкорпорированных нуклидов внутри органа, эффективный порог развития раковых заболеваний, вызванных облучением, составляет для доз, накопленных в течение всей жизни, менее 1 - 1.4 Гр для α-излучателей и менее 28-130 Гр для β-излучателей. Суммарная доза, необходимая для появления существенного уровня риска возникновения рака, вызванного излучением, меньше при малых уровнях мощности дозы, чем при больших, что показывает очевидный эффект инверсии дозы (до 10 раз для α-излучения с высоким ЛПЭ и до 3 раз для β-излучения с низким ЛПЭ). Суммарная накопленная доза представляется ненадёжным индикатором риска развития рака при длительном воздействии излучения, связанным с инкорпорированными радионуклидами. Позднее этим же автором приводятся «Lifespan virtual threshold» индукции рака. «Виртуальные пороги» для ^{238}Pu и ^{239}Pu составили 0,1 Гр, для ^{241}Am 0.2 Гр и 0,5 Гр для ^{228}Ra, 1,0 Гр для ^{226}Ra в костях молодых биглов. Для легких пороговые дозы составили 0,5 Гр для $^{238}PuO_2$, 10 Гр для ^{90}Sr, 20 Гр для ^{90}Y, 50 Гр для ^{91}Y, 70 Гр для ^{144}Ce и 80 Гр для ^{90}Sr [370].

В опытах на 11087 крысах, 152 собаках изучено биологическое действие различных соединений плутония, нептуния и америция при парантеральном и легочном пути поступления. В опытах на крысах впервые установлены дозы ^{239}Pu, не вызывающие развития отдаленных последствий в виде злокачественных опухолей [280, 283, 284, 313, 378, 380].

Материалы гистологического исследования показывают, что частота патологических проявлений зависит от продолжительности жизни животных, которая в свою очередь зависит от количества введенного радионуклида. Поэтому для оценки уровней воздействия, которые можно считать безопасными, необходимо учесть упомянутые факторы. Для этого можно выразить частоту развития опухолей в процентах за 1 сутки. Показано, что частота выхода остеосарком уменьшается до 0 при введении продуктов гидролиза тетрафторида плутония и

фторокиси плутония в количестве 1,1 кБк/кг и 3,1 кБк/кг, а сумма злокачественных опухолей не отличается от контроля при введении < 1,5 кБк/кг и 5,5 кБк/кг этих соединений, соответственно. Эти количества плутония за время средней продолжительности жизни создают радиационные дозы в скелете 0,11 Гр и 0,17 Гр при отсутствии саркомогенного эффекта, 0,15 Гр и 0,33 Гр при отсутствии учащения злокачественных опухолей всех локализаций. Интересно, что суммарное количество опухолей при поступлении 1,5 кБк/кг фторокиси плутония у крыс в опыте и контроле было одинаковым, как и количество крыс – опухоленосителей [378].

Частота выхода остеосарком в расчете на 1 сГр средней дозы непосредственно в костной ткани эпиметафиза бедра показывает, что бластомогенная эффективность полимерного плутония, мономерного плутония и мономерного америция одинакова.

Введение малых количеств нептуния-237 в форме нитрата или оксалата в количестве 0,1 кБк/кг (в 1000 раз ниже оптимально-саркомогенного количества) сопровождается учащением ретикулосарком легких (интратрахеальное введение, доза в легких 0,05 Гр) и образованием в единичных случаях остеосарком – доза на скелет 0,015 Гр. Возможно, что пороговая доза для ^{237}Np лежит ниже указанных величин для этого вида опухолей таблица 5.1.1. [283, 371, 372, 379] В то же время суммарное количество опухолей при однократном внутривенном или интратрахеальном введении ^{237}Np у самок и самцов не отличается от контроля, таблица 5.1.1 [378].

Таблица 5.1.1 – Частота возникновения опухолей у крыс после однократного внутривенного (1) или интратрахеального (2) введения разных солей ^{237}Np в количестве 0,1 кБк/кг и в контроле (К), %

Пол жи-вот-ных	Количество крыс опухоленосителей			Опухолей всего			В т.ч. злокачественных			Ретикулосаркома легких		
	К*	1**	2***	К	1	2	К	1	2	К	1	2
♂	55,0	63,0	50,7	92,0	79,6	71,5	17,7	16,6	26,9	7,5	9,2	19,4
♀	59,5	63,2	50,0	82,0	89,5	80,5	13,9	15,7	15,2	1,3	1,7	0
♂+♀	57,7	56,2		87,5	85,5	76,0	15,5	18,8		3,8	7,8	

* - объединены группы животных, получивших внутривенно или интратрахеально растворы оксалата натрия (17 мг/кг) или азотной кислоты (0,01 N), и интактный контроль

** - объединены группы животных, получивших внутривенно нитрат Np(VI) или оксалат Np(IV)

*** - объединены группы животных, получивших интиратрахеально нитрат Np(VI) или оксалат Np(IV)

Отдаленными исходами у собак при ингаляционном поступлении полимерного ^{239}Pu и мономерного ^{241}Am являются пневмосклероз, злокачественные опухоли легких, остеосаркомы. Минимальная поглощенная доза для остеосарком составила 1,1 Гр за 2669 суток после ингаляции ^{241}Am, и 1,8 Гр за 2129 суток после ингаляции ^{239}Pu, в легких 7,8 Гр. [280, 284]

После хронической ингаляции цитрата ^{239}Pu сокращение продолжительности жизни имело место у крыс, ежедневно вдыхавших 60 Бк/г радионуклида, а при ежедневном отложении в четыре раза меньшего количества подопытные крысы погибали в те же сроки, что и контрольные.

Цитрат ^{239}Pu вводили перорально 385 крысам (7 групп), в объеме 0,2 мл 6 раз в неделю до наступления гибели животных. Динамика вымирания крыс на протяжении 510 суток опыта практически не отличалась от контроля. Анализ частоты возникновения остеосарком и лейкозов (рисунок 5.1.3) показывает, что количество нуклида 2,1 кБк/кг в сутки не вызывает развития лейкозов, а количество равное 10,5 кБк/кг не вызывает развития остеосарком (дозы на скелет 0,33 Гр) [280, 313].

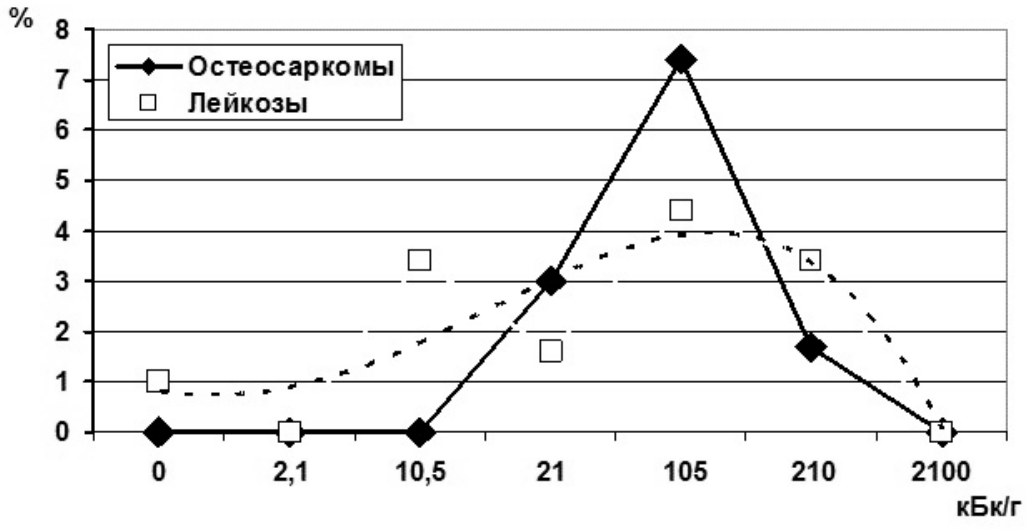


Рисунок 5.1.3 – Частота развития остеосарком и лейкозов у крыс после перорального введения цитрата ^{239}Pu [313].

Анализ экспериментальных данных, выполненных на базе ЮУр ИБФ в 40-е–90-е годы позволил подойти авторам исследований и последующим авторам монографии [380] к оценке доза-эффект для скелета и лёгких при ингаляционном и интратрахеальном поступлении трансурановых элементов. Ведущим (79%) типом зависимости доза-эффект для злокачественных опухолей скелета в диапазоне 0÷20 Гр является линейно-экспоненциальная функция; в диапазоне 0÷4 Гр ведущим (83%)

является линейная функция. Однако, в широком диапазоне доз менее 1 Гр (0,0003÷0,2 Гр) в эксперименте на 2411 крысах, подвергшихся воздействию ^{239}Pu и ^{241}Am, обнаружено 12 случаев злокачественных опухолей скелета (0,5%), число которых превышает контрольный уровень, при этом линейной зависимости не обнаружено или она слабая. Авторами высказывается версия порога для 99,5% животных и отсутствие его для 0,5%, что возможно связано с глубокими исходными нарушениями в системе противоопухолевого иммунитета.

Что касается лёгких, то в когорте подопытных крыс (10199 особей), в органы дыхания которых вводили различные количества α-излучателей, у 1676 особей (16,4%) диагностировали различные гистологические типы злокачественных опухолей лёгких (без лимфоретикулосарком) против 0,3% (6 опухолей у 1990 контрольных животных). Авторами установлено, что ведущей моделью зависимости в интервале 0÷100 Гр; 0÷25 Гр; 0÷18 Гр является линейно-экспоненциальная зависимость (82%), а в интервале 0÷5 Гр – линейная зависимость (18%) [380].

Расчёты частоты рака лёгкого в интервале доз до 5 Гр при вдыхании различных соединений ^{239}Pu показали, что достоверные различия могут быть зафиксированы при равной численности сравниваемых когорт (~2000 каждая) на уровне 0,075 Гр и выше [380].

По данным многолетних экспериментальных исследований, выполненных отечественными и зарубежными авторами по оценке стохастических эффектов для инкорпорированных радионуклидов α-, β-, γ-излучателей, в данной работе проведен анализ канцерогенного риска низких уровней излучения путем сравнения эффекта в диапазоне минимальных из изученных доз и контроля. В качестве экспериментальной модели, в основном, использовались белые нелинейные крысы, продолжительность жизни которых (три года) позволяет проследить развитие радиационных эффектов, в том числе опухолей, на протяжении всей жизни. [175, 367]

Анализ и систематизация экспериментального материала, а также эпидемиологических исследований, полученных на основе литературных данных, позволили установить уровни доз инкорпорированных радионуклидов, которые не вызывают развития ряда бластомогенных эффектов. В качестве α-излучающих нуклидов рассмотрены ^{241}Am, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{239}Pu, ^{252}Cf, ^{237}Np, ^{244}Cm.

Величина дозы, при которой не возникает опухолевых эффектов в основных органах депонирования радионуклидов, а также эндокринных органах, гормонозависимых органах, приведена в таблице 5.1.2. По данным разных авторов для растворимых соединений α-излучателей уровень доз, не вызывающих развития опухолей скелета, колеблется от 0,1 до 2,0 Гр по экспериментальным данным и от 0,5 до 10 Гр по эпидемиологическим данным.

Для опухолей легких эти величины составляют для растворимых соединений 0,4-0,8 Гр и 0,8 Гр, по экспериментальным и эпидемиологическим исследованиям соответственно, а для двуокиси ^{239}Pu по экспериментальным данным 0,75-1,5 Гр. Для лейкозов 0,005-0,5 Гр, для опухолей эндокринных желез 0,2-1,4 Гр, для опухолей молочных желез – 0,2-0,5 Гр (данные экспериментальных исследований). Таблица 5.1.2.

Таблица 5.1.2 – Величина дозы, не вызывающая развития опухолевых эффектов при поступлении α-излучающих нуклидов по данным эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Радионуклид	Название опухоли	Порог дозы (Гр) по данным исследований	
		эпидемиологическим	экспериментальным
^{226}Ra	остеосаркома	0,5-10,0 [373, 374, 377]	0,5 – 2,0 [18, 375]
^{224}Ra	остеосаркома	0,5 - 0,9 [219, 376, 377]	-
^{241}Am, ^{252}Cf, ^{239}Pu ^{238}Pu, растворимые соединения	остеосаркома	-	0,2 – 1,4 [17, 280, 284, 285, 286, 287]
^{239}Pu цитрат, ^{239}Pu пентакарбонат	опухоль легких	0,8 [381, 382, 383, 387]	0,4 – 0,8* [17, 280]
^{239}Pu двуокись	опухоль легких	-	0,75 – 1,5 [368, 384, 385]
^{241}Am, ^{244}Cm, ^{239}Pu	лейкоз	0,01** [211, 349, 373]	0,005 – 0,05 [258, 284, 386]
^{239}Pu, ^{241}Am, ^{252}Cf	опухоли эндокринных органов	-	0,2-1,4 [258, 284, 287]
^{239}Pu, ^{241}Am, ^{252}Cf	опухоль молочной железы	-	0,2 – 1,5 [258, 284, 286, 287]

* по данным Ю.И. Москалева (1989) доза на легкие 0,25-0,78 Гр является минимально эффективной

** персонал атомных предприятий

Таким образом, представленные литературные и собственные научные данные свидетельствуют о том, что в большинстве экспериментов отмечается клинический порог возникновения ряда доброкачественных и злокачественных опухолей при разных путях поступления в организм α-излучающих нуклидов. Наиболее изученными в этом отношении являются трансурановые радионуклиды: растворимые соли $^{238-239}$Pu, ^{241}Am,

^{252}Cf, ^{237}Np. Наиболее важной явилась оценка их бластомогенной эффективности для критических органов – скелета и легких (в случае интратрахеального или ингаляционного поступления радионуклидов).

На основании собственных экспериментальных и литературных данных пороговыми можно считать минимальные значения в диапазоне пороговых доз, приведенных различными авторами. Дозой, не вызывающей развитие остеосарком является доза 0,1 Гр, опухолей лёгких – 0,1 Гр, лейкозов – 0,005 Гр, эндокринных органов – 0,2 Гр, молочной железы – 0,2 Гр. Исключение составляет ^{237}Np, который в дозах 0,015 Гр на скелет вызывает развитие единичных остеосарком. Необходимо напомнить, что спонтанный уровень частоты остеосарком для крыс составляет 0,015%, для человека 0,07%. Авторы работы [283] показали, что доза на скелет крыс равная 0,08 Гр за всю жизнь ответственна за возникновение остеосарком у 0,72%. Применительно к человеку близкая доза (0,1 Гр) будет вызывать возникновение остеосарком с сокращением продолжительности жизни с частотой, лишь в 2 раза превышающей спонтанную, а время появления основной части дополнительных случаев остеосарком (0,59%), можно ожидать в возрасте примерно 80 лет.

Редкоионизирующее излучение

β-излучатели

В случае поступления радионуклидов, на дозовую зависимость могут влиять многие факторы. Для таких радионуклидов, как ^{90}Sr или ^{239}Pu с большим физическим периодом полураспада и большим биологическим периодом полувыведения из организма, облучение будет продолжаться после поступления в течение оставшейся жизни животного, что затрудняет установить связь между частотой опухолей и дозой облучения. Дополнительные трудности при интерпретации данных по дозовому ответу обусловлены гетерогенностью распределения дозы между органами и тканями тела, а также временными изменениями распределения радионуклидов.

В ряде обзоров и статей исследовали зависимости "доза-эффект" при индукции опухолей у животных, подвергнутых воздействию либо α-излучателей, либо β-, γ-излучателей [350]. Большая часть имеющейся информации относится к индукции опухолей костей после поступления радионуклидов в кровь или опухолей легких после вдыхания радиоактивных веществ в различных химических формах. Получен широкий спектр дозовых зависимостей. Они охватывают данные, которые можно аппроксимировать простыми линейными и другими формами ответа, с ясным указанием на порог.

Возникновение опухолей костей у мышей, крыс, собак и свиней, которые получали ранжированные дозы от ^{90}Sr, было исследовано Mays и Lloyd [362]. Хотя данные для малых доз были ограничены и различные биологические виды имели различную

чувствительность по индукции опухолей, во всех случаях частота опухолей костей при наименьших исследованных дозах была меньшей, чем можно было бы предвидеть на основании линейного дозового ответа. Так, у гончих собак, с усредненными дозами на скелет от ^{90}Sr за один год до смерти в интервале от 0,27 Гр до 111 Гр, не было найдено опухолей в трех группах с наименьшими дозами (1, 3,35 и 5,97 Гр), в то время как при 21,7 Гр выявлено 8 % опухолей. О сходных данных сообщалось в отношении индукции остеосарком при воздействии ^{90}Sr на самок мышей CF_1 . В группах по 100 животных при дозах на кости в пределах от 0,26 до 120 Гр, среди животных с усредненными дозами ниже 10 Гр (1,3; 4,5 и 8,9 Гр) значимого повышения частоты опухолей найдено не было [388, 390]. Для интерпретации зависимости "доза-эффект" частоты развития опухолей костей были созданы сложные модели. Raabe [375] описал пример для предсказания рисков, связанных с длительным воздействием ионизирующего излучения от отложившихся в организме радионуклидов. Для долгоживущих радионуклидов, таких как ^{90}Sr, ^{226}Ra или ^{239}Pu, доза облучения будет формироваться в течение жизни животного. Raabe и соавт. [364, 365] интерпретировали данные различных исследований в течение всей жизни гончих собак, подвергнутых воздействию β- или α-излучателей после инъекций, заглатывания или вдыхания. Накопленная поглощенная доза, требующаяся для достижения заданного уровня риска рака, оказалась меньше при более низких мощностях дозы, чем при более высоких, а для времени индукции, необходимого для выявления опухолей, наблюдалась тенденция к удлинению его при более низких мощностях дозы, так что оно могло превысить нормальную продолжительность жизни животного. При интерпретации этих данных авторы предположили, что для развития фатального радиационно-индуцированного рака при самых низких мощностях дозы имеется эффективный порог.

Имеются некоторые сведения по индукции опухолей у крыс, подвергнутых воздействию β-/γ-излучателя ^{144}Ce в виде окиси [391]. Самцы и самки крыс F344/N общей численностью в 1059 особей, (возраст около 12 недель) облучались при ранжированных уровнях $^{144}CeO_2$, а еще 1064 крысы служили контролем (подвергались воздействию стабильного CeO_2). Группы крыс получили средние дозы на легкие, равные 3,6; 12 и 37 Гр. Частота, I (%), опухолей легкого увеличивалась с возрастанием дозы на легкие и ее можно было представить линейной функцией в виде $I = 0,13 + 0,51\ D$ $Гр^{-1}$, где D — доза в Грэях. Так как объем данных был ограниченным, то более сложные функции, такие как линейно-квадратичная, линейно-квадратичная с экспонентой и функция Вейбулла, также удовлетворительно описывали дозовую зависимость в пределах диапазона доз в этом исследовании.

Большой интерес представляют экспериментальные данные, полученные группой авторов, [392] получивших зависимость доза-эффект для ряда опухолей у белых нелинейных крыс, которым вводили в/б ^{249}Bk. Оценивалось общее количество

злокачественных опухолей, частота опухолей костей, молочных желез, щитовидной железы, мягких тканей (рисунок 5.1.4 – 5.1.6). Среднее количество крыс в группе – 28. Опухоли костей – это веретеноклеточная саркома, фибросаркома и остеосаркома. Злокачественные опухоли мягких тканей – фибросаркомы (соединительно-тканного гистогенеза). Опухоли лимфоидной ткани и кроветворной системы – миэлоидные ткани (тимомы, лимфосаркомы) с локализацией в легких, вилочковой железе, лимфатических узлах, опухоли щитовидной железы – медуллярные раки.

На приведенных рисунках показано, что количество ^{249}Bk, которое не вызывает развития опухолей, по сравнению с контролем, составляет: для лимфатической и кроветворной ткани, щитовидной железы и суммы злокачественных опухолей – 0,0185 МБк/кг, молочной железы – 1,85 МБк/кг (за счет высокого спонтанного уровня частоты опухолей молочных желез крыс-самок), мягких тканей – 9,25 МБк/кг.

Доказательством возможности появления опухолей легких и бронхов у человека под влиянием β-излучателей косвенно могут служить результаты опытов на животных. В [52, 49] проанализированы практически все имеющиеся в настоящее время данные по канцерогенезу. Авторы показали, что химически растворимые соединения радионуклидов, быстро и полностью всасывающихся в легких, не вызывают рака легких и бронхов при ингаляционном поступлении. К таким β-излучающим радионуклидам относятся все известные соединения ^{3}H, ^{137}Cs, ^{24}Na, растворимые соединения ^{89}Sr и ^{90}Sr. В то же время радиоактивные элементы, которые из легких удаляются медленно, после ингаляции могут вызвать опухоли легких. Здесь речь идет о таких β-излучателях, как ^{144}Ce, ^{91}Y, оксиды ^{106}Ru, ^{32}P, ^{59}Fe и ^{35}S. Для возникновения опухоли легких у экспериментальных животных при ингаляционном поступлении β-излучающих радионуклидов необходимо накопление достаточно высоких поглощенных доз - не менее 10 Гр. В этом случае у 10-15% животных возникают опухоли легких. С увеличением поглощенной дозы до 300 и 500 Гр количество опухолей легких в опыте достигает 40 и 60% соответственно. Следует подчеркнуть, что форма кривой доза-эффект нелинейна, она вогнута вверх и обрывается при дозе 10 Гр. Отчетливо выражен клинический порог ниже 10 Гр в случае поступления β-излучателей.

По данным Raabe [370] пороговые дозы на легкие молодых биглов составили 10 Гр для ^{90}Sr, 50 Гр (^{90}Y), 70 Гр (^{144}Ce), 20 Гр (^{91}Y), 80 Гр (^{91}Sr).

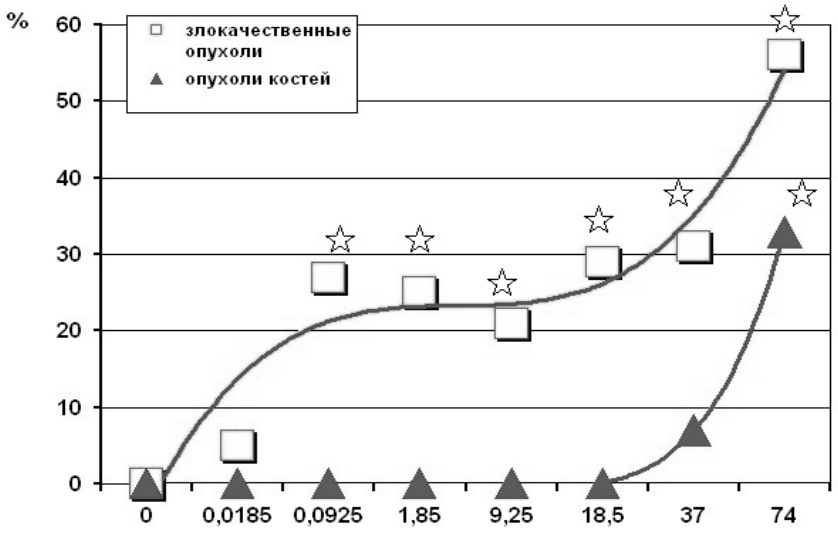


Рисунок 5.1.4 – Частота возникновения злокачественных опухолей и опухолей скелета при внутрибрюшинном введении различных количеств ^{249}Bk. (☆ - различия с контролем достоверны) [392]

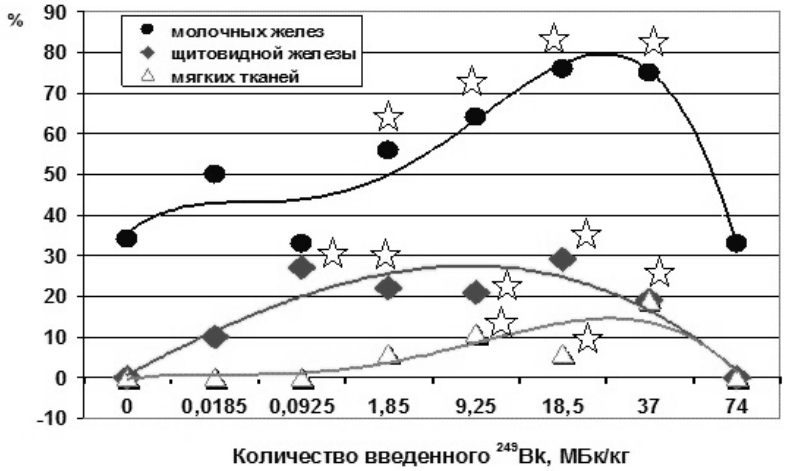
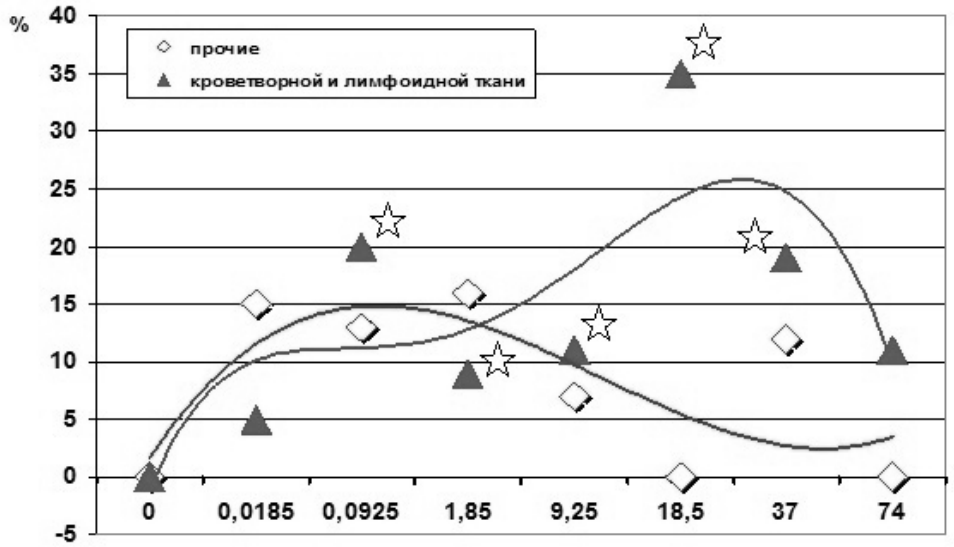


Рисунок 5.1.5 – Частота возникновения опухолей молочных желез, опухолей щитовидной железы и опухолей мягких тканей при внутрибрюшинном введении различных количеств ^{249}Bk. (☆ - различия с контролем достоверны) [392]



Количество введенного ^{249}Bk, МБк/кг

Рисунок 5.1.6 – Частота возникновения опухолей кроветворной и лимфоидной ткани и прочих опухолей при внутрибрюшинном введении различных количеств ^{249}Bk. (☆ - различия с контролем достоверны) [392]

Внешнее γ-излучение

В конце 1970-х, Ullrich и Storer опубликовали ряд работ по индукции опухолей у облученных мышей [393, 394]. Полученные данные содержали всесторонние сведения по эффектам дозы и мощности дозы при индукции ряда опухолевых заболеваний, включая миелоидный лейкоз и солидные опухоли: яичников, гипофиза, легкого и вилочковой железы.

Сведения по индукции миелоидного лейкоза у облученных мышей объединены в таблице . Анализ данных указывает, что частота миелоидного лейкоза увеличена по сравнению с контролем при дозах около 0,5 Гр и выше. Данные были подогнаны под линейные, линейно-квадратичные и порогово-линейные дозовые зависимости. Все три модели дают хорошее соответствие данным, и в случае порогово-линейной модели оказалось возможным получить порог около 0,22 Гр (рисунок 5.1.7, таблица 5.1.3).

В таблице 5.1.4 приводятся уровни облучения, при которых можно было наблюдать значимое повышение рисков лейкоза и солидных злокачественных новообразований. Наименьшая доза, при которой можно было определить значимый эффект по частоте опухолей очень различается от работы к работе. Это зависит от факторов, которые влияют на статистическую мощность, таких как: число используемых мышей, спонтанная частота рака, тип рака, уровень радиационного риска, используемый диапазон доз и период наблюдения.

Таблица 5.1.3 – Модельная аппроксимация данных по миелоидному лейкозу у мышей, подвергнутых воздействию γ-излучения от источника ^{60}Co.

Модельная функция	C	α	β	D^0	X^2	DF
$I=C+\alpha D^a$	0,64±0,009	1,13±0,13	-	-	4,7	6
$I=C+\alpha D\beta D^{2B}$	0,69±0,009	0,87±0,39	0,22±0,15	-	2,7	5
$I=C+\alpha(D-D_0)^c$	0,72±0,008	1,55±0,18	-	0,22±0,14	2,6	5

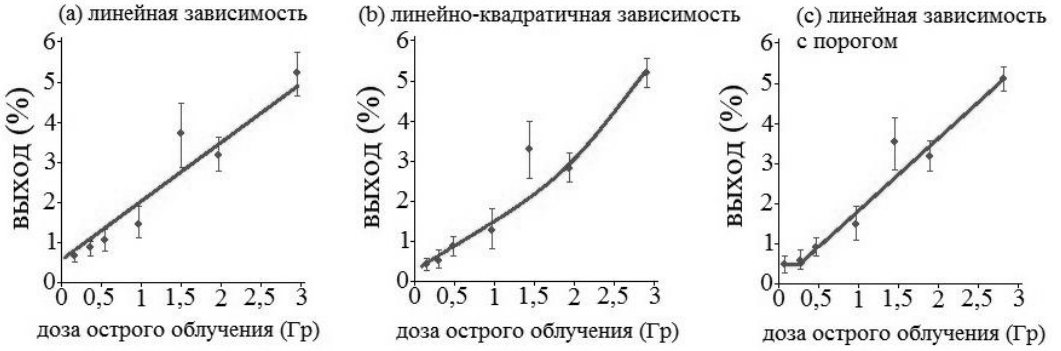


Рисунок 5.1.7 – Зависимости доза-эффект, построенные для данных по миелоидному лейкозу у самок мышей линии RFM [393, 394].

Таблица 5.1.4 – Частота развития миелоидного лейкоза у самок мышей линии RFM, подвергнутых острому γ-облучению [393, 394].

Доза (Гр)	Число животных	Частота развития лейкоза
0	763	0,72 ± 0,10
0,1	2827	0,72 ± 0,15
0,25	965	0,84 ± 0,30
0,5	1918	1,17 ± 0,26
1,0	1100	1,60 ± 0,41
1,5	1054	3,60 ± 0,76
2,0	1099	3,22 ± 0,43
3,0	4133	5,20 ± 0,51
Итого	17859	

Среди опухолей у мышей одна из наиболее изученных является опухоль вилочковой железы. Дозовая зависимость для индукции тимусных лимфом после острого облучения всего тела, определенная во многих исследованиях, относится к пороговому типу

(рисунок 5.1.8). Так, Maisin и соавт. [396] облучали самцов мышей в возрасте 12 недель в разовых или фракционированных дозах γ-излучения ^{137}Cs (4 Гр - мин$^{-1}$) в диапазоне от 0,25 до 6 Гр. Кривая дозового ответа имела порог. Частота тимусных лимфом была повышенной по сравнению с контролем только после облучения в дозах 4 Гр и выше. Аналогично, Ullrich и Storer [393, 394] изучали зависимость "доза-эффект" для тимусной лимфомы у самок мышей RFM/Un. Облучение проводили при 0,45 Гр - мин$^{-1}$ и 0,06 мГр - мин$^{-1}$. При высокой мощности дозы частота лимфом возрастала как квадрат дозы до 0,25 Гр, хотя нельзя было исключить порог при ответе до примерно 0,1 Гр. В этом ограниченном диапазоне доз предположение о линейности было отвергнуто. От 0,5 до 3 Гр повышение частоты с дозой было почти линейным. При более низкой мощности дозы ответ наилучшим образом описывается линейно-квадратичной дозовой зависимостью с пологим (возможно, нулевым) начальным наклоном кривой, что опять же допускает возможность порога при малых суммарных дозах.

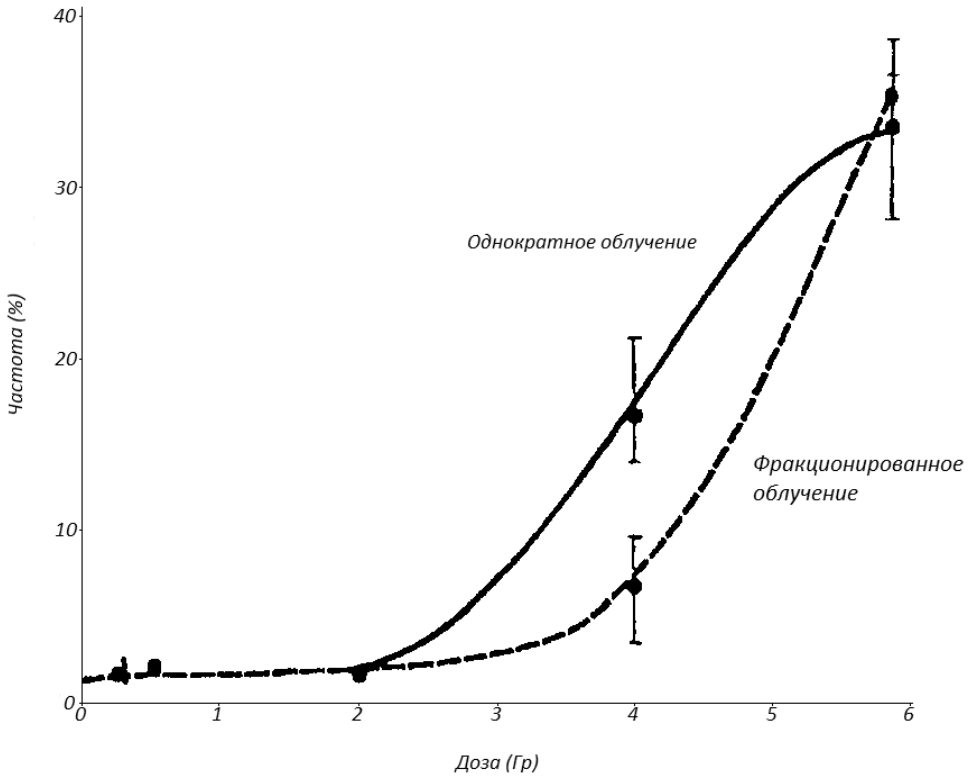


Рисунок 5.1.8 – Частота развития тимической лимфомы у мышей, как функция дозы для однократного или фракционированного рентгеновского облучения [396].

В документе [350] приведены минимальные дозы внешнего облучения, при котором наблюдалось значимое повышение частоты рака у мышей. Таблица 5.1.4а.

Таблица 5.1.4а – Минимальные дозы внешнего облучения, при котором наблюдалось значимое повышение выхода рака у мышей. [350]

Вид рака	Линия мышей	пол	Вид излучения	Доза (Гр)
Миелоидный лейкоз	RFM CBA-H BC3F	самцы самцы самки самки самцы самцы самки	рентгеновское гамма гамма гамма рентгеновское гамма рентгеновское	0,25 1 1 2 0,5 1,5 1
Тимусная лимфома	RFM	самцы самцы самки самки	гамма рентгеновское гамма	1 3 1 2
Аденокарцинома легкого	BALB-c SAS/4	самки оба	гамма рентгеновское	0,5 2,5
Аденокарцинома молочной железы	BALB-c	самки	гамма	0,2
Опухоль яичника	$BC3F_1$ BALB-c RFM	самки самки самки	рентгеновское гамма гамма	0,16 0,25 0,5
Гарденеровская опухоль молочной железы	RFM	самцы	гамма	3
Все солидные опухоли	$BC3F_1$	самки	рентгеновское	$1,3^{ab}$ 4

a - кроме опухоли яичника, b - p-0,05.

При индукции опухолей яичников у мышей, подвергшихся рентгеновскому или γ-облучению, также показано наличие порога в функциях ответа для некоторых линий. Это отражается в резко выраженном эффекте дозы и мощности дозы [393, 394 и др.]. Так, у мышей SPF/RFM, подвергнутых облучению при 0,45 Гр - мин$^{-1}$, было получено значимое повышение частоты опухоли в дозах от 0,25 до 3 Гр. Данные можно аппроксимировать линейно-квадратичной дозовой функцией с отрицательным линейным членом, $I(D) = 2,3 + (-23)D + 1,8D^2$ ($p>0,25$) или порогово-квадратичной моделью, $I(D) = 2,2 + 2,3(D - D^*)^2$ ($p>0,75$), где пороговая доза, D*, оценивается в 0,12 Гр. Линейные и квадратичные дозовые функции были отклонены. Эта характеристика ответа, как считают, отражает тот факт, что развитие опухоли яичников у мышей, по-видимому, следует за изменениями гормонального статуса, которые наступают после гибели существенной доли ооцитов.

Облучение при низкой мощности дозы менее эффективно в отношении гибели клеток. Вследствие этого, эффективность индуцирования опухолей при низкой мощности дозы существенно снижена – примерно в 6 раз. Результаты позволили предположить возможность порога вплоть до значения около 0,115 Гр.

Оценены уровни доз, не вызывающих возникновения опухолей в критических органах наиболее важных β-излучателей, таких как ^{90}Sr, ^{137}Cs, ^{140}La, ^{144}Ce, ^{131}I, а также внешнего γ-излучения.

Таблица 5.1.5 – Величина дозы, не вызывающая развития опухолевых эффектов от редкоионизирующих источников излучения по данным эпидемиологических и экспериментальных исследований

Радионуклид	Название Опухоли	Порог дозы (Гр) по данным исследований	
		эпидемиологическим	экспериментальным
^{144}Ce, ^{90}Sr, ^{140}La хлорид	остеосаркома	—	12,1-24,0 [397-399, 402]
^{90}Sr, ^{137}Cs, ^{249}Bk	лейкоз	0,2 – 0,5 [163, 376, 406, 407]	0,1-2,5 [43, 399, 400, 403]
Внешнее облучение	лейкоз	0,005*; 1,1 [408-418]	0,25-2,5 [393, 396, 404, 405]
^{90}Sr, ^{137}Cs, ^{131}I,	опухоли эндокринных органов	—	0,1-2,0 [399, 403, 419]
^{131}I	опухоли щитовидной железы	0,1-2,0 [241, 422-429]	0,1-3,0 [261, 262, 420, 421]
Внешнее облучение, ^{137}Cs, ^{131}I	опухоли молочных желез	0,2 [430, 431]	0,2-0,5 [241, 432]
Внешнее облучение	опухоли яичников надпочечников гипофиза	—	0,12-0,5 [48, 174, 393]

* расчетная величина

Величины дозовых порогов получены в результате обобщения и анализа фактических эпидемиологических и экспериментальных данных путем сравнения эффекта в диапазоне минимальных из изученных доз и контроля.

Установлено, что уровень доз, не вызывающих развития лейкозов для ^{90}Sr, ^{137}Cs, ^{249}Bk составляет по данным эпидемиологических исследований 0,2-0,5 Гр, экспериментальных – 0,1-2,5 Гр.

Пороговая доза для остеосарком, при введении растворимых соединений ^{90}Sr, ^{140}La, ^{144}Ce, экспериментальным животным довольно высока и составляет по данным авторов 12,1-24 Гр. Безопасные уровни ^{90}Sr, ^{137}Cs, ^{131}I для опухолей эндокринных органов по данным экспериментальных исследований, в том числе и для щитовидной железы, составляет 0,1-3,0 Гр. Порог возникновения опухолей щитовидной железы у человека по данным разных авторов колеблется от 0,1 до 2,0 Гр.

При воздействии внешнего γ-облучения лейкозы не возникнут у человека, по данным разных авторов, при дозах 1,1 Гр, а у животных при дозах 0,25-2,5 Гр, опухоли молочных желез у человека не возникнут при 0,2 Гр, а у животных -0,2-0,5 Гр. Пороговая доза для опухолей яичников по данным экспериментальных исследований составит 0,12-0,5 Гр.

Обращает на себя внимание, что величины безопасных уровней доз для опухолей, вызванных β-, γ-излучателями, (лейкозы, опухоли щитовидной и молочной железы – таблица 5.1.5) близки по своему значению по эпидемиологическим и экспериментальным данным так же, как безопасные уровни доз α-излучателей для опухолей легких и скелета (таблица 5.2.5).

Для других видов опухолей такого сравнения провести невозможно из-за отсутствия эпидемиологических данных. В литературе имеются данные (Raabe O.G. et al. 1994, 1995) по сравнению индукции опухолей костей у человека и мышей CF_1 с данными, полученными у гончих собак. Когда время нормализовали по продолжительности жизни, то для всех трех биологических видов были найдены почти идентичные функции риска злокачественных опухолей костей «мощность дозы/время», которые можно представить одной медианной регрессией. Результаты проведенного анализа по действию уровней доз, не вызывающих клинических изменений у экспериментальных животных, сопоставлены с имеющимися эпидемиологическими данными и свидетельствуют о том, что:

- Для оценки уровней радиационного воздействия, не вызывающих бластомогенных эффектов, возможна прямая экстраполяция экспериментальных данных на человека.

- Фактические научные данные по влиянию на здоровье ионизирующего излучения противоречат гипотетической линейной беспороговой модели «доза-эффект».

- В связи с тем, что существующие модели не позволяют правильно экстраполировать риск облучения в области малых, средних и больших доз, выходом из положения является эмпирическое обоснование пределов дозы и дальнейший анализ экспериментальных данных, интеграция их с реальными эпидемиологическими исследованиями по оценке безопасных уровней внутреннего облучения.

5.2 Влияние модифицирующих факторов на зависимость доза-эффект при действии ионизирующего излучения

5.2.1 Значение гистологического типа тканей в проявлении бластомогенных эффектов радиации

Значение модифицирующего действия ряда факторов на риск развития рака описали Y. Shimada, M. Nishimura et al. 2011 [434], отметившие особое значение возраста, пола, генетической предрасположенности и таких как сигаретный дым и асбест. При этом авторы уделили большое внимание необходимости интеграции экспериментальных данных, полученных на животных, с эпидемиологическими. Интерес представляет достоверность индукции опухолей, начиная с 50 мГр.

Oghiso и соавт. сравнивали зависимость "доза-эффект" для первичных опухолей, классифицированных по гистологическому типу, после разового вдыхания $^{239}PuO_2$ крысами Вистар [389]. Это исследование проводилось на 130 контрольных животных и на 310 животных, подвергавшихся воздействию $^{239}PuO_2$, которых разделили на семь групп. Начальное содержание последнего в легких варьировало в различных группах примерно между 97 и 1670 Бк, что соответствовало усредненным дозам на легкие от 0,7 до 8,5 Гр. При оценке частоты и скорости развития опухолей обнаружились дозовые различия. Как правило, при меньших дозах (<1 Гр) индуцировались метаплазия и доброкачественные аденомы, в то время как злокачественные карциномы были индуцированы при относительно больших дозах (>1,5 Гр) (рисунок 5.2.1.1). Пик частоты для аденом приходился на дозу 0,7 Гр, для аденокарцином - на 2,9 Гр, для аденоплоскоклеточной и плоскоклеточной карцином - на 5,4-8,5 Гр. Как считали авторы, эти результаты указывают на дифференцированный дозовый ответ при канцерогенезе в легких, так как метаплазия и доброкачественные аденомы развиваются при меньших дозах (<1,0 Гр), а злокачественные карциномы - при больших дозах, (>1,5 Гр). Примечательно также, что продолжительность жизни в группе с дозой 0,7 Гр (871± 105 суток) была значимо больше таковой в контрольной группе (790±144 суток, $p<0,01$). В группах с большими дозами продолжительность жизни была короче.

Пороговый тип ответа не был обнаружен у 344 крыс, подвергнутых воздействию ^{244}Cm в виде окиси. Группы по 100 - 200 самцов и самок крыс получали усредненные дозы на легкие от $^{244}Cm_2O_3$ в интервале от 0,2 до 36 Гр [388]. Как правило, распространенность доброкачественных и злокачественных новообразований легкого увеличивалась с увеличением усредненной дозы на легкие. Для опухолей легкого полученные данные удовлетворительно аппроксимировались линейной функцией дозового ответа ($I = 0,38 \pm 0,04$ Гр$^{-1}$). Ответ у крыс, подвергнутых облучению от $^{239}PuO_2$ ($I = 0,70 \pm 0,07$ Гр$^{-1}$), был вдвое сильнее ответа после облучения от $^{244}Cm_2O_3$.

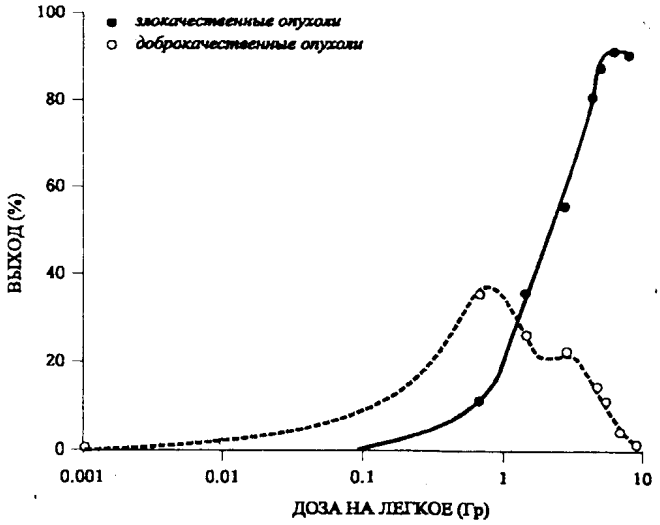


Рисунок 5.2.1.1 – Доброкачественные и злокачественные опухоли легкого у крыс после ингаляции аэрозолей $^{239}PuO_2$ [389].

В поздние сроки у крыс при поражении плутонием часто возникали злокачественные опухоли легких. Р. Л. Ерохин с соавт. [386] при гистологическом исследовании обнаружили рак легких. При этом плоскоклеточный рак встречался чаще, чем аденокарцинома.

Исследования Н.А. Кошурниковой [381] показывают, что поражение лимфоидной ткани легкого и регионарных лимфатических узлов у крыс, получавших интратрахеально растворимые соединения плутония, всегда менее тяжелое, чем поражение соединительнотканных структур, альвеолярной паренхимы, бронхиального дерева и кровеносных сосудов легкого. Различие в реакции разных структур легочной ткани отличается у собак после ингаляции им нерастворимой двуокиси плутония. Этим может быть объяснено, что величины пороговых доз для разных видов опухолей тоже могут значительно отличаться.

Гистоауторадиографическое исследование показало, что наибольшее количество крупных агрегатов плутония у крыс расположено в рубцах области корня легкого. «Звезды» из треков α-частиц располагались вместе с глыбами пигмента в соединительнотканных клетках или внеклеточно между гиалинизированными коллагеновыми волокнами. Отдельные агрегаты видны в склерозированных участках по периферии легких, в межальвеолярных перегородках и под плеврой. Единичные звезды располагались в просвете альвеол и перибронхиальной, склерозированной лимфоидной ткани.

В уникальном эксперименте последних лет на собаках Биглах оценивалась сравнительная эффективность ^{238}Pu, ^{239}Pu оксидов по развитию лёгочного фиброза и рака

лёгких после ингаляции аэрозолей с различным размером частиц. Через 15 лет после экспозиции модель риска лёгочного фиброза была значительно лучше для пороговой модели. Порог развития фиброза для ^{238}Pu составил 0,7-1,5 Гр, для ^{239}Pu – 2 Гр, при комбинированном действии ^{238}Pu и ^{239}Pu – 1,5 Гр. Рак лёгкого у собак описывался линейной или квадратичной зависимостью, порога не выявлено [385]. Однако, по мнению авторов, использованные дозы в эксперименте были достаточно высоки.

На рисунках 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.1.4 показано, что частота возникновения опухолей легких у крыс отмечается при кумуляции определенной дозы в легких, а так же продемонстрировано модифицирующее влияние гистологического типа тканей на зависимость доза-эффект [375, 386]. Для разных соединений плутония максимальные значения частоты опухолей отличаются по величине дозы. В то же время безопасные уровни доз при ингаляционном и интратрахеальном поступлении $^{239}PuO_2$, $^{238}PuO_2$ и $Na_2(^{239}PuO_2)$ лежат в близком диапазоне доз по изученным видам опухолей лёгких. Безопасный уровень по суммарной частоте опухолей равен 0,5 Гр, аденокарценомам 0,1-0,5 Гр, плоскоклеточному раку 8 Гр.

Индукция опухолей, в том числе остеосарком, различна для разных α- излучающих радионуклидов. На рисунке 5.2.1.5 показано, что частота выхода остеосарком у мышей плутонивоевой группы выше, чем у мышей с другими α- радионуклидами. Анализ приведенных данных показал, что ОБЭ плутония по сравнению с другими α-излучающими изотопами не является величиной постоянной. Величина сравнительной токсичности плутония существенно меняется от дозы и для разных критериев различна. Как правило, величина ОБЭ плутония тем больше, чем большие эффекты сравниваются. Так, для сокращения продолжительности жизни мышей на 90% достаточно ввести ^{239}Pu в 35 раз меньше, чем ^{226}Ra, в 3,5 раза меньше, чем ^{233}U, и в 1,5 раза меньше, чем ^{210}Po. Такая же закономерность наблюдается и при индукции остеосарком у мышей [375].

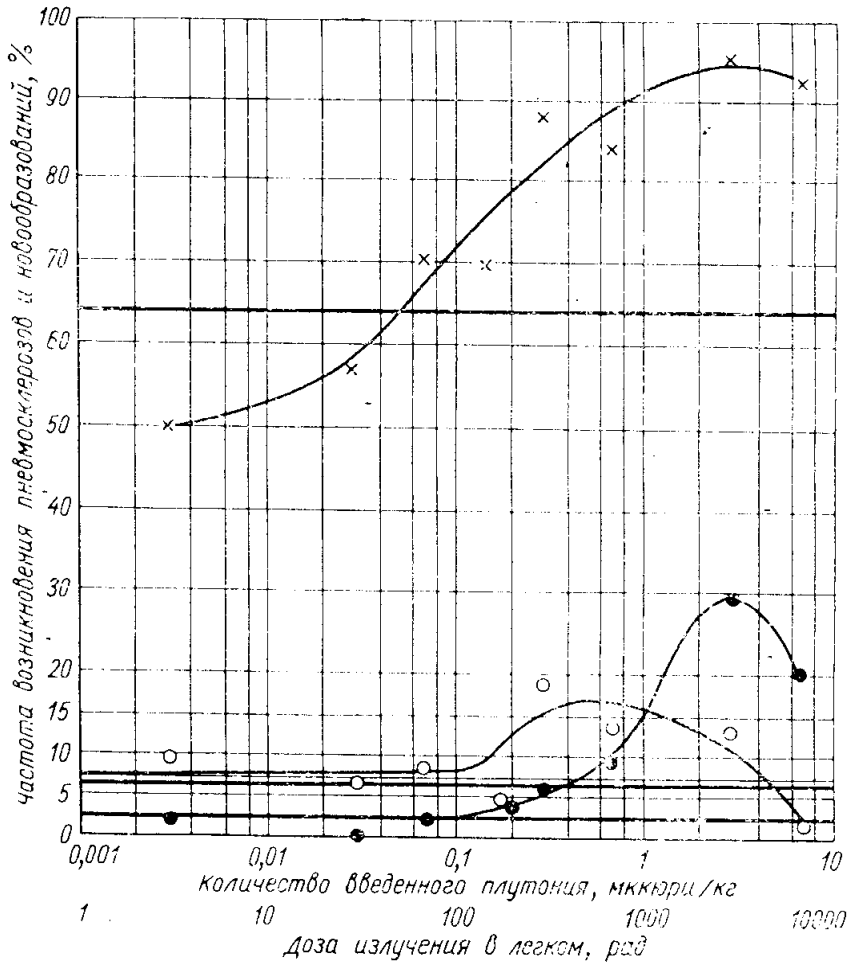


Рисунок 5.2.1.2 – Частота возникновения пневмосклерозов (х), плоскоклеточных раков и аденокарцином (•) и других опухолей легких (О) после внутритрахеального введения крысам азотнокислого плутония, (---) контроль. [386]

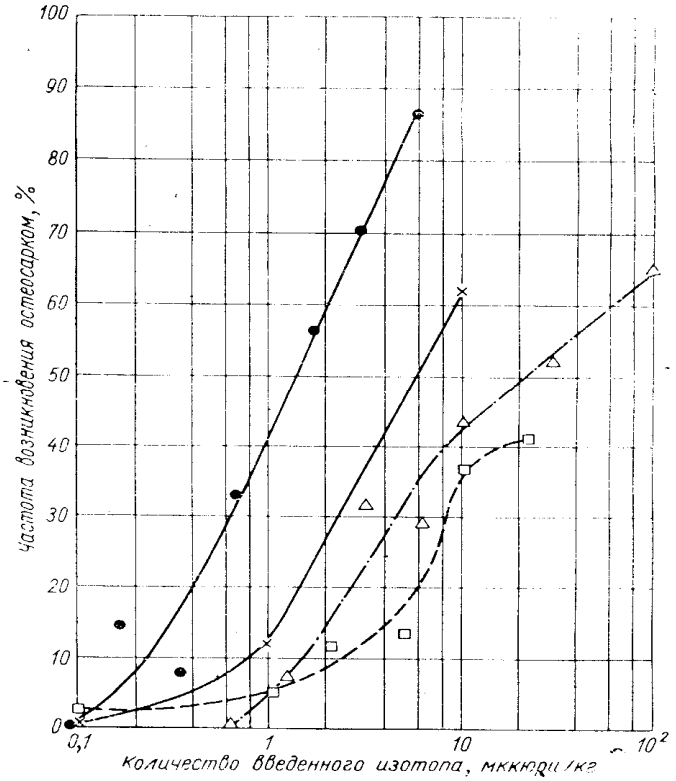


Рисунок 5.2.1.3 – Частота возникновения остеосарком у мышей, переживших латентный период после введения ^{239}Pu (•), ^{232}U (x), ^{233}U (□) и ^{226}Ra (△). [375]

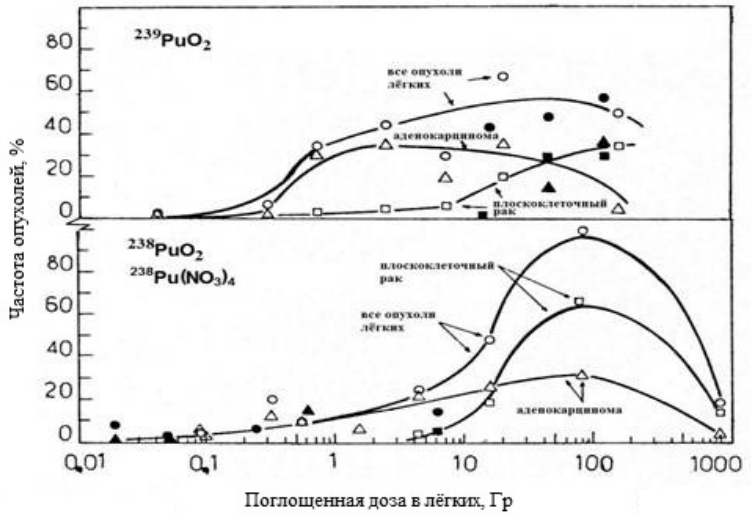


Рисунок 5.2.1.4 – Доза-эффект развития опухолей лёгких при инкорпорации соединений плутония.

○ - все виды опухолей, △ - аденокарцинома, □ - плоскоклеточный рак при ингаляционном поступлении $^{239}PuO_2$ (верхний рис.) и $^{238}PuO_2$ (нижний рис.);

● - все виды опухолей, ▲ - плоскоклеточный рак, ■ - аденокарцинома при интратрахеальном введении $^{239}PuO_2$ (верхний рис.), $^{238}Pu(NO_3)_4$ (нижний рис.) – собственные данные

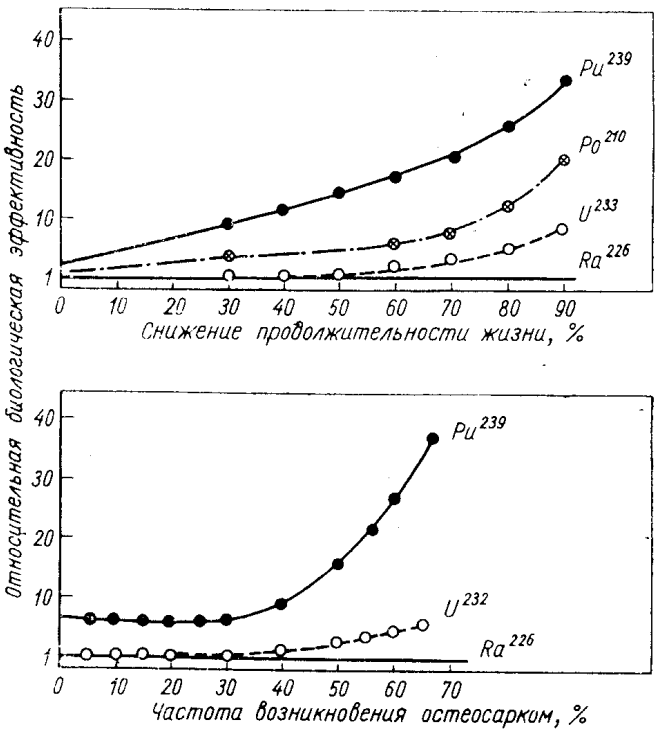


Рисунок 5.2.1.5 – ОБЭ для мышей некоторых α-излучателей относительно радия при их внутривенном введении [362]

Приведенные материалы об относительной эффективности плутония по сравнению с другими остеотропными и равномерно распределяющимися радиоактивными изотопами однозначно свидетельствуют о большей токсичности ^{239}Pu. Большая токсичность α-излучателя ^{239}Pu по сравнению с остеотропными β-излучателями понятна. Она обусловлена значительно большей плотностью ионизации и особенностями пространственного распределения дозы облучения в тканях.

5.2.2 Роль радиочувствительности в проявлении порогового эффекта радиации

При определении возможности обнаружения какого-либо эффекта облучения важное значение имеет число используемых животных и их чувствительность к действию радиации. Исследования на животных, как правило, не включают столь большого числа особей, как при обширных эпидемиологических исследованиях. Однако, их преимущество заключается в том,

что они заранее планируются. Группы облучаемых животных, как правило, генетически гомогенны, и можно выбрать число животных по каждой дозовой группе, чтобы получить максимум информации. Лабораторные животные подвергаются воздействию от источников излучения при контролируемых условиях, в частности, в отношении дозиметрии - намного больше определенности. При исследованиях на животных можно также получать информацию при облучении с различной мощностью дозы. Данные по облучению лабораторных животных позволяют, таким образом, получать сведения о форме дозовых зависимостей для ряда типов опухолей и сделать оценки наименьшей дозы, при которой можно наблюдать значимый эффект индукции опухолей после воздействия ионизирующего излучения. Возможность обнаружения радиационно-индуцированного рака зависит от количества животных, взятых в исследование, спонтанной частоты заболевания и радиочувствительности определенного типа опухоли (таблица 5.2.2.1) [350].

Таблица 5.2.2.1 – Статистически достоверные размеры выборок облученных и контрольных мышей, необходимые для обнаружения значимого роста риска развития опухолей [a].

Линия мышей	Вид опухоли	размер выборки			
		1000 мГр	100 мГр	10 мГр	1 мГр
RFM	тимусная лимфома b	1300	$1{,}2 \cdot 10^5$	$1{,}2 \cdot 10^7$	$1{,}2 \cdot 10^9$
RFM	миелоидный лейкоз c	1700	$1{,}2 \cdot 10^5$	$1{,}2 \cdot 10^7$	$1{,}2 \cdot 10^9$
CBA	миелоидный лейкоз d	30	300	4000	$1{,}3 \cdot 10^5$

a $p = 0{,}05$.

b спонтанный выход – $1{,}3 \cdot 10^{-1}$; предположена величина риска $3 \cdot 10^{-2}$ $Гр^{-1}$.

c спонтанный выход – $7 \cdot 10^{-3}$; предположена величина риска $7 \cdot 10^{-3}$ $Гр^{-1}$.

d спонтанный выход – $1 \cdot 10^{-4}$; предположена величина риска $1 \cdot 10^{-1}$ $Гр^{-1}$.

В работах [456, 457] проанализированы материалы экспериментов на животных, свидетельствующие о структурно-функциональном сходстве многих тканей, органов и систем у животных и человека.

Имеются также существенные различия между подопытными животными и человеком в отношении скорости обмена клеток и продолжительности жизни. Более того, на развитие опухолей у человека и у животных оказывают модифицирующее влияние разнообразные внутренние и внешние факторы, каждый из которых может в принципе влиять на зависимость «доза-эффект». Тем не менее, представляется, что большинство опухолей у лабораторных животных возникают из растущих клонов и развиваются, как и большинство опухолей человека, проходя этапы инициирования, активации и прогрессии. Поэтому эти опухоли имеют

существенное значение для понимания формы дозового ответа при индукции опухолей у человека и сущности вероятных эффектов при очень малых дозах [350].

По данным [49, 241] структуры клеток, ответственные за их опухолевое перерождение, весьма консервативны, так как обладают одинаковой радиочувствительностью и радиопоражаемостью у животных разных видов, в том числе и человека, а также у разных клеток одного и того же вида животных с различной физиологической функцией. По-видимому, в процессе эволюции структуры клеток, ответственные за их опухолевое перерождение, не претерпевают существенных изменений. Это дает право прямого переноса экспериментальных данных по стохастическим эффектам с животных на человека [241].

Сравнительный анализ параметров и доза-эффект, полученных для различных химических соединений α-излучателей при двух путях поступления (ингаляционный, интратрахеальный) показал существенное влияние на величину канцерогенного эффекта способа введения, физико-химической формы радионуклидов – ^{239}Pu и ^{241}Am. Канцерогенная эффективность в случае ингаляционного поступления ^{239}Pu по сравнению с интратрахеальным в 1,5 раза выше. Избыточная частота рака лёгкого при обоих способах введения труднорастворимых соединений ^{239}Pu (плутоний оксид, плутоний нитрат полимер, продукты гидролиза тетрафторида плутония) в 2 раза выше (40÷65%), чем при введении растворимых (плутоний цитрат, плутоний пентакарбонат) – 20-30%. Кроме того максимальная частота развития рака (плоскоклетоный рак плюс аденокарцинома) при внутритрахеальном поступлении труднорастворимых соединений плутония-239 в 3-5 раз выше, чем при поступлении растворимых соединений америция-241. [380]

5.2.3 Зависимость биологических эффектов от мощности дозы внутреннего облучения

Изучение вопроса о роли мощности дозы излучения имеет как теоретическое, так и большое практическое значение, поскольку позволяет лучше понимать закономерности суммации и восстановления лучевых повреждений в клетках и тканях при воздействии различных видов и источников радиации. Данные о соотношении мощность дозы - эффект позволяют более правильно оценивать возможные вредные последствия воздействия излучений на человека в профессиональных условиях, когда человек может подвергаться длительному воздействию.

Эпидемиологические данные в условиях длительного или хронического воздействия радиации в малых дозах крайне ограничены. Наиболее обширная информация о риске развития стохастических эффектов для людей получена для однократных или кратковременных воздействий излучения в дозах, равных и выше 0,1-1 Гр. Соответствующие коэффициенты по биологической эффективности хронического воздействия радиации, по сравнению с однократным или кратковременным воздействием, получены на основании экспериментальных данных.

В связи с целым рядом имевших место в Российской Федерации не регламентированных радиационных ситуаций: сбросы радиоактивных отходов в р. Теча (1949-1956 гг.), авария хранилища радиоактивных отходов ПО «Маяк» (1957 г.), испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, авария на ЧАЭС и др. - произошло значительное загрязнение биосферы техногенными радионуклидами, что обусловило актуальность проблемы хронического облучения. Особенное значение эта проблема имеет для Южно-Уральского региона, где в 50-е годы имели место 3 радиационных инцидента [162, 181, 435, 436]. Количественное изучение эффектов радиации и процессов репарации повреждений в условиях воздействия малых доз – одна из центральных проблем современной радиобиологии [435]. Эпидемиологические исследования в когорте людей Уральского региона, подвергшихся хроническому (преимущественно за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs) радиационному воздействию, и пострадавших в результате атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки показали, что сопоставимое по эффективной дозе, но различающееся по мощности облучение приводит к различным по степени выраженности эффектам. Одной из возможных причин более низкой биологической эффективности хронического радиационного воздействия может быть восстановление радиационно-индуцированных повреждений.

Важная информация в проблеме доза-эффект и роли мощности дозы в реализации радиобиологических эффектов получена в экспериментах с инкорпорацией радионуклидов. В отличие от действия внешних источников радиации при инкорпорации радионуклидов облучение организма даже после однократного их поступления в организм может продолжаться в течение всей жизни. В таких случаях мощность дозы излучения, как правило, низкая и падает со временем. Вследствие различий в характере распределения облучение организма может быть равномерным или неравномерным с преимущественным воздействием радиации на ткани в местах депонирования радионуклида – на скелет, лёгкие, печень, щитовидную железу или ЖКТ. Кроме того, радионуклиды отличаются энергией, видом излучения и эффективным периодом полураспада, что, с одной стороны, усложняет анализ результатов радиобиологических эффектов, наблюдаемых при инкорпорации радионуклидов, но, с другой, - значительно расширяет возможности эксперимента при изучении соотношений доза-эффект, роли мощности дозы и вида излучения.

Результаты экспериментальных исследований, выполненных на крысах, также свидетельствуют о важной роли мощности дозы в развитии отдалённой патологии. Так, остеосаркомогенная эффективность ^{90}Sr и ^{144}Ce существенно зависит от мощности и величины суммарной дозы. На уровне оптимальных остеосаркомогенных доз риск развития остеосарком у крыс составляет $0{,}25.10^{-2}$ $Гр^{-1}$, а на уровне доз, не влияющих на естественную продолжительность жизни, - $(0{,}02\text{-}0{,}03).10^{-2}$ $Гр^{-1}$ [163].

Выход остеосарком на единицу абсорбированной дозы в случае инкорпорации долгоживущих остеотропных излучателей при средних дозах в скелете 20-40 Гр мощности

дозы 0,2 Гр.сут$^{-1}$ ниже, чем при более высоких дозах и их мощностях [20]. Результаты экспериментов на мышах показали, что остеосаркомогенная эффективность ^{90}Y при мощностях доз 0,32-1,27 Гр.сут$^{-1}$ в 10-20 раз выше, чем ^{90}Sr при одинаковых суммарных дозах, но при значительно более низких мощностях доз (0,002-0,15 Гр.сут$^{-1}$).

Для анализа роли мощности дозы и пространственного поглощения энергии важное значение имеют данные значительно большей (~ в 10 раз) канцерогенной эффективности кратковременного рентгеновского облучения щитовидной железы по сравнению с воздействием ^{131}I. Одинаковый канцерогенный эффект обнаруживается при дозах внешнего излучения и инкорпорированного ^{131}I, равных соответственно 10 и 100 Гр. По данным [437] в основе указанных отличий в эффективности лежат различия в мощности дозы.

На основе анализа материалов клинического и дозиметрического обследования ограниченного контингента работников ПО «Маяк» (91 чел.) путем использования стандартного линейного, а также нелинейного регрессивного анализа авторы установили обратную степенную зависимость между длительностью периода формирования ХЛБ и мощностью дозы внешнего гамма-облучения. Была получена линейная зависимость между продолжительностью болезни и добавленной дозой облучения после начала клинических проявлений ХЛБ. На основе распределения Парето вычислена пороговая кривая риска ХЛБ в зависимости от мощности дозы внешнего гамма-облучения. Полученная величина порога P_0 = 0,0252 Гр/мес позволила произвести оценки нижних границ доз (~ 0,7 Гр для хронического и ~ 0,23 Гр для острого облучения) и мощностей доз (~ $5{,}8 \cdot 10^{-4}$ мГр/мин) редкоионизирующего излучения. [390]

Анализ данных, полученных в эксперименте на животных, показал, что:

- Токсичность радиоактивных β-, γ- изотопов при длительном поступлении, как правило, ниже, чем при однократном введении. Тип реакции определяется количеством радиоактивного вещества, ритмом воздействия, видом излучения и функциональными особенностями изучаемых реакций и тканей.
- Мощности доз, равные 0,0002-0,03 Гр/день в скелете, 0,0004 Гр/день в кишечнике, 0,0003 Гр/день в мышце, создаваемые за счет распада ^{90}Sr, Pm и ^{137}Cs соответственно при непрерывном облучении в течение всей жизни (крысы) не оказывают влияния на продолжительность жизни, картину крови и частоту появления опухолей. [18]
- С уменьшением дозы и мощности дозы возрастает естественная продолжительность жизни и латентный период, необходимый для развития опухолей.
- Эффективность радиации с низкой ЛПЭ в отношении укорочения продолжительности жизни, индукции рака при низких мощностях доз и низких дозах в 2-10 раз ниже, чем при высоких.
- Специфичность проявления поражений от изотопов с низкой ЛПЭ зависит от их тропности, а величина эффекта и время его проявления имеют прямое отношение к ритму поступления изотопа.

Таблица 5.2.3.1 – Степень снижения биологического эффекта излучений с низкой линейной потерей энергии в зависимости от мощности дозы

Исследуемая Реакция	Вид животного, линия	Сравниваемые мощности доз	Степень снижения биологического эффекта	Автор
Сокращение продолжительности жизни	Мыши-самки, RFM	0,45 Гр.мин$^{-1}$ 0,083 Гр.сут$^{-1}$	2,1	[393, 394]
Сокращение продолжительности жизни	Мыши-самки, BALB/c	То же	2,0	[393, 394]
Миелоидная лейкемия	Мыши-самцы, RF	0,8 Гр.мин$^{-1}$ (0,4-6,0).10^{-4} Гр.мин$^{-1}$	6,7	[439]
Миелойдная лейкемия	Мыши, RF	0,07 Гр.мин$^{-1}$ (0,4-700).10^{-6} Гр.мин$^{-1}$	2,3	[439]
Зобная лимфома	Мыши, RFM	0,45 Гр.мин$^{-1}$ 0,083 Гр.мин$^{-1}$	6,4	[393]
Опухоли: яичников	Мыши, RFM	То же	4,6	[393]
яичников	Мыши,BALB/c	То же	6,7	[393]
щитовидной железы	Крысы беспородные	1,5 Гр.мин$^{-1}$ 0,01 Гр.мин$^{-1}$	10	[440]
молочных желез:	Крысы-самки, Spraque, Dawle	0,1 Гр.мин$^{-1}$ 0,003 Гр.мин$^{-1}$	2	[441]
Частота случаев развития опухолей			1,1	[441]
частота возникновения аденокарцином			4,0	[441]
число опухолей на крысу			2,0	[441]
Опухоли: гипофиза	Мыши, RFM	0,45 Гр.мин$^{-1}$ 0,083 Гр.сут$^{-1}$	5,4	[393]
гарднеровых желез	То же	То же	3,3	[393]
аденокарциномы легких	Мыши, BALB/c	То же	2,8	[393]
аденокарцинома молочной железы	То же	0,45 Гр.мин$^{-1}$ 0,083 Гр.сут$^{-1}$	1,9	[393]
Сокращение продолжительности жизни	Собаки гончие	0,08 Гр.мин$^{-1}$ (0,6-6).10^{-4} Гр.мин$^{-1}$	12,8	[442, 443]
то же	Мыши (несколько линий)	0,56 Гр.сут$^{-1}$ 0,003 Гр.сут$^{-1}$	10	[444]
Сокращение продолжительности жизни	Мыши, RFM самцы самки	0,067 Гр.мин$^{-1}$ 0,4.10^{-5} Гр.сут$^{-1}$	10 6,6	[445]
Лейкемия	Мыши, LAF	0,02-0,20 Гр.мин$^{-1}$ (0,1-0,6).10^{-3}Гр.мин$^{-1}$	Оценить невозможно	[445]

Таблица 5.2.3.2 – Степень снижения биологического эффекта излучений с низкой ЛПЭ в зависимости от ритма поступления радионуклидов

Изучаемая реакция	Вид животного	Радионуклид	Ритм введения, доза или количество	Степень снижения биологического эффекта	Автор
Продолжительность жизни	Крыса	^{144}Ce	однократно – 185 МБк в течение 100 сут. – 555 МБк	6	[49]
Продолжительность жизни	Крыса	^{90}Sr	однократно – 11,1 МБк в течение 100 сут. – 11,1 МБк	4	[49]
$LD_{50/120}$	Крыса	^{90}Sr	однократно – 8,29 МБк/крыса хронически (100 суток)– 28,7 МБк/крыса	3,5	[400]
$LD_{50/240}$			однократно – 4,66 МБк/крыса хронически (100 суток)– 7,73 МБк/крыса	1,7	
СПЖ	Крыса	^{90}Sr	однократно – 37,0 МБк/крыса ежедневно (за 100 сут) – 37,0 МБк/кр. сут.	7,7	[400]
			однократно – 18,5 МБк/крыса ежедневно (за 100 сут) – 18,5 МБк/кр. сут.	3,1	
			однократно – 11,1 МБк/крыса ежедневно (за 100 сут) – 11,1 МБк/кр. сут.	1,3	
			однократно – 3,7 МБк/крыса ежедневно (за 100 сут) – 3,7 МБк/кр. сут.	1,4	
			однократно – 1,85 МБк/крыса 2 раза в месяц всего 10 введений - 1,8 МБк/кр. сут.	1,2	
Опухоли костной ткани	Крыса	^{90}Sr	однократно – 18,5 МБк/кр ежедневно за 100 сут – 18,5-37,0 МБк/кр./сут. однократно – 11,1 МБк/крыса ежедневно за 100 сут – 11,1 МБк/кр./сут. однократно – 3,7 МБк/крыса ежедневно за 100 сут –3,7 МБк/кр./сут.	0 8,2 2,8	[400]
			однократно – 1,85 МБк/крыса ежедневно за 100 сут –1,85 МБк/кр./сут.	0	
Частота остеосарком	Крыса	^{90}Sr	0,65 Гр/сут в течение месяца 1,9 Гр/сут в течение всей жизни	5	[8]

Продолжение таблицы 5.2.3.2

Остеосаркома на 1 Гр поглощ. дозы	Крыса	^{90}Sr ^{45}Ca	однократное ^{90}Sr ежесуточное однократное ^{45}Ca ежесуточное	6,3	[448]
Лейкоз на 1 Гр поглощ. дозы	Крыса	^{137}Cs	однократно поглощен. доза 17,7-78,5 Гр	2,3	[448]
Опухоли молочной железы			ежемесячно всю жизнь – 33,2 Гр	1,2	
Общее количество опухолей				~2	
Лейкоз	Крыса	^{137}Cs	однократно – 37 Гр ежесуточно – 33 Гр	3,3	[448]
Опухоли молочной железы				1,8	
Опухоли щитовидной железы	Крыса	^{131}I	однократно – 185 Бк/г (35 Гр) ежесуточно – 3 Бк/г суммарно (35 Гр)	6,2% доб 9,4% зл. и доб.	
Злокачественные опухоли щитовидной железы	Крыса	^{131}I	кратковременное рент. обл. 10Гр однократное ^{131}I 100 Гр	10	[440]

В таблице 5.2.3.1 суммированы доступные данные о степени снижения сокращения продолжительности жизни и частоты возникновения новообразований у животных в зависимости от мощности дозы [302] и в таблице 5.2.3.2 суммированы собственные и литературные оценки эффекта в зависимости от ритма поступления радионуклидов с низкой ЛПЭ.

Бластомогенная эффективность излучений с низкой ЛПЭ падает с понижением дозы и ее мощности. Для некоторых типов опухолей это различие может быть малым (например, лейкозы) или выявляется только при очень низких мощностях доз, в то время как для других оно может быть значительным. Поэтому не может быть единой величины снижения эффективности воздействия излучения с низкой ЛПЭ с понижением мощности дозы. В материалах публикаций 60, 61 МКРЗ [449] предлагается вероятность эффектов при малых дозах и малых мощностях дозы уменьшить в 2 раза по сравнению с эффектами при больших дозах и мощностях дозы. Подобный коэффициент не используется при интерпретации данных для излучения с большой ЛПЭ. Этот уменьшающий коэффициент назван коэффициентом, учитывающим эффективность дозы и мощности дозы DDREF (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor). Он включен в коэффициенты вероятности для всех

эквивалентных доз, полученных из поглощенных доз меньше 0,2 Гр и из больших поглощенных доз при мощности дозы меньше 0,1 Гр.ч$^{-1}$.

Иные соотношения наблюдаются при воздействии излучений с высокой плотностью ионизации (нейтроны, α-частицы), при действии которых в поврежденных структурах отсутствуют или крайне слабо выражены восстановительные процессы. Именно вследствие этого ОБЭ излучений с высокой ЛПЭ возрастает по мере снижения величины суммарной дозы и мощности дозы.

На уровне оптимальных средних остеосаркомогенных доз α-излучатели (^{239}Pu, ^{241}Am, ^{237}Np, ^{252}Cf) в 25 раз эффективнее ß-излучателей (^{90}Sr, ^{144}Ce), а в диапазоне минимальных остеосаркомогенных доз - в 200-325 раз. При хроническом введении нуклидов эти отношения возрастают до 400-600 [308]. Столь большие различия в эффективности сравниваемых радионуклидов объясняются особенностями распределения и поглощения энергии их излучения в костной ткани, практически полной суммацией повреждений и отсутствием восстановительных процессов при воздействии α-излучения. Отмеченные выше различия в остеосаркомогенном действии α- и ß-излучателей получены при сравнении средних доз. Однако, вследствие избирательного накопления радионуклидов трансуранового ряда, на поверхностных структурах костной ткани (где локализуются радиочувствительные костные клетки) тканевые дозы в этих участках кости значительно выше средних (в 10-12,8 раза), в то время как в случае ß-излучателей ^{90}Sr u ^{144}Ce они мало отличаются. С учетом вышеизложенного, величина ОБЭ α-излучения по остеосаркомогенному эффекту при однократном введении радионуклидов на уровне оптимальных остеосаркомогенных доз равна 2, на уровне минимальных остеосаркомогенных доз – 20 (от 17 до 24), а при длительном введении – 40 (от 24 до 50) [302].

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о существенном влиянии мощности дозы на форму кривой доза-эффект, частоту и скорость развития отдаленных последствий при воздействии излучений с низкой ЛПЭ и отсутствии такой зависимости при воздействии радиации с высокой ЛПЭ (α-излучение, нейтроны).

Коэффициент, учитывающий эффективность и мощность дозы для излучений с низкой ЛПЭ (DDREF) по данным экспериментальных и эпидемиологических исследований, изменяется от 1,1 до 12,8 и зависит от ряда факторов, в диапазоне малых уровней доз он равен ~2, что подтверждает данные МКРЗ, полученные экстраполяционным путем.

5.3 Детерминированные эффекты при воздействии ионизирующего излучения

В системе регламентации клинически выявляемые поражения органов или всего организма человека относили к так называемым детерминистским эффектам. Детерминистские эффекты имеют дозовый порог, а клиническая тяжесть поражения возрастает с увеличением дозы (НРБ-99/2009, МКРЗ публ. 103) [29, 324].

В публикации 60 МКРЗ [449] и НРБ-99/2009 [29], ICRP-1984 этот термин был заменён на «детерминированный», что означало «причинно-определяемый предшествующими событиями». В публикации (МКРЗ 103, 2007 г.) было сочтено более точно называть такие эффекты (как ранние, так и поздние) тканевыми или органными реакциями. Этот вопрос прорабатывается и будет представлен в 2012 году в новой публикации по тканевым реакциям [438], где речь идёт о так называемом «номинальном пороге». Комиссия рекомендует пределы дозы для предотвращения эффектов, проявляющихся в большинстве. Номинальные пороговые дозы составляют для хрусталика (помутнение, катаракта), расстройства кровообращения 0,5 Гр (для острого, хронического и пролонгированного облучения).

Трудно дать определение понятию «дозовый порог», так как он в большой степени зависит от чувствительности метода измерения и от реакции, используемой для анализа. Так, пороговая доза, приводящая к утрате функциональной способности данной ткани, может быть намного более высокой, чем порог появления тонких ультраструктурных нарушений, выявляемых только с помощью наиболее совершенных методов. Есть необходимость проводить различие между порогом выявления какого-либо эффекта, сколько бы незначительным он ни был, и порогом появления клинических изменений, которые имеют явное патологическое значение (МКРЗ публ. 103). По нашим исследованиям этот порог нужно определить как доклинический.

Реакция конкретной ткани на инкорпорацию радионуклида определяется, в первую очередь, уровнем гибели составляющих ее клеток. Степень и время повреждения связаны со спецификой организации и функционирования каждой конкретной ткани.

Анализ имеющихся в настоящее время экспериментальных данных показывает, что для детерминистских эффектов в большинстве случаев есть корреляция между выраженностью эффекта, поглощенной дозой и количеством радионуклида, поступившего в организм. Минимальные поглощенные дозы, создаваемые при инкорпорации радионуклидов и вызывающие патологические изменения в органах и тканях, составляют единицы грей; они в 3-10 раз больше, чем дозы внешнего γ-облучения, приводящие к тем же радиационным эффектам.

В таблице 5.3.1 приведены значения поглощенных доз, ниже которых не наблюдается эффект после однократного равномерного внешнего облучения и создаваемых при инкорпорации радионуклидов.

Таблица 5.3.1 – Уровни доз на органы и ткани, ниже которых не наблюдается возникновение детерминированных эффектов [52]

Орган или ткань	Эффект	Поглощенные дозы внешнего облучения, Гр	Инкорпорированные радионуклиды	
			поглощенная доза, Гр	удельная активность в организме или ткани, МБк/кг
Все тело	рвота	0,5	нет	нет
Костный мозг	смерть	1,0	3-10	$3{,}6\ 10^3$
Кожа	преходящая эритема, временное выпадение волос	3	Нет	
Легкие	пневмонит	5		
Легкие	смерть	10	93	1,1
Щитовидная железа	нарушения, не приводящие к полной деструкции железы	10	50	2,0

Детерминированные эффекты, вызванные инкорпорированными β- и γ- излучающими радионуклидами, обычно сопоставимы по типу и степени с теми, которые вызываются внешним облучением с низкой мощностью дозы при сравнимых средних тканевых дозах. Повреждения при инкорпорации радионуклидов зависят от особенностей распределения их в организме, параметров облучения, энергии и вида излучения, распределения поглощенной энергии во времени.

α-излучающие радионуклиды обладают значительно большей биологической эффективностью, чем β-излучатели (^{90}Sr, ^{144}Ce и др.). Кроме того, для многих α-излучающих нуклидов (^{239}Pu, ^{237}Np, ^{241}Am и др.) характерно склерозогенное, особенно в отдаленный период, действие, которое развивается в результате прямого воздействия излучения на паренхиматозные клетки, сосуды и структуры соединительной ткани соответствующего органа. Склеротические процессы представлены такими патологическими состояниями, как цирроз печени, нефросклероз, пневмосклероз, хронические лучевые дерматиты, поражения ЦНС с очаговой и диффузной глиальной реакцией, атеросклероз, лучевые катаракты, некрозы костной ткани. В основе склеротических процессов лежит гибель паренхиматозных клеток, как наиболее радиочувствительных, и замещение их соединительнотканными элементами. Этот процесс ведет к постепенному понижению функциональных возможностей соответствующего органа. Природа «предусмотрела» такие ситуации, и любой паренхиматозный орган в нормальных условиях никогда не работает с использованием всех

своих внутренних потенций и функциональных единиц и обладает выраженными викарными возможностями [48]. Благодаря этому вредные соматические эффекты в паренхиматозных органах часто выявляются после накопления значительных повреждений, обнаруживаемых при высоких значениях тканевых доз или при повышенных функциональных нагрузках. Изменения функционального состояния печени у практически здоровых носителей ^{239}Pu выявляются при поглощенной дозе на печень, равной 3,0 Гр и более. Случаи цирроза печени зарегистрированы при дозах более 4 Гр. Минимальная пневмосклерозогенная доза на легкие в случае поступления ^{239}Pu находится в диапазоне 0,4-0,6 Гр [209, 450, 451], что соответствует данным, полученным в эксперименте [280, 284, 286].

Изучение в широком диапазоне доз биологического действия промышленных соединений плутония в эксперименте на крысах позволяло обнаружить безопасные уровни, которые в течение опыта не приводили к изменению количества форменных элементов в периферической крови, для всех соединений плутония «безопасные» уровни укладываются в диапазонах 0,2 – 0,6 мкKu/кг. Поглощенная доза в скелете за время средней продолжительности жизни животных составила 0,4 – 1,6 Гр. При этом критическим показателем для полимерного плутония является тромбопения, а для остальных соединений плутония – лейкопения. Эти же количества разных соединений плутония (полимерного, лимоннокислого, фторокиси и тетрафторида плутония) не сокращают продолжительности жизни крыс. По мнению авторов [208, 378], не эффективные дозы в поздние сроки оказываются одинаковыми за счёт компенсации поражений.

Оценка биологической эффективности радионуклидов с разным характером поведения и видом излучения – ^{131}I, ^{239}Pu, окись трития - по изменению биохимических показателей крови свидетельствует о том, что эффекты, вызванные в результате нарушения обмена веществ, можно отнести к детерминированным или тканевым эффектам, имеющим порог, а клиническая тяжесть поражения возрастает с дозой [304].

При оценке биологического действия радионуклидов было использовано более десяти биохимических тестов. Наиболее четко в зависимости от дозы работают и могут иметь прогностическое значение такие показатели, как неспецифическая холинэстераза, общий холестерин, β-липопротеиды сыворотки крови, гликоген печени, а также щелочная фосфатаза, которая может служить прогностическим тестом на действие трансурановых элементов (рисунок 5.3.1).

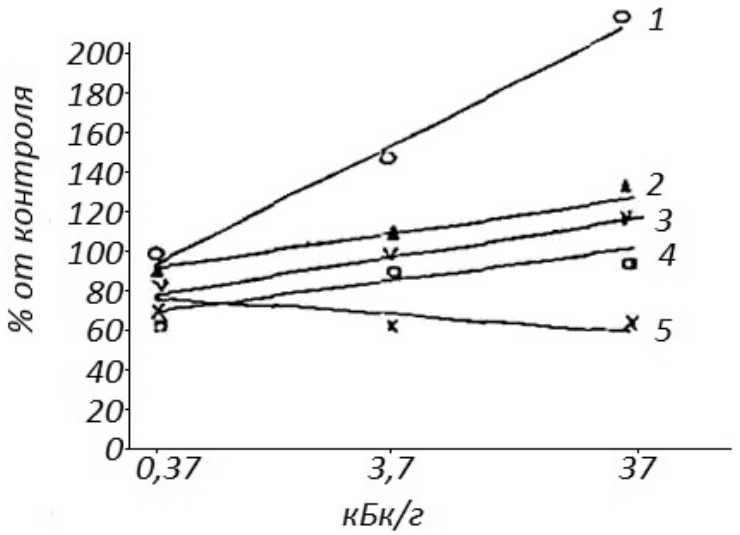


Рисунок 5.3.1 – Зависимость от дозы на 14 сутки после введения ^{131}I. Гликоген – 1, холестерин – 2, β-липопротеиды – 3, общие липиды – 4, пировиноградная кислота – 5.

Кроме того, четкие зависимости были получены с помощью показателей межуточного обмена веществ - пировиноградной и молочной кислоты сыворотки крови.

При сравнении чувствительности биохимических тестов с другими выяснилось, что дозы радионуклидов, не вызывающие изменений биохимических показателей, близки по значению к величинам доз, не вызывающим изменений гематологических показателей (таблица 5.3.2).

Если сравнивать чувствительность биохимических тестов с проявлением бластомогенных реакций, то в случае возникновения опухолей вследствие опосредованных воздействий радиации, например, опухолей молочных желез, максимально недействующие дозы отличаются от таковых по биохимическим показателям в 2 раза, а в случае развития опухолей в органах наибольшего облучения - в 2-10 раз. Так, максимально недействующая доза по биохимическим показателям для ^{131}I равна 5 Гр, НТО - 0,8 Гр, внешнего облучения - 1,0 Гр, по частоте возникновения опухолей молочных желез - 5,0; 0,5 и 0,5 Гр соответственно. Максимально недействующая доза по частоте и скорости развития опухолей щитовидной железы крыс - критического органа при поступлении ^{131}I - равна 0,3 - 0,5 Гр. Для трансурановых элементов эти различия выражены меньше. Недействующая доза по биохимическим показателям составляет 0,05-0,5 Гр, по частоте и скорости развития остеосарком - 0,03-1,0 Гр.

Таблица 5.3.2 – Уровни доз инкорпорированных радионуклидов, не вызывающих развития детерминированных и стохастических эффектов (Гр)

Вид воздействия	Биохимические показатели	Гематологические показатели	Опухоли молочных желез	Опухоли критических органов
^{131}I	5,0	5,0	5,0	0,3-0,5 [237, 428]
НТО	0,8	0,5 [12]	0,5 [12]	0,8 [8, 13]
^{60}Co	1,0	0,5 [8]	0,5 [8]	0,3 [428] (лейкоз)
^{239}Pu	0,05-0,5	5,0 [279]		0,1-1,0 [279, 280]

Если сравнивать чувствительность биохимических тестов с проявлением бластомогенных реакций, то в случае возникновения опухолей вследствие опосредованных воздействий радиации, например, опухолей молочных желез, максимально недействующие дозы отличаются от таковых по биохимическим показателям в 2 раза, а в случае развития опухолей в органах наибольшего облучения - в 2-10 раз. Так, максимально недействующая доза по биохимическим показателям для ^{131}I равна 5 Гр, НТО - 0,8 Гр, внешнего облучения - 1,0 Гр, по частоте возникновения опухолей молочных желез - 5,0; 0,5 и 0,5 Гр соответственно. Максимально недействующая доза по частоте и скорости развития опухолей щитовидной железы крыс - критического органа при поступлении ^{131}I - равна 0,3 - 0,5 Гр. Для трансурановых элементов эти различия выражены меньше. Недействующая доза по биохимическим показателям составляет 0,05-0,5 Гр, по частоте и скорости развития остеосарком - 0,03-1,0 Гр.

Основным детерминированным эффектом является изменение такого интегрального показателя при действии радиации, как продолжительность жизни. Установлено, что основной показатель состояния здоровья популяции - средняя продолжительность жизни начинает снижаться при остром облучении лишь при дозах 1 Гр и выше, а при хроническом - после накопления дозы выше 2 Гр. Ниже этих величин нет ни экспериментальных, ни эпидемиологических свидетельств достоверного снижения средней продолжительности жизни. В то же время в трудах (E. Lorenz, 1955; L. Carlson, 1959; A. Upton, 1967; H. Dougherty, 1967; G. Casarett, 1970; и К.Н. Муксиновой, 1983; Г.А. Заликина, 1983; Ю.И. Москалева, 1983; Э.И. Рудницкой, 1983; П.В. Голощапова, 1987; А.М. Кузин, 1991) при хроническом как внешнем, так и внутрикорпоральном облучении (^{226}Ra, ^{238}Pu, ^{241}Am, ^{3}H, ^{90}Sr, ^{244}Cm) мышей, крыс, собак при наименьших дозах из ряда испытанных было показано увеличение средней продолжительности жизни на 5-14 % [цит. по 179, 241].

Отсутствие влияния определённого диапазона доз ионизирующей радиации, в том числе инкорпорированных радионуклидов, на естественную продолжительность жизни крыс

или мышей и даже увеличение ее по сравнению с адекватным контролем, не исключают возможности развития различных форм отдаленной патологии, а в ряде случаев способствуют проявлению их, так как увеличивают время, необходимое для реализации этой патологии.

Обобщение многолетних экспериментальных данных на белых беспородных крысах позволило установить уровни доз инкорпорированных радионуклидов α и β излучателей таких, как ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am, ^{249}Bk, ^{237}Np, ^{244}Cm, ^{144}Ce, ^{90}Sr, ^{252}Cf, ^{140}La, которые не вызывают сокращения продолжительности жизни животных, а приводят даже к увеличению ее в среднем на 6 % (β-излучатели) и 8,5 % выше контроля (α-излучатели) [454] (таблица 5.3.3, 5.3.4).

Обращает на себя внимание, что величины эквивалентных доз β- или α- излучающих радионуклидов, вызывающих увеличение продолжительности жизни крыс, близки по значению и равны 10 Зв. Эту эквивалентную дозу можно считать пороговой по изученному критерию.

Увеличение продолжительности жизни животных под влиянием ионизирующих излучений привлекает все большее внимание исследователей. Оно может быть следствием неспецифической стимуляции защитно-приспособительных реакций организма, активации неспецифического иммунитета.

Таким образом, на основании проведенного анализа экспериментальных данных по клинике нарушения некоторых сторон обмена веществ (липидного, углеводного, белкового) установлены уровни доз инкорпорированных радионуклидов, которые не вызывают изменений ни одного из десяти изученных биохимических показателей. Максимально недействующими дозами являются дозы 5 Гр для ^{131}I; 0,8 Гр - для окиси трития; 1,0 Гр - для внешнего γ ^{60}Co; 0,5 Гр - для ^{239}Pu. Эти величины близки по значению к результатам собственных исследований и литературным данным по гематологическим показателям и в несколько раз выше уровней доз, не вызывающих развития опухолей критических органов (щитовидная железа, костные ткани, кровь).

Путем экстраполяции экспериментальных данных на человека определены уровни доз, не вызывающие развития соматических эффектов типа детерминированных, близкие к уровням доз, не вызывающих изменения ведущих регуляторных систем при длительном облучении радиологов, рентгенологов и участников ЛПА на ЧАЭС. По экспериментальным данным пределы годовых доз лежат в диапазоне 0,1-0,4 Зв; по клиническим - ниже 0,3-0,6 Зв.

Таблица 5.3.3 – Уровни доз, не вызывающие сокращение средней продолжительности жизни крыс, после однократного воздействия радионуклидов (α-излучатели)

Радио-нуклид	Путь введения, форма соединения	Доза на критический орган, Гр		Количество животных в опыте	СПЖ		Литературный источник
		скелет	легкие		сутки	% от контроля	
^{241}Am	в/б нитрат	0 0,3		173 496	554±15 593±16	107,1	[284]
	и/т нитрат	0,3	0,3	285	695±17	109,2	
	ингаляция нитрат	0 0,5	0 1,2	1026 1021	573±12 612±19	108,1	
^{238}Pu	в/в нитрат	0 1,1		117* 20*	640±15 670±19	104,7	[285, 286]
	и/т нитрат	0 1,4	0 0,5	117* 29*	630±19 630±19	103,6	
^{239}Pu	ингаляция цитрат	0 0,1	0 0,4	258 157	575±8,7 616±13,2	107,1	[280]
	пентакарбонат аммония	0,1	0,6	205	622±13	108,1	
^{237}Np	в/в ацетат	0 0,1		98 267	674±15 694±19	103,0	[283, 371]
	и/т нитрат	0,5	0,8	92	684±17	101,5	
^{244}Cm	в/в хлорид	0 0,05		56* 150*	554±25 613±27	110,6	[258]
^{252}Cf	в/в цитрат	0 0,8		48* 28*	500±18 600±12	120,0	[49]

Примечание: * - количество животных, переживших 200 сут.

Существующие допустимые уровни облучения персонала являются безопасными и имеют достаточный запас в отношении детерминированных эффектов.

В заключении по материалам главы 5 в целом можно сказать, что систематизация и анализ многолетних собственных экспериментальных исследований, литературных данных, а также интеграции их с эпидемиологическими исследованиями позволили установить уровни доз инкорпорированных радионуклидов и внешнего излучения, которые не вызывают развития ряда бластомогенных и тканевых эффектов. Были установлены безопасные уровни радиации, которые не вызывают развития опухолей легких, скелета, лейкозов, гормонозависимых опухолей и ряда эндокринных органов, индуцированных α-, β-, γ-излучателями, а так же безопасные уровни развития склеротических процессов в лёгких и печени, изменение показателей периферической крови и обмена веществ.

Таблица 5.3.4 – Уровни доз, не вызывающие сокращения средней продолжительности жизни, после однократного воздействия радионуклидов (β-излучатели).

Нуклид	Путь введения, форма соединения	Доза на критический орган, Гр [скелет]	Количество животных в опыте	СПЖ		Литературный источник
				Сутки	% от контроля	
^{144}Ce	в/б хлорид	0 12,6	103 185	556±29 590±23	108,0	[397]
^{249}Bk	в/б нитрат	0 0,6	26 60	650±45 670±25	103,0	[392]
^{90}Sr	в/б хлорид	0 25,0	46 128	508±19 550±20	108,3	[399]
^{140}La	в/в хлорид	0 1,9	25 25	558±18 584±31	104,6	[398]

Сокращения: в/в – внутривенный; в/б – внутрибрюшинный путь введения.

Авторы считают безопасными уровни доз ионизирующего излучения, которые не вызывают статистически значимого увеличения частоты развития опухолей или других эффектов по сравнению с контролем. В проведенных исследованиях авторы не претендуют на какую-либо модель «доза-эффект», т.е. на теоретическую базу для такой функции, напротив, предпринята попытка определить некоторый практический уровень «квази-порога» для развития опухолей или других эффектов после облучения, другими словами доклинического порога. O. Raabe [369-370] в своих работах называет этот порог индукции рака «виртуальным» (“Lifespan virtual threshold”), а в будущей публикации МКРЗ по тканевым реакциям речь идёт о так называемом «номинальном пороге» [438].

Наименьшая доза, при которой можно было определить значимый эффект по частоте опухолей, очень различается от работы к работе. Это зависит от ряда факторов, таких как спонтанная частота рака, тип рака, используемый диапазон доз, период наблюдения, радиочувствительность, и др. факторы, значение которых четко прослеживается в ряде исследований, приведенных выше.

Работ, обнаруживающих наличие безопасных уровней доз при действии плотноионизирующих излучений не много, но они выполнены довольно обстоятельно и не вызывают сомнений. Большая часть имеющейся информации относится к индукции опухолей костей или опухолей легких после вдыхания радиоактивных веществ в различных химических формах. Имеются также данные, хотя и более ограниченные, по другим органам и тканям. Получен широкий спектр дозовых зависимостей. Они охватывают данные, которые можно аппроксимировать простыми линейными моделями вплоть до промежуточных уровней дозы и других форм ответа с ясным указанием на порог.

В течение нескольких десятилетий сообщалось о наблюдаемом увеличении продолжительности жизни, снижении смертности от раковых заболеваний в популяциях,

испытывающих воздействие высокого естественного фона излучений. Эти наблюдения противоречат радиационной парадигме, что все виды излучений, включая излучение от естественного фона, вредны при любых самых низких уровнях доз. Некоторые ученые в области радиационных исследований признали такие наблюдения ложными или неубедительными из-за ненадежности данных здравоохранения или неопределенности дополнительных факторов, таких как загрязнение воздуха, воды, продуктов питания, курение, доходы, образование, медицинское обслуживание, плотность населения и другие социально-экономические переменные. Попытки установления порогового уровня, ниже которого ионизирующее излучение является безвредным, были отвергнуты из-за невозможности получения данных по большим выборкам как в эпидемиологических исследованиях, так и в эксперименте. Необходимость огромных выборок для доказательства отсутствия рисков от низкоуровневого ионизирующего излучения, прогнозируемых на основании линейной экстраполяции медицинских эффектов высокоуровневого ионизирующего излучения, выводилась из предположения о безусловной оправданности, даже аксиоматичности беспороговой концепции. Тем не менее, в течение последних лет несколько эпидемиологических исследований, а также экспериментальные данные продемонстрировали, что воздействие низких или промежуточных уровней ионизирующего излучения вызывает благоприятные для здоровья эффекты. Многократная повторяемость отсутствия вредного для здоровья радиационного эффекта или даже положительное его проявление на уровне низких доз ионизирующей радиации является убедительным аргументом в пользу пороговой концепции действия ионизирующего излучения.

Как утверждается в ранних и последних документах МКРЗ (2006,2007 г), НКДАР (2000г) BEIR (2006 г.), и др., линейная беспороговая концепция (ЛБК) не является научно доказанным положением, поскольку для области малых доз (до 100 мЗв) статистическая неопределенность не позволяет эпидемиологическими методами вычленить именно радиогенные риски раков среди фонового уровня. Такое вычленение радиогенных раков малых доз (в десятки милизивертов) трудно и в опытах на животных, поскольку для доказательства статистической значимости подобных эффектов даже максимальной малой дозы – 100 мЗв требуются многотысячные группы животных.

Все более укрепляется мнение ученых о наличии порога канцерогенного эффекта не только при действии редкоионизирующего, но и плотноионизирующего излучения.

Оценка эквивалентных доз для плотно- и редкоионизирующих излучений свидетельствует о справедливости этого заключения в отношении уровней доз, не вызывающих развития опухолевого эффекта. В таблице 5.3.5 представлены значения эквивалентных доз, не вызывающих развития бластомогенных эффектов для разных видов излучения, рассчитанные на основе минимальных из диапазона пороговых доз, приведенных разными авторами. Из приведенных в таблице данных отчетливо видно, что ориентировочные безопасные дозы как для α-, так и для β-,γ-излучающих нуклидов по

опухолевым эффектам, полученных на основе экспериментальных данных и эпидемиологических наблюдений, близки по своему значению.

Таблица 5.3.5 – Величина дозы (Зв), не вызывающая развития ряда опухолей, при воздействии плотно- и редкоионизирующего излучения по данным эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Локализация опухоли	Вид воздействия	Порог дозы (Зв)	
		Эпидемиологические исследования	Экспериментальные исследования
Костная ткань (остеосаркома)	α β	10 -	4 12,1
Легкие	α β	16 -	8 -
Кровь (лейкоз)	α β γ	0,2 0,2 0,1	0,1 0,1 0,2
Эндокринные органы	α β γ	- - -	4 0,1 0,2
Щитовидная железа	β	0,1	0,1
Молочная железа	α γ	- 0,2	4 0,2

Таким образом, анализ результатов научных исследований выявил ряд фактов, важных для решения вопросов нормирования радиационного фактора:

- как по эпидемиологическим, так и по экспериментальным данным установлены дозы ионизирующего излучения, не вызывающие развития ряда опухолей у человека и животных, а так же не вызывающих развития некоторых тканевых реакций организма;

- на большом экспериментальном материале показано, что доклинический порог дозы по стохастическим и тканевым эффектам определяется не только для редкоионизирующих, но и для плотноионизирующих излучений;

- безопасные уровни доз ионизирующего излучения – это дозы, которые не вызывают статистически значимого увеличения частоты развития опухолей и других эффектов по сравнению с контролем.

- уровни доз α-, β-, γ-излучающих нуклидов, не вызывающих развития опухолей, по данным эпидемиологических исследований близки по значению к таковым, полученным в опытах на экспериментальных животных. Это еще раз обращает внимание на возможность прямого переноса данных по стохастическим эффектам с животных на человека, т.е. на возможность использования экспериментальных данных в случае отсутствия эпидемиологических;

- величина безопасного уровня ионизирующего излучения как по стохастическим, так и по тканевым эффектам зависит от ряда факторов: число наблюдений, гистологический тип ткани, чувствительность экспериментальных животных к действию радиации, используемый диапазон доз и др.

Анализ и обобщение данных в области биологического действия малых доз плотно- и редкоионизирующего излучения требуют своего продолжения. Однако полученные научные факты уже сейчас ставят под сомнение принятую ЛБЗ относительно биологического действия ионизирующего излучения, её научную подтвержденность.

Проведенная авторами работа по обобщению имеющихся научных исследований по обоснованию пороговой концепции поможет снять ряд неопределённостей при решении вопросов радиационного нормирования и понять общебиологические принципы действия разных уровней доз ионизирующей радиации.

Глава 6. Предотвращение поступления и ускорение выведения радионуклидов из организма человека и животных

С момента становления атомной промышленности проблема защиты организма от воздействия радиоактивных веществ и внешнего облучения стала особенно актуальной. Большое внимание ученых радиобиологов было обращено на вопросы ограничения поступления радиоактивных веществ, их резорбции с мест поступления, ускорения выведения из организма радионуклидов с целью снижения величины поглощенной дозы в критических органах и тканях. В этой связи в 1946 – 1948 г. руководством Советского атомного проекта были созданы два специальных института: Лаборатория «Б» и «Радиационная лаборатория» АМН СССР, преобразованная в 1948 г в Институт биофизики, где большое внимание уделялось применению специальных средств для ускорения выведения радиоактивных веществ из организма. В решение этой проблемы большой вклад внесли: А.З. Кач, Д.И. Семенов, И.П. Тригубенко, Л.Н. Будко, Л.А. Булдаков, Ю.И. Москалев, Н.В. Лучник и др. Именно в Сунгуле был разработан способ использования химических комплексонов для ускорения выведения металлов и излучателей. Работы Д.И. Семенова, И.П. Тригубенко по механизмам действия комплексонов опубликованы в трудах института биологии УФАН СССР в 1957 г.

В последующем обстоятельные экспериментальные исследования, проведенные на животных, позволили ученым ФМБЦ им.А.И. Бурназяна (лаборатории академика РАМН Л.А. Ильина, профессора В.С. Балабуха, действительного члена АМН СССР В.А. Саноцкого и др.) получить основополагающие данные по защите организма в случае внутреннего и внешнего облучения, которые обобщены в уникальных монографиях, руководствах, рекомендациях, статьях, в том числе: «Проблемы выведения из организма долгоживущих радиоактивных изотопов» 1962, (под ред. В.С. Балабуха.); «Накопление радиоактивных элементов в организме и их выведение» 1958, (В.С. Балабуха, Е.Г. Фрадкин); «Полоний. Материалы по токсикологии, клинике и терапии поражений» 1964, (под ред. В.А. Саноцкого); «Радиоактивные вещества и кожа (метаболизм и дезактивация)» 1972, (Л.А. Ильин и соавт.); «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» 1972, (Л.А. Ильин, Г.В. Архангельская, Ю.О. Константинов); «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ» 1977, (Л.А. Ильин); «Радиоактивные вещества и раны» 1979, (Л.А. Ильин, А.Т. Иванников).

Важным в практическом отношении, особенно в период Чернобыльских событий, явились рекомендации по профилактике поражений щитовидной железы радиоактивными изотопами йода, неспецифической профилактике отдаленных последствий при поступлении радионуклидов и внешнем облучении. Эти материалы изложены в Руководствах для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения «Радиационная медицина» (Т.1 – 2004 и Т.3 – 2002) под редакцией академика Л.А. Ильина.

В 2001-2005 г.г. сделаны важные обобщения по защите организма в случае радиационных аварий в книгах «Радиационные аварии» 2001 (под ред. Л.А. Ильина, В.А. Губанова) и «Организация санитарно-гигиенических мероприятий при радиационных авариях» 2005 (под ред. Л.А. Ильина).

Таким образом, было разработано несколько направлений, обеспечивающих защиту человека от воздействия ионизирующего излучения. В данной главе рассмотрены вопросы фармакологической защиты при внутреннем облучении организма при поступлении радиоактивных веществ.

Средства и способы защиты от внутреннего облучения РВ направлены на предотвращение их всасывания внутрь организма путем удаления из первичного депо и стимуляции выведения через органы выведения [233, 452, 458- 462].

Изотопное разбавление, адсорбция, ионный обмен и комплексообразование – основные механизмы, на основе которых разработаны и созданы лекарственные средства каузальной терапии поражений РВ [291, 461].

Классификация принципов и перечень медицинских вмешательств, осуществляемых в целях модификации обмена радионуклидов на различных этапах метаболизма, представлены в таблице 6.1.

Результативность декорпорации радионуклидов из организма определяется их исходными физико-химическими свойствами [233, 461, 462].

В местах поступления РВ применяется их удаление жидкостной обработкой загрязненного кожного покрова и иссечением тканей, бронхолегочным промыванием, промыванием желудка, назначением рвотных и отхаркивающих средств, слабительных и сосудосуживающих препаратов.

Выделяют [291] два направления защиты организма от РВ.

Первое - связывание РВ, циркулирующих в системах транспорта (и в ЖКТ) или депонированных в тканях, в соединения, которые элиминируются из организма через почки или с калом.

Второе – подразделено на:

- модификацию обмена радионуклидов их стабильными аналогами (эффект изотопного разбавления);

- создание конкурентных отношений в метаболизме радионуклидов применением их химических аналогов (Ca-Sr*; K-Cs*);

- использование веществ (создание условий), способствующих образованию биокомплексообразователей, снижающих мембранную проницаемость, стимулирующих фагоцитоз, усиливающих процессы пото- и желчеотделения, диуреза.

Таблица 6.1 – Классификация принципов и способов каузальной защиты организма от воздействия РВ [291 с изм., 461]

Этап метаболизма		Воздействие на обмен РВ	Способ защиты
Кожные покровы	Неповрежденные	Дезактивация	Механический: дезактивирующие средства.
	Травмированные (ссадины, раны, ожоги)	Удаление из области травмы	Промывание. Сорбция в месте аппликации. Иссечение тканей.
Верхние дыхательные пути		Удаление. Предотвращение резорбции (в том числе из ЖКТ)	Промывание. Сосудосуживающие, отхаркивающие и секретолитические средства. Ингаляция комплексонов. (Сорбенты и промывание желудка).
Желудочно-кишечный тракт		Удаление из верхних отделов. Предотвращение всасывания. Ускорение выведения.	Применение рвотных средств, промывание желудка. Сорбенты. Слабительные клизмы.
Кровь, лимфа, ткани, органы		Ускорение выведения.	Изотопное разбавление, элементы-антогонисты, комплексоны

Соединения, образующие с металлами и металлоидами труднорастворимые осадки солевого типа не дали устойчивых результатов, поскольку «невесомые» количества радионуклидов, как правило, не превышают предела растворимости труднорастворимых соединений, которые в растворах диссоциированы в виде ионов [291].

Сорбенты с молекулярным механизмом адсорбции (активированный уголь, дубящие вещества (танин), яичный белок, растворимый крахмал, производные целлюлозы, которым не приданы ионообменные, комплексообразующие свойства), малоэффективны в поглощении радионуклидов в ЖКТ, на интактных и травмированных кожных покровах [291].

Поскольку эффективное поглощение сорбентами радионуклидов в ЖКТ зависит от свойств сорбируемого радиоактивного вещества и сорбирующих соединений, перспектива создания монопрепарата, обладающего сорбирующим действием по отношению к любым радиоактивным веществам, мала [291].

В ряде сорбентов механизмы адсорбции, ионного обмена и комплексообразования сочетаются.

Природные ионообменные (бентониты, вермикулиты, пектины) и синтетические неорганические и органические иониты содержат ионизованные или способные к обмену

функциональные группы: $^{-}S0_3H$; $^{-}COOH$; PO_3H_2; $^{-}NH_2$; $^{-}NH_3Cl$ и др. Синтезированы хелатные иониты, содержащие группу: $CH_2N(CH_2COOH)_2$, которые наряду с ионным обменом обладают комплексообразующими свойствами (высокоокисленные целлюлозы) [463].

Наиболее эффективным механизмом поглощения, приводящим к снижению всасывания радионуклидов в ЖКТ, является ионообменная сорбция и её сочетание с механизмом комблексообразования.

Предложено считать [461], что препараты, эффективность которых лежит в пределах 0-30%, не обладают защитным действием. Препараты, обеспечивающие 30-60%-ную эффективность, относятся к умеренно эффективным, препараты с 60-100%-ной результативностью - обладают значительной эффективностью.

Созданы высокоэффективные сорбенты наиболее биологически значимых радионуклидов: для радиоактивного цезия - ферроцианиды переходных элементов и железа - препарат «ферроцин», для радиоактивного стронция - модифицированные альгинаты - препарат «альгисорб», высокоокисленные целлюлозы («вокацит»), кремнесурьмянокислые катиониты («полисурьмин») [461,464].

Практически значимые результаты получены в области профилактики инкорпорации в организме радиоактивных изотопов йода с помощью эффекта изотопного разбавления [465].

В основе защитного действия стабильного йода два взаимосвязанных механизма: блокада процессов органификации радиоактивного йода в щитовидной железе в результате предварительного «насыщения» этого органа стабильным йодом и выведение из организма радиоактивного аналога в неорганической форме из экстратиреоидного пространства через почки. Действие избыточных количеств стабильного йода на процессы гормонообразования (метаболическая фаза органического превращения радиоактивного йода в щитовидной железе) - ведущее звено в предотвращении инкорпорации радиоактивных изотопов йода в критическом органе и в организме в целом. Ускорение выведения радиойода из организма через почки - следствие этого процесса. В результате блокады органического связывания радиойода в щитовидной железе он находится в экстратиреоидных тканях в неорганической форме, эффективный период выведения которой примерно в 30 раз меньше, чем у гормональносвязанного ^{131}I. После инкорпорации радиоактивного йода в щитовидной железе назначение стабильного йода с целью декорпорации радионуклида малоэффективно. Через 4-8 часов после однократного поступления ^{131}I внутрь организма эффекта декорпорации практически не наблюдается [465].

В результате взаимодействия большинства радиоактивных веществ с биокомпонентами тканей (в основном с различными белками [461, 466]) уменьшается их «доступность» для различных соединений, вводимых в организм для целей каузальной профилактики и терапии.

В каузальной защите изучены многочисленные разнообразные соединения как с неорганическими (ионы: OH^- $S0_4^{2-}$, $P0_4^{3-}$, CNS-, $C0_3^{2-}$, Cl^- и др.), так и с органическими

лигандами (донорами являются атомы O, N и S). Соединения, в которых два или несколько атомов лиганда участвуют в образовании координационных связей, называют мультидентантными, клешневидными соединениями хелатами. Типичные их представители - полиаминополикарбоновые кислоты (комплексоны) - этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и более эффективная диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) и др.

В начале 50-х годов XX столетия испытаны на животных комплексообразователи (этилендиаминтриацетат - ЭДТА) [467].

Одним из важнейших параметров этих соединений является так называемые константы устойчивости ($К_у$) с различными элементами. На устойчивость комплексного соединения оказывают влияние природа иона металла и лиганда. Основные параметры иона металла, влияющие на устойчивость комплексного соединения - заряд, радиус, строение внешних электронных оболочек, потенциал ионизации и электроотрицательность. Комплексообразующая способность однозарядных ионов металлов (щелочных и др.) мала и возрастает у двух-, трехзарядных и поливалентных катионов [468, 469].

По устойчивости комплексов с большим числом лигандов ионы щелочноземельных элементов с возрастанием радиуса иона располагаются в следующий ряд: $Ca^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+} > Ra^{2+}$.

В радиотоксикологии и радиационной медицине наиболее широко используются полиаминополикарбоновые и полиаминополиалкилфосфорные (АмФК) кислоты и соединения, содержащие сульгидрильные группы. Комплексоны образуют хелаты с ионами металлов практически всех групп периодической системы, за исключением элементов, которые существуют, в основном, в анионной форме. Устойчивые комплексы выявлены для щелочноземельных, РЗЭ, ТУЭ, платиновых элементов, металлов переходного периода. Различные элементы обладают выраженным химическим сродством к разным донорным атомам O, N и S, которые являются связующими атомами в большинстве комплексообразователей:

0: Mg, Ca, Sr. Ba, Ga, In, Tl^{+}, Zr, Th^{4+}, U^{6+}, Pu^{4+}, Nb^{5+} и др.

N: Cu^{+}, Cu^{+2}, Cd, Hg^{2+}, Co^{3+}, Ni^{2+}, V^{3+}, Ag, Au.

S: Pb, Po, Sn, Bi, Ge, Sb, Ru, Rh, Os, Ir, Pt, Cd, Hg.

Для радионуклидов щелочноземельных, РЗЭ, ТУЭ наиболее прочные комплексы выявлены для кислородсодержащих комплексонов, например, ДТПА – пентацин (рисунок 6.1).

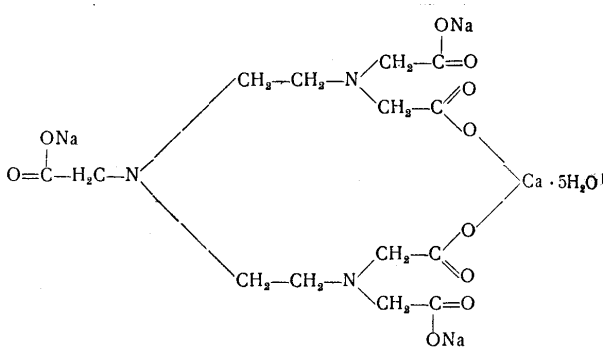


Рисунок 6.1 – Кальций-тринатриевая соль диэтилен-триаминопентауксусной кислоты - Пентацин.

Радионуклиды (или токсические металлы) меди, серебра, кадмия, кобальта, ртути образуют комплексные азотсодержащие соединения, в которых связь с атомом азота проявляется сильнее, чем с кислородом.

Свинец, ртуть и другие металлы образуют более прочные хелаты с соединениями, в которых в качестве донорного атома или атомных группировок выступают сера или сульфгидрильные группы. Поэтому оказалось обоснованным изучение таких серусодержащих комплексообразователей, как оксатиол и унитиол, димеркаптоянтарная кислота, d-пенициллин, которые были эффективными в выведении из организма ^{210}Po – одного из важных в радиотоксикологическом отношении радиоэлементов, а также некоторых тяжелых металлов (свинца, ртути) [85].

Среди факторов, оказывающих влияние на специфическое действие комплексообразующих соединений, наряду с указанными выше, значительную роль играет наличие так называемого «кальциевого фона» в организме и проницаемость клеточных мембран для этих соединений [461].

Присутствующий в крови в больших концентрациях ион Ca^{2+} может связывать значительную часть вводимого лиганда в прочные комплексы, в которых кальций теряет свою химическую индивидуальность, в результате чего могут развиваться явления гипокальциемии (поэтому комплексоны, как правило, вводятся в организм человека в виде кальциевых или цинк-кальциевых солей). Кальциевый фон играет отрицательную роль, когда речь идет о борьбе с инкорпорацией радиоактивного стронция (^{90}Sr) - одного из важнейших в биологическом отношении долгоживущих радионуклидов. В ряду щелочноземельных элементов кальций образует более устойчивые комплексы с лигандами, чем Sr и Ba. Так, логарифмы константы устойчивости, наиболее широко применяемого в

медицинской практике комплексона - диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА), составляют 10,89 (Ca^{+2}); 9,67 (Sr^{2+}) 8,63 (Ba^{+2}), соответственно.

Именно этим обстоятельством в значительной степени объясняются безуспешные попытки ускорить выведение из организма радионуклидов Sr и Ba. Константы устойчивости макроциклического гексаоксадиамина (криптат, удерживающий ионы металлов во внутренней полости молекулы) (рисунок 6.2) со Sr^{2+} ($1x10^{13}$) выше, чем с Ca^{2+} ($1,26x10^{4}$).

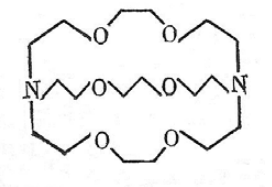


Рисунок 6.2 – Макроциклический гексаоксадиамин (криптат)

Это соединение способствовало снижению инкорпорации ^{85}Sr в скелете на 50%. К сожалению, эти соединения в опытах на животных оказались весьма токсичными [471, 472].

В ранние сроки после попадания радионуклидов внутрь организма условия для их взаимодействия с комплексообразующими соединениями благоприятны. После инкорпорации радионуклидов во внутриклеточном пространстве органов и тканей их доступность для комплексообразования в силу низкой мембранной проницаемости комплексообразователей существенно уменьшается [473].

Один из возможных путей повышения эффективности комплексообразующих соединений, особенно в условиях отсроченного назначения после инкорпорации радионуклидов, - создание условий для «доставки» указанных лигандов внутрь клетки. Одной из таких попыток было инкапсулирование комплексонов в липосомы [474, 475, 476, 477, 478].

Установлено, что липосомальная ДТПА в 1,6 раза результативнее обычной ДТПА в выведении ^{239}Pu из скелета. Однако, эффективно действующие количества комплексонов при проникновении внутрь клеточного пула могут оказаться токсичными для организма в целом. Тем не менее работы в этом направлении представляются весьма важными и перспективными [291].

В настоящее время радиационная медицина располагает значительным арсеналом лекарственных препаратов, методов и средств для профилактики и терапии острых отравлений (поражений) радиоактивными веществами.

Принципипиально решены основные проблемы дезактивации неповрежденных кожных покровов при загрязнении широким спектром радионуклидов [186], в том числе в органических растворителях [480]. Рекомендованы апробированные приемы для борьбы с

радионуклидами в случае комбинированных поражений (радионуклид + травматические повреждения кожных покровов) [57, 481].

Разработаны и внедрены в практику:

- препараты для снижения резорбции в ЖКТ и, частично, в легких целого ряда биологически важных радиоактивных веществ: Cs, Sr, РЗЭ, неразделенных продуктов деления урана; плутония и трансплутониевых элементов;
- препараты, предназначенные для предотвращения инкорпорации и стимуляции выведения из организма радионуклидов йода, РЗЭ, полония, урана, плутония и трансплутониевых элементов.

Вместе с тем остаётся проблема поиска эффективных и нетоксичных соединений для декорпорации радионуклидов стронция, лантана, бария, радия, инкорпорированных в органах и тканях организма.

Один из принципов каузальной защиты заключается в том, что чем раньше после радиационного инцидента реализуются защитные меры, тем эффективнее достигаемые результаты: декорпорация инкорпорированных в органах и тканях РВ менее эффективна, чем в местах их поступления (аппликаций) или в системах транспорта (кровь, лимфа).

При прочих равных условиях основными дозообразующими радионуклидами, определяющими хроническое облучение населения в результате алиментарного поступления, являются два радионуклида - ^{137}Cs и ^{90}Sr [482].

Защита людей в этих условиях должна основываться на обеспечении таких уровней хронического поступления радионуклидов в организм человека, которые не превышают установленных для них регламентов по концентрации и, следовательно, по эффективным дозовым нагрузкам. Это положение необходимо реализовывать путем применения различных мер, способствующих предотвращению или ограничению радиоактивного загрязнения пищевых рационов и питьевой воды.

При хроническом поступлении ^{137}Cs и ^{90}Sr в количествах, превышающих регламентные значения, показано назначение средств, снижающих резорбцию РВ в пищеварительном тракте при обязательном соблюдении гарантии биологической безвредности применяемого средства профилактики [461].

6.1 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через легкие

Удаление радиоактивных веществ из органов дыхания. Один из наиболее значимых путей поступления радионуклидов в организм человека в аварийных, производственных и лабораторных условия – ингаляционный.

Метаболизм ингалированных радиоактивных веществ зависит от аэродинамических свойств радиоактивной пыли, физического состояния и формы химического соединения радионуклидов, растворимости и дисперсности ингалируемых частиц, индивидуальных

различий параметров дыхания и анатомического строения дыхательного тракта, физиологических процессов естественного клиренса легких [483 - 486].

Гетерогенность морфо-функциональных структур и образований органов дыхания (носоглотки, трахео-бронхиального отдела и легких), выполняющих специализированные физиологические функции, степень неравномерности распределения радионуклида в легочном комплексе (рисунок 6.1.1), в сочетании с применением медицинских фармакологических и процедурных вмешательств предполагают значительные ограничения на возможность модификации обмена радионуклидов в органах дыхания [461].

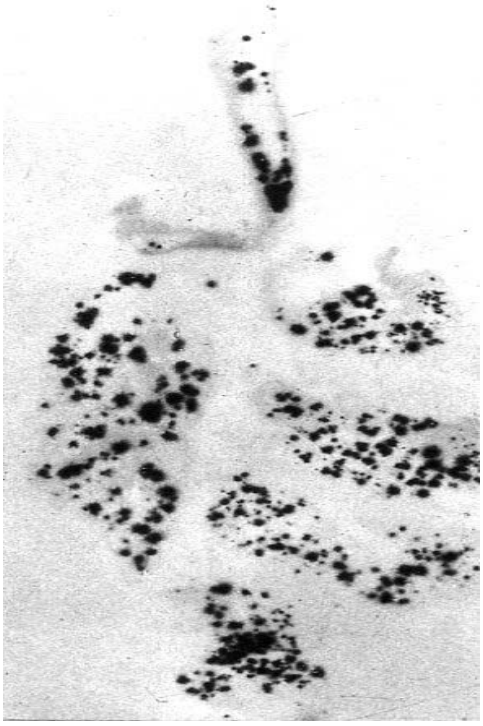


Рисунок 6.1.1 – Распределение $^{239}PuO_2$ в легочном комплексе
Ауторадиограмма (И.К.Беляев, Г.А.Алтухова – собственные данные)
трахеобронхиального комплекса крыс через 1 сутки после внутритрахеального введения $^{239}PuO_2$
Вверху – трахея, слева – левое легкое, справа – доли правого легкого: сверху вниз – верхушечная, сердечная, диафрагмальная, добавочная.

На рисунке 6.1.2 представлена схема коммуникаций легочного клиренса, по которым осуществляется естественное «очищение» различных участков системы дыхания от

аэрозолей. В таблице 6.2 приведены ориентировочные параметры легочного клиренса для различных аэрозолей [484, 485].

Таблица 6.1.1 – Параметры легочного клиренса у человека [484, 485]

Коммуникации дыхательного тракта →	Периоды полуочищения участков системы дыхания от аэрозолей (% аэрозолей, удаляемых по коммуникации)		
	Р	СР	НР
Носоглотка→кровь	4 мин (50)	4 мин (10)	4 мин (1)
→ЖКТ	4 мин (50)	4 мин (90)	4 мин (99)
Трахея и бронхи→кровь	10 мин (50)	10 мин (10)	10 мин (1)
→носоглотка	10 мин (50)	10 мин (90)	10 мин (99)
Легочная паренхима→кровь	30 мин (80)	90 сут (15)	360 сут (5)
→трахея и бронхи	-	24 ч (40)	24 ч (40)
→трахея и бронхи	-	90 сут (40)	360 сут (40)
→лимфатическая система	30 мин (20)	90 сут (5)	360 сут (15)
Лимфатическая система→кровь	30 мин	90 сут (100)	360 сут (10)

Примечание: Р – растворимых, СР – среднерастворимых, НР - нерастворимых

Анализ приведенных на рисунке 6.1.2 и в таблице 6.1.1 данных по обоснованию лечебно-профилактических мероприятий при попадании радиоактивных веществ в органы дыхания указывает на существенные ограничения временного порядка, налагаемые на мероприятия, направленные на предотвращение резорбции в кровь растворимых радиоактивных аэрозолей. При попадании в органы дыхания «среднерастворимых» и нерастворимых аэрозолей основное внимание должно быть уделено предотвращению инкорпорации радионуклидов в тканях легких и лимфатических узлах, где происходит транслокация основного количества радионуклидов и длительная их задержка.

Представленная общая схема очищения системы дыхания от аэрозолей позволяет выделить три принципиально возможных пути (рисунок 6.1.2).

Первый путь сводится к попыткам стимуляции естественного клиренса органов дыхания от «среднерастворимых» и труднорастворимых радиоактивных агентов, проникших в легкие, в результате активации деятельности мерцательного эпителия.

Второй путь представляет собой механическое очищение дыхательного тракта (бронхопульмональное промывание), стимуляцию фагоцитоза частиц макрофагами (с последующим их вымыванием).

Третий - ускорение выведения радионуклидов из органов дыхания в результате связывания их ингаляционно или парентерально введенными комплексообразующими веществами в растворимые прочные соединения с последующим транспортированием по кровеносной системе и выделением через почки.

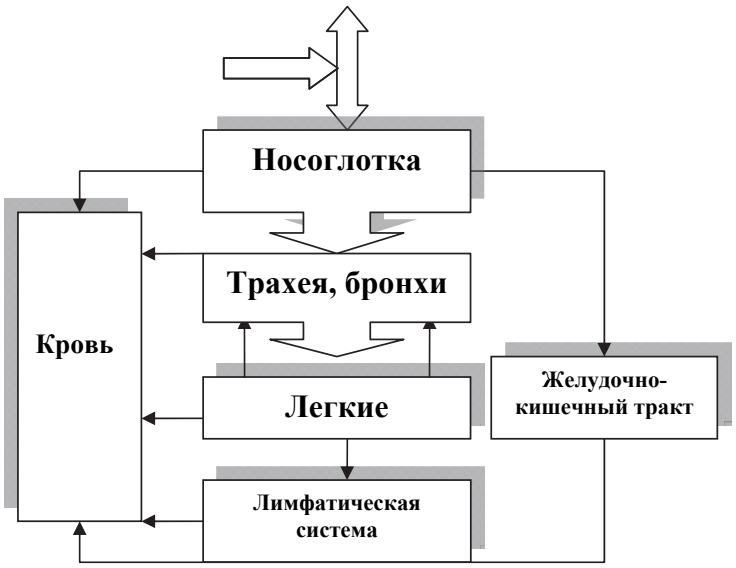


Рисунок 6.1.2 – Схема очищения системы дыхания и коммуникаций легочного клиренса от аэрозоля [485] с изм.

Попытки стимуляции естественного клиренса органов дыхания. Назначение диуретических средств (диамокса и диурила), гормональных препаратов (эстрадиола, прогестерона, галотестина) способствало удалению из легких $^{239}PuO_2$ [487]. Однако при этом увеличивалось отложение радионуклида во внутренних органах. Комбинированное применение указанных средств с комплексообразующим соединением (ДТПА) оказалось эффективным (содержание ^{239}Pu в тканях легких снижалось на 25-30% и во всем организме - на 45-90%).

С целью стимуляции клиренса легких испытывались разнообразные фармакологические средства, обладающие отхаркивающим действием и усиливающих секрецию слизи; применялись сосудосуживающие препараты и соединения бронхолитического действия, для связывания радионуклидов в дыхательном тракте назначались поверхностно-активные полимерные соединения и активированный уголь [488, 489, 490].

После ингаляции аэрозоля PuO_2 комбинированное применение таких препаратов, как эпинефрин, глобулин, ДТПА, плюроник F-68 (поверхностно-активный полимер - полипропиленгликольэтиленоксид) и гиалуронидаза, сразу после воздействия в течение 7 дней ежедневно и затем через день на протяжении эксперимента (3 недели) способствовало увеличению отложения Pu^{239} в легких на 30%, а в тушке на 95% по сравнению с контролем [491].

И.К.Беляевым и соавт. [492, 493] в лаборатории, руководимой Л.А.Ильиным, была предпринята попытка стимуляции клиренса легких крыс от ^{9}BeO(^{7}BeO) /BeO/. Суспензию оксида бериллия в изотоническом растворе хлорида натрия вводили крысам интратрахеально однократно в объеме 0,2 мл (10,9-7,9 мг/кг). Термопсис и гидрокарбонат натрия, бромгексин (в виде суспензии), KI (3 % водный раствор) вводили внутрижелудочно в день введения BeO однократно, последующие 4 суток 3 раза в день; химотрипсин и эуфиллин - ингаляционно, дексаметазон - внутримышечно в течение 5 сут 1 раз в день. Разовые дозы препаратов превышали высшие терапевтические для человека [494] в 10 раз (химотрипсина - в 5 раз). Показано не только отсутствие стимуляции естественного клиренса легких от BeO бронхолитическими (эуфиллин), секретолитическими ферментами (химотрипсин) и синтетическими (бромгексин) средствами, препаратами рефлекторно (термопсис) и резорбтивно (KI, гидрокарбонат натрия) стимулирующими отхаркивание, средствами, коррелирующими нарушения водного баланса (дексаметазон), но и замедление клиренса дыхательных путей. На 7-е сутки среднеарифметическое содержание BeO в легких крыс при использовании термопсиса или гидрокарбоната натрия в 1,5 раза достоверно ($p=0,05$) выше, чем в контроле. Количество BeO в носоглотке леченных бромгексином крыс оказалось в 3 раза больше, чем у контрольных ($p=0,05$). По-видимому, это следует объяснить разной направленностью мукоцилиарного механизма клиренса легких в результате неконтролируемого изменения количества и реологических характеристик слизи, а также характером и выраженностью патологических изменений в эпителиальной выстилке бронхов [495].

Анализ полученных данных и дальнейший критический пересмотр некоторых из них позволил прийти к однозначному заключению [491, 492, 493 496, 497, 498] о том, что такие фармакологические воздействия, включая попытки активного влияния на физиологические процессы естественного клиренса органов дыхания, неэффективны, а в ряде случаев они увеличивают лучевую нагрузку на легкие и внутренние органы.

Бронхопульмональное промывание легких. В 1952 г. описан [499] случай оказания неотложной помощи пострадавшему (после вдыхания аэрозоля ^{89}Sr) путем обильного промывания полости носа изотоническим раствором хлористого натрия в сочетании с назначением сосудосуживающих препаратов (эпинефрина). В результате этой процедуры, осуществленной через 30 мин после инцидента, из полости носа удалено до 95% ^{89}Sr.

В 1969 г. оказалась успешной попытка удаления продуктов деления урана из нижних отделов органов дыхания собак с помощью бронхо-пульмонального промывания [500].

Ряд работ посвящены разработке методов исследования, методике бронхопульмонального промывания и изучению его эффективности и безвредности.

Опубликованы данные о подобных исследованиях с плутонием [501-505], церием [506-507], цирконием [500] и бериллием [492, 493].

Эффективность повторного промывания в опытах на обезьянах [501, 503], собаках [492, 493, 506, 507, 508] и крысах [503] варьирует в пределах 50% (рисунок 6.1.3а), или не превышает 14% (рисунок 6.1.3б), что может быть обусловлено размером ингалируемых частиц (1,6-2,1 и 0,065 мкм, соответственно). В кратком сообщении о клиническом случае применения бронхопульмонального промывания легких человека после аварийного поступления в органы дыхания 450 нкюри ^{239}Pu [505] правое легкое было «промыто» большим объемом изотонического солевого раствора через 8 и 17 дней после инцидента, левое легкое - на 12-й день. В итоге с промывным раствором было удалено 59 нкюри ^{239}Pu, причем подавляющее количество плутония находилось в макрофагах. Результативность промывания легких как способа удаления плутония после аварийного ингаляционного поступления составила 13%.

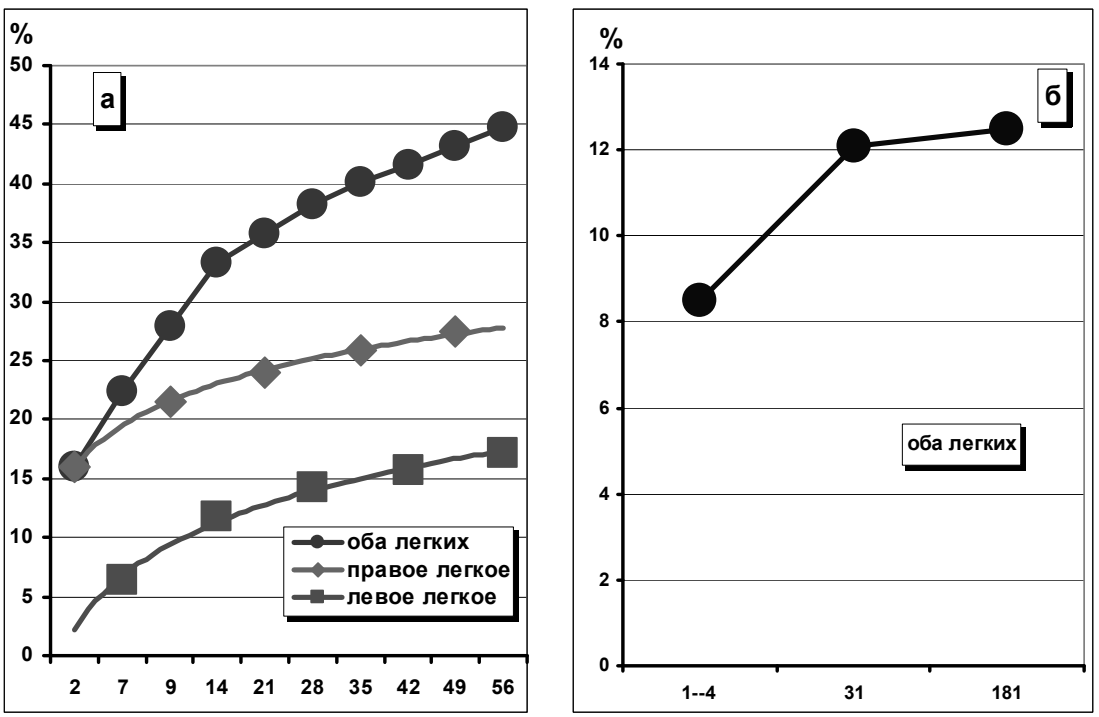


Рисунок 6.1.3 – Эффективность бронхопульмонального вымывания из легких собак:
а - Ce^{144}, вплавленного в частицы белой глины (медианный размер – 1600-2100 нм) [508],
б - $^{239}PuO_2$ (СМАД - 65 нм) [509]. По оси ординат - % от ингалированного количества.
По оси абсцисс – время промываний после ингаляции, сутки.

В исследованиях на собаках [508] использована методика бронхопульмонального промывания, применяемая в клинике с некоторыми модификациями. 12 гончим собакам (8 подопытных и 4 контрольных) проингалирован Ce^{144}, вплавленный в частицы белой глины (медианный размер частиц - 1,6-2,1 мкм при стандартном геометрическом отклонении 1,5-1,9). В результате 20-40-минутной ингаляции начальная нагрузка на легкие составила 47-64 мккюри/кг массы тела. 8 собакам в течение 56 суток осуществили десять промываний легких физиологическим раствором (по пять промываний каждого легкого). Объем раствора при каждом промывании составлял 6 л. Процедура промывания легких проводилась под наркозом (газовая смесь из галотана, закиси азота и кислорода) и местной анестезией. Дополнительно после каждого промывания собакам вводили внутривенно раствор $Na_3CaДТПА$, содержащий 50 мг препарата.

Осаждение Ce^{144} в органах дыхания собак после вдыхания аэрозоля составляло в среднем 62% (40-73%) общего количества проингалированного нуклида. Соответствующие количества для легких составляли 23% (17-31%). В течение первых двух дней (особенно в первые сутки) за счет физиологических механизмов естественного клиренса из дыхательного тракта было выведено около 60% первоначально задержанного радионуклида, а из легких - 13% (эти данные учтены при количественной оценке процедуры промывания). Указанное обстоятельство послужило основной причиной отсрочки начала промывания до двух суток после попадания Ce^{144} в органы дыхания. Предполагалось также, что назначение этой процедуры в более ранние сроки могло способствовать перемещению определенного количества частиц, содержащих Ce^{144}, из трахеобронхиального отдела в легкие и тем самым привести к увеличению лучевой нагрузки на этот орган.

В рамках естественного клиренса определенную роль играют макрофаги легких, осуществляющие фагоцитоз нерастворимых частиц и коллоидных форм радионуклидов [510-512]. Так, активный фагоцитоз плутония макрофагами, внешне похожими на большие лимфоциты с ядерно-цитоплазматическим отношением 1:1,5; 1:2, отмечается уже через час после вдыхания PuO_2. Из 28% плутония, вымытого из легких, 75-81% его находится в макрофагах, в фагоцитозе участвует 34-38% клеток и каждая содержит в среднем 17-18 α-треков [509].

Таким образом, наряду с необходимостью учитывать значение раннего клиренса в естественном очищении органов дыхания от радиоактивных частиц, следует иметь в виду, что для альвеолярных макрофагов требуется определенное время для завершения фагоцитоза инородных частиц. Только после этого события, как предполагается [510, 512], следует ожидать проявления сравнительно высокого эффекта промывания легких, поскольку большинство радиоактивных частиц содержится в макрофагах [510], вымываемых из этого органа (количество макрофагов, удаленных с промывными водами за десять процедур, составило $6 \cdot 10^9$ клеток). При этом наибольшее количество было элиминировано в результате первых двух промываний.

Как видно из рисунка 6.1.4а и 6.1.4б, результативность первого промывания всегда выше последующих. В результате двух первых промываний было удалено порядка 70-80% общего количества Ce^{144}, выведенного в течение всего эксперимента. Эта закономерность подтверждается в других исследованиях [501, 503, 504]. По данным [501], за шесть последовательных промываний из десяти удаляется порядка 85% $Pu0_2$.

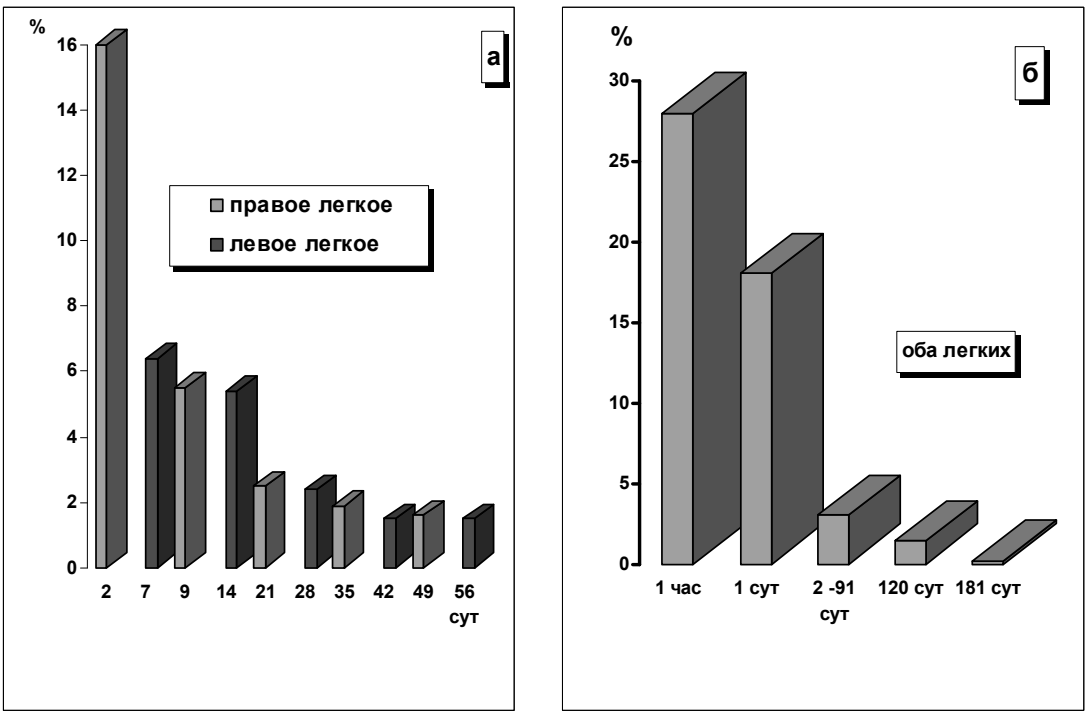


Рисунок 6.1.4 – Эффективность последовательных вымываний из легких собак: а - Ce^{144} [508], **б** - $^{239}PuO_2$ [509] По оси ординат - % от содержания перед промыванием после ингаляции. По оси абсцисс – время промывания после ингаляции

Для бронхопульмонального промывания в основном использовали подогретый физиологический раствор. Имеются указания на то, что эффективность выведения $Pu0_2$ из легких с помощью растворов ДТПА несколько выше [504].

В исследованиях И.К.Беляева и соавт. [492, 493] промывание легких собак, обездвиженных 2 % раствором дитилина (1 мг/кг), осуществляли под фтороротановым наркозом. Суспензию BeO в изотоническом растворе хлорида натрия вводили животным интратрахеально однократно в объеме 2,2-5 мл на каждое легкое собаки (2-4,2 мг/кг). Животных интубировали двухпросветным катетером Карленса, который вводили в трахею длинным концом и затем в главный бронх вентилируемого легкого. С помощью установленных на катетере манжеток разделяли правое и левое легкое. Через короткий катетер промывали одно легкое. Смыв удалял с помощью хирургического отсасывателя.

При введении BeO и при процедуре промывания другое легкое собак подключали к аппарату искусственно вентиляции РО-6Н или к блоку искусственного дыхания аппарата промывания легких (АПЛ) с подачей кислорода. Объем промывной жидкости (изотонический раствор хлорид натрия, 38 °С) в опытах на крысах составлял 8 мл (оба легких), на собаках - 300 мл на каждое легкое. Однократное промывание легких крыс осуществлялось тремя-пятью, собак – пятью или десятью порциями раствора. Многократное промывание каждого легкого собак проведено через 1-56 сут после введения BeO с недельным интервалом. Эффективность промывания оценивали по содержанию BeO в смывах и легких после промывания в процентах от его содержания в легких перед первым промыванием. Дозы бронхолитических (эуфиллин) секретолитических (трипсин, химотрисин, РНКаза) препаратов в порции промывной жидкости соответствовали высшим разовым дозам для человека [494] в исследованиях на собаках или превышали их в 10-100 раз в опытах на крысах. Поверхностно-активное средство (твин-80) применялось в 1 % концентрации. Количественное содержание ^{7}BeO в смывах, легких и экскретах крыс определяли на спектрометре Gamma-Trak (США). Прижизненное измерение в организме крыс и определение содержания ^{7}Be в их носоглотке и желудочно-кишечном тракте, а также в легких и смывах из легких собак проводили на гамма-анализаторе. Содержание стабильного бериллия в пробах определяли спектральным анализом на кварцевом спектрографе ИСП-30 с использованием генератора дуги переменного тока ДГ-2 или Аркус-2, микрофотометра МФ-2 и графитовых электродов ОСЧ-7-4.

При изучении кинетики выведения BeO из организма крыс установлено, что за 1-3 сут с калом экскретируется 10-29 % внутритрахеально введенного количества. К 7-м суткам содержание BeO в организме животных снижается до 53,7 %. Показательно, что уже через 15 мин после введения BeO его содержание в легких составляет только 67,5 % введенного количества (рисунок 6.1.5), 20% уже находится в желудочно-кишечном тракте и 11 % обнаруживается в носоглотке животных. Носоглотка сравнительно быстро освобождается от BeO. К 3-м суткам здесь находится менее 1 % введенного количества. Содержание BeO в желудочно-кишечном тракте к 3-м суткам снижается до 3,5 % и на 7-е сутки падает до 0,15 % введенного количества. О продолжающемся очищении системы дыхания от BeO свидетельствуют сохранение его содержания в коммуникациях легочного клиренса (носоглотка) в течение 3-7 сут на уровне 0,8 % и снижение содержания в легких к 7-м суткам до 48,5 %. Приняв первоначальное бронхоальвеолярное отложение BeO равным его содержанию в легких через 15 мин после введения (100%), следует констатировать, что 30 % указанного количества BeO удаляется из легких в течение 7 сут.

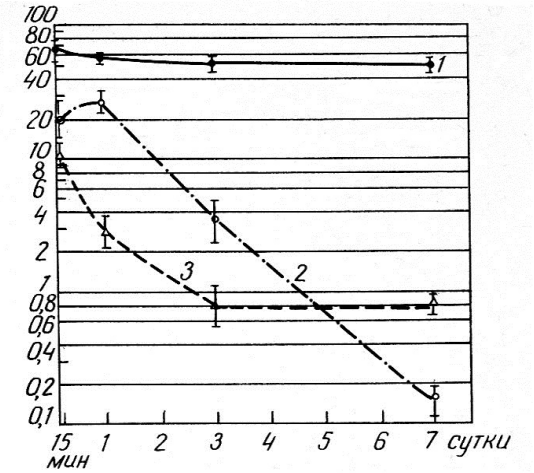


Рисунок 6.1.5 – Содержание BeO в органах и тканях крыс после внутритрахеального введения
[493]
1 - легкие; *2* - желудочно-кишечный тракт; 3 - носоглотка. По оси абсцисс - сроки исследования, по оси ординат - процент от введенного количества

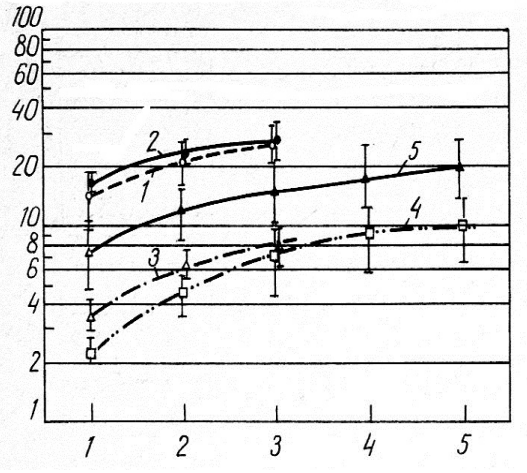


Рисунок 6.1.6 – Удаление BeO из легких крыс и собак в результате однократного бронхопульмонального промывания [493]
1, 2, 3 и 4 - промывание легких крыс физиологическим раствором через 1, 24 ч, 3 и 7 сут. после введения BeO соответственно; 5 - промывание легких собак 0,2 % эуфиллином в физиологическом растворе через 24 ч после введения BeO. По оси абсцисс - номера смывов, по оси ординат - количество BeO в смывах, % от содержания в легких перед промыванием

На рисунке 6.1.6 представлены данные эффективности бронхопульмонального промывания крыс изотоническим раствором хлорида натрия и динамика удаления BeO из легких в зависимости от срока процедуры после введения BeO. Как видно из представленных данных, эффективность промывания легких крыс через 1 и 24 ч после введения BeO тремя порциями раствора составила около 25 %. Через 3-7 сут она снижается до 8 %. Таким образом, доступность остающегося в легких BeO для промывания снижается с увеличением срока после введения BeO. Показательна в этом отношении и динамика вымывания BeO в зависимости от момента процедуры. Так, при промывании легких крыс через 1-24 ч после введения BeO с первым смывом элиминируется 54-63 % от его количества, удаленного в результате всей процедуры промывания. Отсрочка процедуры до 3-х и 7-х суток сопровождается снижением результативности первого промывания соответственно до 43 и 32 %. С увеличением числа промываний эффективность процедуры

монотонно повышается; при этом результативность первых промываний выше, чем последующих.

Как указывалось, в течение 7 сут в результате деятельности мерцательного эпителия из легких выводится около 30 % первоначального бронхоальвеолярного отложения BeO. Очевидно, именно эта фракция частиц, локализованная в трахеобронхиальной области (ТБО), удаляется из органов дыхания при промывании в ранние сроки. Существенное снижение эффективности промывания уже через 3 сут после введения BeO не является неожиданным, поскольку промывание более эффективно по отношению к частицам, находящимся в ТБО, но не в бронхиоло-альвеолярных отделах легких. Кроме того, известно [495], что на 3-й день после интратрахеального введения BeO крысам (25,5-1 мг/кг) происходит формирование бериллиевых гранулем. Таким образом, BeO становится практически недоступным для бронхолегочного промывания.

Именно с этих позиций, очевидно, следует трактовать эффективность промывания легких после курса терапии отхаркивающими средствами. Эффективность промывания легких крыс изотоническим раствором хлорида натрия или 0,09 % эуфиллином в изотоническом растворе хлорида натрия после курсов терапии по сравнению с контролем не возрастала. Не отличалась от контрольной и динамика вымывания BeO из легких. При использовании для терапии KI эффективность промывания была в 4 раза ниже, чем в контроле ($p \leq 0,05$).

Добавление в жидкость для промывания названных выше средств не позволило увеличить эффективность промывания легких крыс по сравнению с контролем и в ранние сроки (через 24 ч) после введения BeO.

При исследовании эффективности удаления BeO из легких собак в результате бронхопульмонального промывания обращено внимание на следующие обстоятельства. В результате естественного клиренса легких от BeO его содержание в органах дыхания через сутки после введения составило 33,7 или 64,7 % введенного количества (при введении в объемах соответственно 2,2 или 5 мл), через 3 сут - 48,2 % (вводимый объем 5 мл). Эти данные учтены при количественной оценке эффективности промывания.

Эффективность однократного бронхопульмонального промывания изотоническим раствором хлорида натрия через 1 сут после введения BeO у собак составила 16,0±5,7 %. Добавление к раствору 0,2 % эуфиллина значимо не повышало эффективность процедуры (удалено 19,7±6,9 %). Вне зависимости от уровня бронхоальвеолярного отложения динамика вымывания BeO при однократной процедуре однотипна. В результате первых двух промываний элиминируется около 65 % количества BeO, удаленного из легких 5 порциями раствора (рисунок 6.1.6). При однократном промывании легких собак через 3 сут после введения BeO эффективность процедуры снижается до 7,3±3,3 %. Показательно, что аналогичная зависимость эффективности бронхопульмонального промывания у собак от срока осуществления процедуры установлена [509] в отношении субмикронной (СМАД

0,065 мкм) PuO_2 при ингаляционном введении в количестве 0,3-3,0 кБк/г легочной ткани. Так, через 1 сут она составила 18 %, через 2-91 сут и 120-181 сут - только 3 и 1,4-0,19% количества нуклида, содержавшегося в легких до промывания, соответственно (рисунок 6.1.4б).

В результате 7 промываний каждого легкого собак (по 10 порций изотонического раствора хлорида натрия) через 1-56 сут после введения BeO с недельным интервалом удалено 47,2±14,8%. Эффективность повторных промываний увеличивается, очевидно, вследствие выноса фагоцитированных частиц BeO из пульмональной в трахеобронхиальную область легких, что обусловливает их доступность вымыванию. Известно также [495], что через месяц после поражения легких BeO гигантские многоядерные клетки, занимающие центральное место в гранулеме, в основном гибнут. При этом освобождаются продукты распада протоплазмы, содержащие частицы BeO. Не исключено, что в этот момент их доступность для промывания возрастает.

Установлено, что эффективность бронхопульмонального промывания (БПП) физиологическим раствором (ФР) через 1-24 ч после введения крысам BeO составляет 25%, а через 3-7 сут снижается до 8%. Эффективность однократного промывания легких собак ФР через 24 ч составляет 16%, через 3 сут - 7%. Эффективность многократного БПП собак в сроки 1-56 сут после введения BeO составила 47,2%.

Эффективность промывания легких крыс, осуществленная ФР или 0,09% эуфиллином в ФР после курсов терапии указанными препаратами, по сравнению с контролем не возрастала. При использовании для терапии KI эффективность БПП была в 4 раза ниже, чем в контроле ($P<0,05$).

Включение в состав промывной жидкости бропхолитичских (эуфиллин), секретолитических (химотрипсин, трипсин, РНК-аза) препаратов или поверхностноактивного средства (твин-80) не привело к увеличению эффективности БПП.

Показано [513], что за 5 промываний каждого легкого в сроки 1-31 сут после ингаляции $^{239}PuO_2$ (СМАД 0,065 мкм) в количестве (7,5±0,033) кБк/г легочной ткани удаляется (12,1±1,3)% радиоактивного вещества. Причем около 70% нуклида удалено за первые два промывания каждого легкого через 4 сут после ингаляции. Дополнительные 5 промываний, проведенные до 181-х суток, вносят незначительный вклад в долю вымытого из легких плутония (0,4%). Средняя продолжительность жизни собак контрольной группы составляет (113±1,7) сут, опытной - (430±97) сут. К 113-м суткам поглощенные дозы в легочной ткани собак контрольной группы в среднем составляют (23±0,3) Гр, опытной группы - (15±0,8) Гр. Увеличение средней продолжительности жизни животных опытной группы связывается не только со снижением дозовой нагрузки в легочной ткани, но и с улучшением функции легких. Во время промывания из бронхов и частично из альвеол удаляются микроорганизмы, пробки слизи, клеточные элементы и продукты их распада, что, вероятно, улучшает газообмен и клиренс легких.

Клинические наблюдения за животными, которых многократно подвергали бронхопульмональному промыванию, не выявили каких-либо значимых функционально-морфологических изменений в легких [508, 504]. Риск таких промываний равноценен риску от процедуры интратрахеального наркоза [498].

Таким образом, этот способ выведения из легких радиоактивных веществ является одним из наиболее перспективных [498]. При прочих равных условиях его целесообразно использовать в случае попадания в органы дыхания трудно растворимых соединений радионуклидов в ситуациях реальной угрозы жизни пострадавших.

Комплексонотерапия. Третий путь борьбы с инкорпорацией радионуклидов в органах дыхания, основан на ингаляционном (вдыхание аэрозолей) и парентеральном введении комплексообразующих соединений [514-517]. Преимуществами ингаляционного пути введения является удобство применения и возможность обеспечить непосредственный контакт препарата с радионуклидом в первичном депо. Ингаляционный способ применения комплексообразователей, в частности ДТПА, более результативен, чем парентеральное назначение препарата [518-522].

В.П. Борисовым и соавт. [523] в исследованиях на белых крысах показано, что длительное (в течение 52 дней) применение аэрозолей Na_3Ca ДТПА и Na_3Zn ДТПА не вызывает патологических сдвигов в организме животных. Т.Н.Скомороховой и соавт. [524] установлено, что Na_3Ca ДТПА (пентацин), назначаемый в виде аэрозолей (концентрация 5-10%), не влияет на функцию мерцательного эпителия.

Доказана высокая эффективность применения ДТПА в виде аэрозолей при ингаляционном поражении животных хлористыми, азотнокислыми или цитратными соединениями радионуклидов (Y) и редкоземельных элементов (La, Ce), америция и плутония [491, 496, 515-527]. Сообщалось также о высокой результативности интратрахеального применения ДТПА при аналогичном введении растворов ^{144}Ce, ^{143}Pr, ^{239}Pu [528-531].

Э.Р. Любчанским и Н.А. Кошурниковой [520-522, 527] в исследованиях на белых крысах в условиях однократной и хронической затравки цитратным комплексом ^{239}Pu, обращено внимание на высокую эффективность профилактических ингаляций Na_3Ca ДТПА. В опытах с затравкой животных в течение 10, 20 и 80 суток (3 раза в неделю по 10 мин) части крыс за 40 мин до каждой ингаляции Pu^{239} аспирировали в течение 10 мин аэрозоль 5%-ного раствора пентацина. В результате профилактических ингаляций пентацина содержание Pu^{239} в легких оказалось в 10 раз меньше, а в печени, скелете и почках в 16-5 раз ниже, чем в соответствующих органах у контрольных животных. Резкое снижение содержания Pu^{239} в организме при введении небольших количеств пентацина обусловлено, по мнению авторов, «перехватом» его в легких, на альвеолярных поверхностях в результате образования прочного комплекса Pu-ДТПА, который затем выводится через почки [522]. У защищенных пентацином животных, вследствие снижения

мощности дозы и уменьшения суммарной поглощенной дозы облученных легких, продолжительность жизни увеличилась в 2,5 раза за счет существенного уменьшения частоты и выраженности пневмосклероза, [527]. С увеличением времени ингаляции нитратного комплекса ^{239}Pu повышается фракция ^{239}Pu, прочно связанная с тканями легких. Этим объясняется снижение результативности ДТПА при назначении препарата в количестве 1,8 мг спустя сутки и отсутствие эффекта от более позднего применения (через 40 суток) [521]. Автор полагает, что для удаления труднорастворимой фракции плутония необходимо применять большие количества препарата.

В вопросе о доставке требуемых количеств препарата в легкие путем его ингаляции обращено внимание на важный аспект этого способа введения лекарств в организм - необходимости ингалирования частиц аэрозоля препаратов требуемой дисперсности.

По мнению В. П. Борисова и соавт. [526, 532] при использовании, разработанного им метода ультразвуковой генерации аэрозолей комплексонов, медианный по массе аэродинамический диаметр (ММАД) аэрозолей должен быть в пределах 3-5 мкм. При размерах частиц более 10 мкм практически все лекарственные вещества будут задержаны в носоглотке и не достигнут глубоких отделов легочного тракта (рисунок 6.1.7) [533].

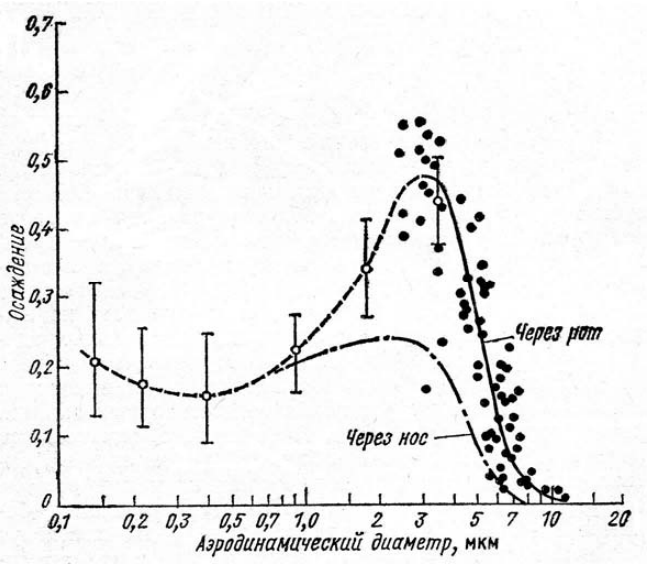


Рисунок 6.1.7 – Осаждение аэрозолей в безресничной альвеолярной области, % поступления через рот как функция аэродинамического диаметра. Точки по индивидуальным данным и сплошная линия - опыты с аэрозолями Fe_2O_3. Пунктирная линия - по трем индивидуумам. Штрих-пунктирная линия - оценка альвеолярного осаждения при дыхании через нос [533].

Ультразвуковой метод ингаляции обеспечивает достаточно высокую концентрацию ингалируемых веществ во вдыхаемом воздухе.

В опытах на белых крысах, проингалированных различными радионуклидами (^{7}Be, ^{95}Zr, ^{144}Ce, ^{210}Po, ^{241}Am), В. П. Борисов, Т. М. Скоморохова исследовали эффективность применения аэрозолей соответствующих комплексообразующих соединений. В опытах с ^{7}Be назначали Na_6Ca_2-диэтилентрнаминпентаметилфосфоновой кислоты (ДТПФ); с ^{95}Zr — NaCa-соль 2,3-диоксибутан-1,4-диаминтетрауксусной кислоты (БОДТА); с ^{144}Ce и ^{241}Am - ДТПА в виде пентацина и с ^{210}Po - оксатиол.

Белые крысы, помещенные в специальные пеналы, одновременно в течении 1 часа вдыхали в ингаляционной камере динамического типа (скорость подачи воздуха в камеру 8-10 л/мин.*)* аэрозоли с удельной активностью растворов 200-450 мккюри/мл и рабочей концентрацией аэрозоля – 3-7 мккюри/л. Диспергирование радиоактивных растворов осуществляли компрессионным распылителем. ММАД аэрозолей составлял порядка 2-6 мкм со стандартным геометрическим отклонением 1,8. Применяли солянокислые растворы ^{241}Am, ^{144}Ce, ^{7}Be без носителей, щавелевокислый раствор ^{95}Zr равновесный (Zr^{95}-Nb^{95}). (pH = 3) и азотнокислый раствор ^{210}Po (pH = 2).

Растворы комплексообразователей диспергировали с помощью ультразвукового генератора УЗГ-2, снабженного распределительной камерой, в центре которой на уровне поверхности рабочего раствора фокусировали ультразвуковые колебания пьезоэлемента с частотой 800 кгц. ММАД получаемых аэрозолей составлял 2,9 мкм со стандартным геометрическим отклонением 1,7, время ингаляции - 30 мин. По расчетам, суммарная доза препарата, ингалированного животным за время экспозиции, составляла 5-10 мг.

Одной группе крыс ингаляции назначали через 30 мин, 4 и 24 ч после затравки, другой - через 24, 48 и 72 ч. Животных всех групп, включая контрольную группу, забивали через 7 суток после начала опытов.

Анализ полученных данных (таблица 6.1.2) позволил выявить неоднозначность влияния испытанных комплексообразователей на обмен в организме ^{7}Be, ^{95}Zr, ^{144}Ce, ^{210}Po, ^{241}Am. Применение оксатиола сопровождалось увеличением накопления ^{210}Po в легких и особенно в почках в 3,5-8 раза по сравнению с контролем.

Механизм действия оксатиола (2,3-димеркаптопропаноксиэтансульфонат натрия) (и унитиола - димеркапрола - (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия) – комплексообразующих тиоловых соединений заключается в образовании с полонием внутрикомплексных соединений [534] в результате взаимодействия металла (адденда) с высокореакционными SH-группами хеланта. В составе комплексного аниона полоний находится в виде четырехкоординированного атома, образуя соединение, легко растворимое в воде (рисунок 6.1.8)

Таблица 6.1.2 – Влияние комплексообразователей на обмен в организме ^{7}Be, ^{95}Zr, ^{144}Ce, ^{210}Po, ^{241}Am при раннем (I) и отсроченном (II) назначении препаратов в виде аэрозоля после ингаляционного поражения радионуклидами, % от контроля [461]

Нуклид	Комплексо-образователь	Легкие		Печень		Почки		Скелет	
		I	II	I	II	I	II	I	II
^{7}Be,	ДТПФ	17,2	37,8	81,5	82,0	50,0	66,7	76,5	63,6
^{95}Zr	БОДТА	24,4	87,8	32,2	149,2	66,6	141,3	91,5	125,5
^{144}Ce	ДТПА	8,1	34,2	5,5	40,6	21,2	63,2	8,9	58,4
^{210}Po	Оксатиол	136,6	144,7	94,4	79,4	788	356	-	-
^{241}Am	ДТПА	25,3	66,8	11,1	16,4	15,6	22,2	12,6	20,4

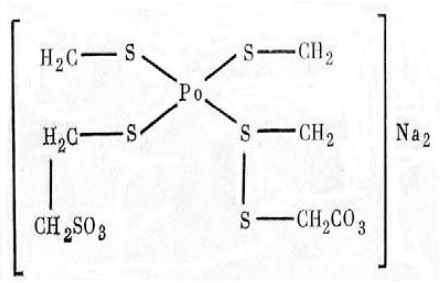


Рисунок 6.1.8

При pH среды крови полоний образует прочные комплексы с указанными соединениями [57, 461]. Причина повышенного накопления ^{210}Po в почках - физиологически обусловленное изменение величины pH в канальцевом аппарате почек до значений 4,5-5,0. В результате происходит переформирование образованных комплексов ^{210}Po с оксатиолом (или унитиолом), которое сопровождается частичным высвобождением полония из комплекса с последующей инкорпорацией его в тканях почек.

Подобный феномен наблюдается при использовании некоторых тиоловых комплексообразователей для ускорения выведения из организма кадмия и ртути [536, 537].

При раннем применении ДТПФ, БОДТА и ДТПА содержание в легких ^{7}Be, ^{95}Zr, ^{144}Ce, ^{241}Am снижалось в 4-12 раза по сравнению с соответствующим контролем, однако в отличие от ДТПА, ДТПФ и БОДТА не влияли существенно на предотвращение инкорпорации ^{7}Be, ^{95}Zr в скелете. В условиях отсроченного назначения препаратов БОДТА практически не оказала влияния на обмен ^{95}Zr в легких и даже способствовала некоторому увеличению накопления нуклида в печени, почках и скелете. В то же время накопление ^{144}Ce, ^{241}Am в этих органах составляло 16-63% по отношению к контролю.

Причина подобных различий определяется физико-химическими особенностями радионуклидов, прочностью связи их с биосубстратами и комплексообразователями. На примере отрицательных результатов опытов с оксатиолом сделан вывод о необходимости применения в терапии интоксикаций радиоактивными веществами только тех соединений, которые образуют прочные, не диссоциируемые в организме комплексы с радионуклидами (этот вывод подтверждается и результатами экспериментов при загрязнении ран и ожогов ^{210}Po). Важно подчеркнуть, что ингаляция подобного рода соединений может существенно изменять характер обмена радионуклидов в легких и организме в целом. Это обусловлено прежде всего ретроградным поступлением больших количеств радиоактивного вещества и препарата из органов дыхания в ЖКТ с последующим всасыванием в кровь радионуклида в виде легкорезорбируемого комплекса. Повышенное накопление ^{210}Po в почках и, может быть, в легких объясняется частичным распадом резорбированного комплекса в этих органах. Возможно также существование независимого механизма повышенного накопления ^{210}Po в легких в результате конкурентного связывания биолигандами этого нуклида на альвеолярных поверхностях.

Резкое снижение эффективности БОДТА по удалению ^{144}Ce из легких при отсроченном применении препарата находит свое объяснение в легкой гидролизуемости соединений циркония и ниобия, прочность связи которых с биокомпонентами легочной ткани оказалось выше возможностей комплексона в плане конкурентного лигандного обмена. В исследованиях Л.А.Ильина, Б.А.Попова и др. [519] было показано, что парентеральное применение ДТПА при ингаляционном поражении белых крыс ^{241}Am менее результативно по сравнению с ингаляционным применением этого комплексона (при одинаковых дозах препарата).

Сделан вывод о существенном значении непосредственного контакта комплексона (ДТПА) с радионуклидом в органах дыхания [461]. Учитывая высокую прочность комплексов этого соединения с церием и америцием, очевидно, что при попадании таких комплексонатов в ЖКТ не следует опасаться повышения резорбции радионуклидов в кровь, поскольку указанные соединения будут элиминированы из организма в неизменном виде.

Высказано мнение относительно перспективы практического применения аэрозолей пентацина при ингаляционном поступлении в организм растворимых и среднерастворимых соединений плутония, америция, радионуклидов редкоземельных элементов. Этот способ применения пентацина рекомендован в качестве профилактической меры при проведении соответствующих ремонтных работ и в порядке оказания неотложной помощи при ингаляционном поступлении указанных радионуклидов в организм [461]. Ингаляционное назначение пентацина должно сочетаться с внутривенным введением препарата в рекомендуемых дозах.

Ингаляционное или парентеральное применение комплексообразователей практически неэффективно при попадании в легкие нерастворимых соединений радионуклидов, в частности плутония [491, 496, 497, 499, 520, 521, 525]. При остром

ингаляционном поступлении нерастворимых и труднорастворимых соединений радионуклидов рекомендовано обильное промывание носоглотки и нижних отделов дыхательного тракта физиологическим раствором. Бронхопульмональное промывание легких рекомендуется через сутки после воздействия [461, 85].

6.2 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через кожные покровы

Ядерные взрывы и радиационные аварии, профессиональный контакт с радиоактивными материалами, проведение ремонтных работ на ядерных объектах, нарушение техники безопасности могут привести к радиоактивному загрязнению кожных покровов.

При наземных ядерных взрывах контактное облучение кожи людей, оказавшихся на радиоактивном следе, может в 50 раз превышать дозу общего γ-облучения всего тела от зараженной местности [538]. На радиоактивном следе после взрыва термоядерного устройства на атолле Бикини в Тихом океане 1 марта 1954 г. кожные поражения при контактном действии радионуклидов выявлены у 90% пострадавших [539]. При аварии на Чернобыльской АЭС лучевое поражение кожи было обусловлено радионуклидами ^{89}Sr, ^{95}Zr, ^{106}Ru и ^{141}Ce с максимальной энергией β-излучения 1,5-3,5 МЭв, проходящего на всю глубину кожи [540].

При загрязнении кожных покровов радионуклидами и дистанционного β-γ-облучения со стороны радиоактивных «облака» и пыли с загрязненных поверхностей возникают местные лучевые поражения кожи и подлежащих тканей. В кожном эпителии до 70% пролиферирующих клеток находится в базальном слое кожи. По способности к постлучевой репарации от сублетальных повреждений стволовые клетки кожи занимают промежуточное положение между стволовыми клетками кроветворной системы и крипт кишечника ~ 2-2,5 Гр. Для восстановления кожных поражений решающую роль играет сохранность базальных клеток волосяных фолликул [541].

Опасность загрязнения кожных покровов радиоактивными веществами определяется прямым радиационным воздействием на кожу и облучением внутренних органов и тканей в результате перкутанной резорбции излучателей и их переноса с поверхности рук в пищеварительный тракт и в органы дыхания [542].

Удаление радиоактивных веществ с неповрежденных кожных покровов. Эффективная и своевременная очистка кожи от радионуклидов – основная мера профилактики их воздействия на организм человека [186,542,]. Результативность дезактивации определяют характер и вид радиоактивного загрязнения, время, прошедшее после загрязнения и наличие эффективных средств очистки кожных покровов. В процессе дезактивации происходит разрушение связей радионуклида (или носителя) с кожей (при исключении его повторной сорбции) и удаление с поверхности кожного покрова [461].

Освобождение кожи от радиоактивного загрязнения предусматривает и ограничение проникновения излучателей через кожный барьер во внутреннюю среду организма.

Теория и практика очистки кожи от радиоактивных загрязнений базируется на закономерностях обмена радионуклидов, которые определяются их агрегатным состоянием, физико-химическими свойствами, условиями загрязнения и состоянием кожных покровов.

В случаях прочной связи радионуклидов с макроколичествами нерадиоактивного загрязнения закономерности их удержания на кожных покровах и удаление средствами очистки определяются свойствами нерадиоактивного компонента.

При нахождении радионуклидов в жидкой или твердой фазе без носителя или с носителями в микроконцетрациях, поведение их ультрамалых количеств определяется законами радиохимии. Это обстоятельство обусловливает более прочную связь радиоактивных веществ с поверхостными структурами кожи по сравнению с обычными загрязнителями [461].

Кожа может подвергаться воздействию радиоактивных веществ в газообразном, жидком, или твердом состояниях.

Предполагается [461], что процесс проникновения радиоактивных газов через кожные покровы подобен диффузии газов через инертную мембрану, на который влияют градиент концентрации газа по обе стороны мембраны, температура и растворимость газов в воде и в липоидах.

В производственных и лабораторных условиях наиболее вероятны сухое контактное (контакт с оборудованием и различными поверхностями и при осаждении на открытые участки тела радиоактивных аэрозолей первичного и вторичного происхождения) и жидкое капельное загрязнения.

Радиоактивные вещества, находящиеся в твердом состоянии, задерживаются на поверхности кожи в основном силами адгезии. Прочность их фиксации и дальнейший метаболизм зависит от дисперсности частиц и исходного состояния кожного покрова (рыхлости рогового слоя, наличия микротрещин, состояния водно-жировой пленки, сопутствующего нерадиоактивного загрязнения). В ряде случаев радионуклиды попадают на поверхность кожи, уже сорбированными в нерадиоактивных частицах-носителях. Частичная десорбция радионуклидов с этих частиц зависит от характера и интенсивности секреторно-экскреторных процессов, протекающих в коже, глубины пенетрации частиц в складки и поры кожи.

При попадании на кожу радиоактивных растворов первичное взаимодействие радионуклидов с поверхностными структурами кожи зависит от особенностей химического состояния их в жидкой фазе (простые или комплексные ионы, нейтральные молекулы или коллоиды).

На поверхности кожи радионуклиды пространственно распределяются, по крайней мере, в три слоя [186, 544 - 546]. Верхний - «рыхлый» - слой обусловлен механическим осаждением радионуклидов (носителей). Второй формируется в результате физико-

химических процессов, определяющих взаимодействие радиоактивного вещества с поверхностными структурами кожи. Образование третьего слоя обусловлено [461] явлениями ионного обмена, протекающими между макрокомпонентом (поверхностью кожи) и микрокомпонентом (радионуклидом). Предел «насыщения» этого слоя определяется ионообменной емкостью макрокомпонента по отношению к конкретному радионуклиду (носителю). Этапы метаболизма радионуклидов в коже представляются в виде условной схемы: попадание радиоактивных веществ на поверхность кожи; проникновение и обмен их в коже; поступление из кожи во внутреннюю среду организма.

От pH исходных радиоактивных растворов зависит прочность удержания многих радионуклидов на ее поверхности. На характер взаимодействия и прочность фиксации радионуклидов с поверхностными структурами кожи, их последующее поведение оказывают влияние и буферные свойства кожи (pH водно-жировой пленки, покрывающей поверхность кожи, в норме - 4,2-5,6).

При попадании слабокислых радиоактивных растворов на кожу концентрация гидроксильных ионов существенно не нарушается и состояние радионуклидов при прочих равных условиях не претерпевает качественных изменений. При контакте растворов с иными значениями pH происходит их «забуферивание» на коже [547] и, как следствие этого, изменяется химическое состояние радионуклида по сравнению с состоянием его в растворе. Этот процесс протекает с различной скоростью в зависимости от исходного pH и объема апплицированного раствора.

Для радионуклидов элементов разных групп периодической системы в опытах in vitro на вырезанной коже поросят, загрязненной растворами Cs^{137}, Sr^{89}, Y^{91}, Pm^{147}, Tl^{204}, Sb^{125}, S^{35}, P^{32}, Po^{210}, I^{131}, Co^{60} с разными значениями pH обнаружены различные закономерности [548]. Показано увеличение количества «прилипших» к коже радионуклидов, принадлежащих к I-III и VIII (^{60}Co) группам при применении щелочных растворов (pH=10-14). Обратная закономерность выявлена для ^{210}Po и радионуклидов-анионов V (^{32}P), VI (^{32}S) и VII (^{131}I) групп. В области низких значений pH (1-2) фиксация нуклидов была выше, чем в щелочной области. Увеличение прочности фиксации с кожей элементов I и II групп в сильнощелочной области (несмотря на ионодисперсное состояние их в растворах в широком диапазоне pH), по-видимому, обусловлены деструкцией элементов кожи сильнощелочными растворами, что, изменяет характер фиксации радионуклидов на коже. В условиях нормального физиологического статуса поверхность кожи покрыта сложной по биохимическому составу водно-жировой пленкой [186]. Предварительное (перед радиоактивным загрязнением) удаление водно-жировой пленки изменяет прочность фиксации и степень удержания радионуклидов на коже [549, 550]. Так, ^{131}I, нанесенный на кожу, покрытую водно-жировой пленкой, удаляется с её поверхности легче, чем при аппликации радиоактивного раствора на кожную поверхность, лишенную этого биологического барьера [551].

Сравнительная прочность фиксации радионуклидов на кожных покровах при сухом контактном и жидком капельном загрязнении оценена [461] сопоставлением эффектов очистки кожи в стандартных условиях (по данным М. А. Ходыревой - таблица 6.2.1).

Независимо от нуклида и объекта исследования сухое контактное радиоактивное загрязнение удаляется с поверхности кожи эффективнее, чем капельное. Остаточная активность на коже в первом случае в 3,3-7 раз ниже, чем во втором. Следовательно, прочность фиксации радиоактивных веществ с поверхностными структурами кожи при сухом контактном загрязнении меньше, чем при капельном.

Таблица 6.2.1 – Эффективность очистки кожи с помощью хозяйственного мыла и 5% раствора унитиола (^{210}Po) или пасты 11б (^{241}Am) при сухом контактном и капельном загрязнении после 3-х часовой экспозиции [461]

Объект исследования	Нуклид	Вид загрязнения	Остаточная активность, %
Поросенок	^{210}Po	Капельное	0,2
		Сухое контактное	0,06
Человек	^{210}Po	Капельное	1,4
		Сухое контактное	0,2
Поросенок	^{241}Am	Капельное	0,07
		Сухое контактное	0,01

Радиоактивные вещества, аппликированные на поверхность кожи, частично проникают в этот орган трансэпидермальным и трансфолликулярным путем и затем резорбируются во внутреннюю среду организма [186, 544, 548, 552, 554, 555]. Трансфолликулярный путь поступления радиоактивных веществ в кожу более значим по сравнению с трансэпидермальным, о чем свидетельствуют гистоавторадиографические исследования, указывающие на значительную роль в этих процессах волосяных придатков [186, 552] по крайней мере, для излучателей, наносимых на кожу в виде водных растворов.

Схема всасывания веществ с участием придатков [556], выглядит следующим образом: роговой слой - фолликулярные поры - фолликулы - дерма.

При сухом контактном загрязнении предполагается, что трансфолликулярный путь также будет преобладающим, липидорастворимые соединения могут в значительных количествах всасываться через эпидермис [461]. Если вещество проникло через роговой

или блестящий слой, то остальные участки эпидермиса и дермы не оказывают сопротивления дальнейшему продвижению соединений.

В дерме радиоактивные вещества, находящиеся в ионодисперсном состоянии, всасываются по кровеносным и лимфатическим капиллярам, коллоидные формы - через лимфатическую систему дермы [557]. Независимо от химических особенностей элементов их радионуклиды, попадая на кожную поверхность в виде растворов, проникают вглубь органа [186, 548, 552, 553, 558-562]. Уже через 15 мин после аппликирования радионуклидов их обнаруживают по всей глубине эпидермиса и дермы [186].

Радионуклиды осколочного происхождения независимо от времени контакта с кожей поросят в интервале 15 мин - 24 ч имеют однотипный характер распределения по глубине этого органа [186] (рисунок 6.2.1).

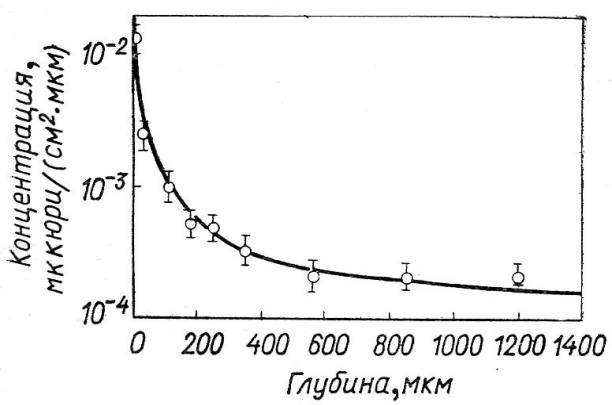


Рисунок 6.2.1 – Концентрация радионуклидов ^{140}Ba, ^{89}Sr, ^{141}Ce, ^{147}Nd, ^{143}Pr, ^{91}Y, ^{99}Mo, ^{129m}Te, ^{131}I в коже (в интервале15 мин - 24 ч после аппликации)**.** Значения концентрации соответствуют о*статочному загрязнению кожи* 1 мккюри см^2 [186].

Аналогичный характер снижения концентрации получен для ^{137}Cs, ^{239}Pu, ^{241}Am и ^{210}Po [552, 560-562]. Концентрация радиоактивных веществ резко снижается до глубины 200 мкм, более плавно уменьшается в слое 200-600 мкм и относительно равномерно распределяется на большей глубине, где концентрация на два порядка меньше, чем в поверхностном слое (30 мкм).

Итак, результаты опытов указывают на то, что химические особенности радионуклидов не оказывают значительного влияния на характер распределения радиоактивных веществ в коже. Однако, как показали эти же эксперименты, поступление радионуклидов в кожу и уровень накопления их в этом органе непосредственно зависит от их химических свойств, т. е. от принадлежности нуклида к той или иной группе элементов периодической системы. По сравнительному накоплению в коже поросят нуклиды (радионуклиды наносили на поверхность кожных покровов в виде солянокислых и азотнокислых растворов (pH=1÷3). можно расположить в следующий ряд: Po, I>Mo, Te>Ce,

Pr, Nd, Am≥Ba, Sr>Cs>Pu. Например, накопление ^{210}Po, ^{131}I в коже (за исключением поверхностного слоя толщиной 30 мкм) достигает 6-7% нанесенного количества, а ^{137}Cs и ^{239}Pu - 0,4-0,1 %.

Своевременная санитарная обработка кожных покровов пораженных может предотвратить лучевое поражение кожи, проникновение через нее радионуклидов и их депонирование в тканях и органах человека. При загрязнении кожи радионуклидами выше нормативов (по β -активным радионуклидам < 200 част/см^2·мин) при мощности дозы по γ-излучению на ее поверхности более 0,1 мР/час необходимо провести санитарную обработку тела пострадавшего.

Специальные средства дезактивации кожи («Защита», «Деконтамин», паста 116) способны её раздражать вследствие механического и химического воздействия. Они не могут применяться произвольно, без достаточного для этого основания [540].

Санитарная обработка открытых участков кожных покровов (руки, лицо, шея) должна проводиться как можно раньше при возможности непосредственно в очаге поражения. Тщательное мытье рук и лица водой с мылом на 70-90% позволяет удалить с кожи радионуклиды [563]. Продолжительность санитарной обработки следует ограничивать несколькими минутами, чтобы не вызывать мацерацию кожи. Для снижения гиперемии кожи, способствующей всасыванию радионуклидов, оптимальной температурой воды для дезактивации кожи является 30-32 C^0. После дезактивации локально загрязненных участков кожи проводится общая санитарная обработка тела под душем. Процесс дезактивации кожи должен осуществляться мягкими губками из поролона или ватой, чтобы не повредить целостность кожных покровов. Моющие растворы для удаления с поверхности кожи радионуклидов должны обладать хорошими пенообразующими и поверхностно-активными свойствами, способствовать переходу плохо растворимых веществ в раствор, разрушая связь радионуклидов с белками кожи. В состав дезактивирующих препаратов входят поверхностно-активные вещества, щелочи, окислители, комплексоны, сорбенты и другие вещества.

Установлено, что независимо от применяемых средств очистки сухое контактное загрязнение ^{210}Po удаляется с поверхности кожных покровов легче и в большем количестве, чем капельное (жидкое). Унитиол, оксатиол и паста № 47 оказались наиболее эффективными средствами очистки кожных покровов от ^{210}Po. В связи с тем, что эти комплексообразователи в процессе обработки кожи и в постдезактивационный период способствуют примерно двукратному повышению перкутанной резорбции ^{210}Po, в практике очистки рекомендуется комбинированная обработка кожных покровов: вначале теплой водой и хозяйственным мылом с помощью мягкой щетки -для удаления основной части загрязнения, а затем двух - трехкратная обработка раствором унитиола (или оксатиола) [85]. Процедура очистки кожных покровов должна продолжаться около 10-12 мин - более длительная обработка, как правило, не уменьшает остаточное поверхностное загрязнение кожи [186]. В тех случаях, когда остаточное загрязнение кожных покровов превышает

допустимые уровни, за работником устанавливают медицинское наблюдение с обязательным дозиметрическим контролем.

Для дезактивации кожных покровов от ^{210}Po испытывали различные соединения и моющие средства [542, 564-566]. Результаты этих исследований приведены в таблице 6.2.2.

Таблица 6.2.2 – Эффективность различных средств очистки кожи рук от ^{210}Po [542, 564,565]

ССредство очистки	Остаточная активность (%) после трехкратной* обработки кистей рук при различных видах загрязнении	
	Капельное (нитрат ^{210}Po, pH 1,5)	Контактное (^{210}Po на предметах)
72% хозяйственное мыло	112	22,2
Паста № 11б	114	00,6
Препарат „Защита"	117	11,1
55 % трилон Б	223,9	-
33 % диэтилдитикарбаминат натрия	55,0	22,0
55 % тиомочевина	44,6	11,7
55 % оксатиол	11,5	00,25
55 % унитиол	11,4	00,2
Паста № 47**	11,1	00,4

* Каждая обработка продолжалась в течение 2 мин;

** - Состав, %: порошок „Новость"-5,0; тиомочевина -10,0; КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза) -2,0; песок - 25,0; глина -58,0.

Загрязнение кожного покрова ^{239}Pu и трансплутониевыми элементами в органических растворителях характеризуется увеличением прочности связи радионуклидов с поверхностью кожи и повышением ее проницаемости по сравнению со слабокислыми растворами [567]. Поэтому разработка эффективного способа дезактивации кожного покрова при указанном виде загрязнения имеет важное значение в обеспечении радиационной безопасности. Очистка загрязненного радионуклидами кожного покрова с помощью мыла является эффективным и наиболее распространенным способом дезактивации.

В экспериментах, выполненых на белых крысах и поросятах при загрязнении кожного покрова ^{239}Pu или ^{241}Am в 5-100 % трибутилфосфате (ТБФ) в гексахлорбутадиене (ГХБД) установлено, что качество очистки кожи определяется выбором средств дезактивации и своевременностью ее осуществления.

При загрязнении кожи ^{239}Pu в органических растворителях трехкратная дезактивация участка нанесения нуклида 2 % раствором мыла оказалась малорезультативной. Так, независимо от соотношения органических растворителей и длительности их аппликации (5

мин — 72 ч) уровни остаточного загрязнения практически были одинаковы и составляли 41—69 °/о нанесенного количества.

При увеличении кратности обработки до 10 с помощью мыльного раствора, как видно из таблицы 6.2.3, уровень остаточной загрязненности кожи удалось понизить до 27 %. Санитарная обработка позволила предотвратить накопление плутония в организме крыс, особенно выраженное в печени (в 2,6 раза по сравнению с контролем). Применение других жидкостных средств дезактивации (этанол, моноэтилсульфат) не повысило эффективность очистки кожного покрова по сравнению с раствором мыла.

Более высокий эффект в очистке кожи от ^{239}Pu получен при использовании препарата «Защита» и пасты 11б. Оба средства оказались равнозначными в удалении нуклида с загрязненного кожного покрова. Их применение позволило повысить эффективность очистки до 88 % и снизить остаточную загрязненность вдвое по сравнению с жидкостными средствами очистки. Применение средств с твердыми наполнителями не сопровождалось усилением накопления ^{239}Pu в организме (таблица 6.2.3). Дополнительная обработка пентацином участка нанесения ^{239}Ри понизила остаточную загрязненность в 1,4 раза. Несмотря на увеличение всасывания радионуклида, его содержание в печени по сравнению с контролем понизилось в 4 раза и не изменилось в скелете [568].

Уровни остаточного загрязнения кожи поросят, обработанной через 5 мин или 1 ч после аппликации ^{239}Pu, составили 1 и 5,4% соответственно, кожи крыс, обработанной в те же сроки после аппликации ^{239}Pu и ^{241}Am — 2,5—12%. [568, 569].

Таблица 6.2.3 – Результаты санитарной обработки кожи крыс через 1 ч после нанесения ^{239}Pu в 20% ТБФ в ГБХД (данные на 24 ч) [568].

Средства обработки	Уровень остаточного загрязнения, % от нанесенного количества	Содержание ^{239}Pu (по отношению к нанесенному количеству x10^{-3}, %)			
		скелет	печень	кровь	моча
Контроль	-	17±4	6±1	0,8±0,1	3
2% раствор мыла	26,9±0,8	11±2	2,3±0,1*	1,0±0,3	2,6
Препарат Защита	12,0±0,7	17±5	5±1	0,9±0,2	7,7
Паста 11 «б»	13,1±1,2	21±7	5,6±1,0	0,9±0,05	5
Этанол	24,6±1,7	11±2	2,8±0,2*	0,3±0,05*	11
Моноэтилсульфат	25,8±1,4	10±1	2,0±0,3*	1,4±0,6	11

*- данные достоверно отличаются от контроля ($P \leq 0,05$)

Сочетанное применение препарата «Защита» и пентацина было изучено в опытах на поросятах. Результаты исследования показали, что дезактивация кожи поросят препаратом «Защита» через 5 мин после аппликации ^{239}Pu в ТБФ позволяет снизить остаточную

активность до 1 % от нанесенного количества. Через 1 ч эффективность несколько уменьшилась, но была выше, чем у крыс при дезактивации в тех же условиях. Дополнительное нанесение пентацина на кожу способствовало уменьшению содержания ^{239}Pu в толще кожи поросят в 2-3 раза. Увеличение кратности нанесения пентацина до 2 и 4, осуществленного в последующие сутки, не привело к дальнейшему снижению содержания радионуклида в коже.

Защита организма и очистка травмированных кожных покровов от радиоактивных загрязнений.

Экспериментальные возможности и клинический опыт борьбы с радиоактивным загрязнением ран и ожогов кожи обстоятельно и последовательно рассматриваются в монографии Л.А.Ильина и А.Т.Иванникова «Радиоактивные вещества и раны. Метаболизм и декорпорация» в 1979 году [57]. Констатируется, что меры борьбы с радиоактивным загрязнением поврежденных и травмированных кожных покровов носят комплексный характер и предусматривают:

1) удаление радионуклидов из области травмы и предотвращение всасывания внутрь организма;

2) стимуляцию выведения из организма резорбированных радионуклидов.

Применяемые меры и средства не должны оказывать отрицательного влияния на последующее течение раневого процесса и результативность традиционных методов лечения основного заболевания.

Реализация первой задачи достигается ограничением оттока крови из области травмы (наложение жгута, применение сосудосуживающих препаратов, поглощение радионуклидов адсорбирующими повязками, ионообменными тканями, сорбирующими составами, переводом легкорезорбируемых соединений радионуклидов в нерастворимые формы с последующим удалением). Дезактивация ран и ожогов осуществляется промыванием области травмы соответствующими растворами и (или), иссечением загрязненных тканей под радиометрическим контролем. Применение препаратов, предназначенных для ограничения инкорпорации и стимуляции выведения радионуклидов, поступивших внутрь организма при радиоактивном загрязнении ран, в отдельных случаях имеет ограничения. Так, при попадании полония в раны и на ожоги кожи нельзя применять в качестве дезактивирующих средств растворы унитиола и оксатиола [57]. Обеспечивая несколько более выраженный дезактивационный эффект по сравнению с нейтральными растворами, унитиол и оксатиол способствуют резкому усилению всасывания полония из ран и ожогов внутрь организма.

Дезактивация ссадин и кожно-мышечных ран, проведенная через 5-10 мин после ранения с помощью нейтральных растворов и воды с применением ватных или марлевых тампонов, обеспечивает удаление из области травмы до 25-50% ^{210}Po. Эффективность этой процедуры, осуществленной спустя 30-40 минут, снижается примерно вдвое.

В случае ожогов кожи, сопровождающихся загрязнением ^{210}Po, основная цель профилактических мер сводится к дезактивации пораженного участка [57]. Для удаления ^{210}Po с поверхности термических и химических (кислотных) ожогов рекомендуется применять 3%-ную мыльную воду с соблюдением общехирургических правил обработки ожоговой поверхности. В экспериментах на животных установлено, что дезактивация термических ожогов от ^{210}Po эффективнее очистки от этого радионуклида химических ожогов [85].

Хирургическое иссечение загрязненных тканей - один из наиболее действенных способов удаления ^{210}Po из области травмы. Иссечение тканей кожно-мышечных ран через 1 ч обусловливает удаление порядка 95% ^{210}Po из области травмы и снижение радиоактивности тушки на 95% и почек на 82% по сравнению с контрольными данными. При отсроченной на 24 ч хирургической обработке содержание ^{210}Po в тушке снижалось всего на 30%, а в почках подопытных и контрольных животных оно было практически одинаковым. Назначение комплексообразующих соединений для стимуляции выведения полония из организма может быть показанным только после его эффективного удаления из раны.

Фактическим дополнением данных, обобщенных в выше цитированной монографии явились результаты экспериментальных исследований по разработке мер оказания медицинской помощи при кислотных ожогах кожи, сопровождающихся загрязнением ^{239}Pu, опубликованных в 1982 году [570].

В качестве дезактивирующих средств испытывали воду, 2 % водные растворы туалетного мыла и двууглекислого натрия (соды), 5 % раствор пентацина, препарат «Защита», пасту 11б. Для оценки влияния указанных процедур на уровень резорбции плутония содержание нуклида в органах и тканях животных определяли через 1 или 2 сут после нанесения его растворов.

Очистка кожи от нуклида, попавшего на нее в растворах кислоты, затруднена (рисунок 6.2.2).

При загрязнении кожи плутонием в 0,1, 1,0 и 2,5 н. HNO_3 обработка мыльным раствором через 5 мин позволяет снизить уровень остаточного загрязнения до 2,0-3,4 % от нанесенного количества нуклида. При повышении концентрации кислоты до 10 н. уровень остаточного загрязнения возрастает до 18,5%. С увеличением времени контакта эффективность очистки снижалась тем больше, чем выше была концентрация кислоты, наносимой на кожу. Наиболее резкое снижение эффективности дезактивации наблюдалось в первый час контакта. Следует отметить, что для плутония в 0,1, 1,0 и 2,5 н. HNO_3 через 6 ч, а для 10 н. кислоты - через 3 ч и последующие сроки (до 3 сут) степень очистки кожи оставалась одинаковой.

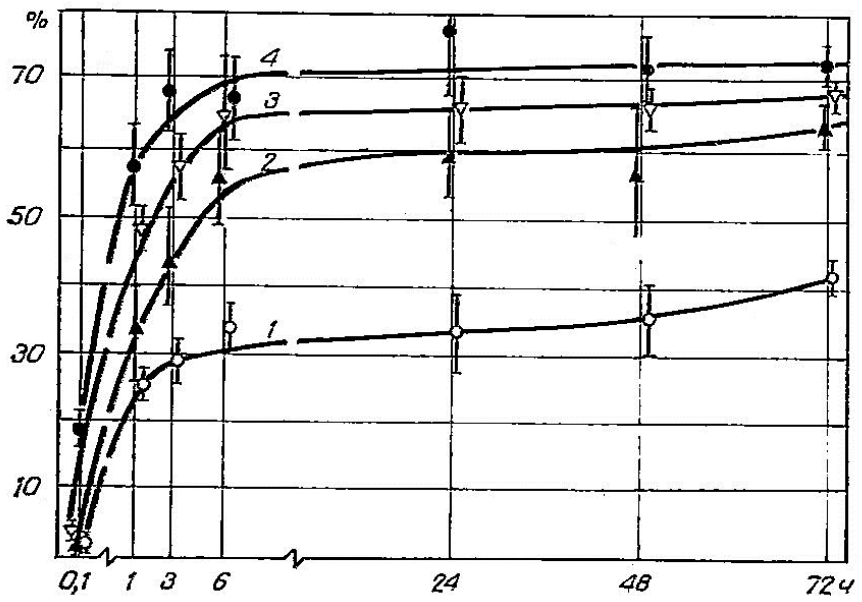


Рисунок 6.2.2 – Эффективность дезактивации кожи крыс 2% раствором туалетного мыла после загрязнения её ^{239}Pu в $HN0_3$,.
По оси абсцисс - продолжительность аппликации (в ч);
по оси ординат - остаточная активность
(в % от нанесенного количества). 1 - 0,1 н., 2 - 1 н., 3 - 2,5 н., 4- 10 н. HNO_3 [570].

Закономерности изменения эффективности дезактивации кожных покровов, загрязненных ^{239}Pu в HNO_3 обусловлены характером действия кислоты на кожу и внутрикожного поступления нуклида. Данные морфологических исследований кожного покрова позволяют отметить, что 5-минутная аппликация 0,1 н. раствора HNO_3 не вызывает его морфологических изменений. Однако через 1-24 ч после нанесения этого раствора наблюдаются деструктивные, а к концу 3-х суток и некротические изменениня эпидермиса, которые могут быть охарактеризованы как химический ожог соответственно I и II степени. Уже через 5 мин 1-2,5 н. растворы кислоты вызывают ожог I, а 10 н. раствор - III степени. Соответственно выраженности деструктивных изменений кожного покрова (т. е. степени ожога) возрастают интенсивность инфильтрации и уровень поступления радионуклида в толщу кожи.

Максимально быстрое удаление кислоты с поверхности кожи в отдельных случаях позволяет предупредить развитие глубокого химического ожога. Предотвращение повреждающего действия кислоты на кожу определяется своевременностью удаления этого агрессивного агента и практически не зависит от использованных средств. Эти меры являются и средствами дезактивации загрязненного плутонием кожного покрова.

Независимо от использованных жидкостных средств очистки поверхности ожога I степени, вызванного 1 н. кислотой, уровень остаточного загрязнения составил 1,5-2,4 %, при ожоге II степени он возрастает до 38-45 %. При ожоге III степени, вызванном 10 н. кислотой, эффективность дезактивации, осуществленной через 1 или 5 мин, в том числе и пастой 11 б, составила 7 и 23%, соответственно. Своевременность дезактивации обусловливает также и степень предотвращения поступления нуклида внутрь организма и отложение его в органах вторичного депонирования. Эффект предупреждения накопления ^{239}Pu в организме наиболее выражен при использовании раствора мыла, и кратность его составляет 20, 3 и 6 при ожогах I, II и III степени, соответственно. Можно полагать, что процессы гидролиза и полимеризации плутония, протекающие на поверхности и в каналах придатков кожи, более полно осуществляются на фоне нейтрализующего кислоту действия этого раствора.

В тех случаях, когда удается предотвратить глубокое поражение кожного покрова кислотой и вопрос о некрэктомии по хирургическим показаниям не стоит (т. е. при поверхностных ожогах I и II степени), необходима наиболее полная очистка кожи от плутония. При выборе средств дезактивации химических ожогов важно иметь в виду их отличие от термических. Кислотные химические ожоги не сопровождаются отслойкой рогового и блестящего слоев эпидермиса, а вызывают их коагуляционный некроз без скопления тканевой жидкости под блестящим слоем. Поэтому испытаны дезактивирующие средства с твердыми наполнителями, которые наиболее эффективны при очистке интактной кожи от ^{239}Pu, но вследствие образования пузырей не могут быть использованы при термических ожогах II степени.

Показано, очистка поверхностных кислотных ожогов может быть осуществлена препаратом «Защита» или пастой 11б. Использование этих средств обеспечивает двукратное снижение остаточной активности и не увеличивает накопления плутония в организме (при ожоге II степени) или способствует его достоверному снижению (I степени) [570].

Использование в качестве дезактивирующего средства пентацина, а также дополнительное его применение после предварительной очистки кожи раствором мыла или пастой 11б не было эффективным в плане удаления нуклида с поверхности кожи. Однако методами гистоавторадиографии и радиохимического анализа удалось показать, что местное раннее применение пентацина при кислотных ожогах I и II степени способствует очистке всех его зон от плутония, значительно увеличивает экскрецию нуклида с мочой и не сопровождается усилением его накопления в организме животных. Эти результаты согласуются с данными, полученными при очистке от плутония пентацином других травм кожи.

Можно полагать, что основная доля плутония, оказавшегося в зонах переживающих и неповрежденных тканей ожога и не связанная пентацином в результате его местного применения, в более поздние сроки неизбежно резорбируется. При этом всасывание

плутония, вероятно, будет происходить в основном через лимфатические капилляры и в формах, мало доступных для комплексотерапии. Поэтому в тех случаях, когда проведение перечисленных мероприятий не позволяет снизить остаточное загрязнение области ожога I—II степени ниже опасного уровня, может быть поставлен вопрос об иссечении загрязненных плутонием тканей.

При лечении глубоких химических ожогов принципиально оправдана хирургическая тактика. Она во многих случаях сокращает сроки выздоровления в 2-3 раза. Более того, при действии на кожу крепких кислот, вызывающих тяжелые ожоги, предотвратить возникновение грубых деформационных рубцов и вместе с тем сократить время болезни позволяет только раннее (через 2—4 сут) оперативное лечение. Иссечение некротизированных тканей кожного покрова, осуществленное после предварительной обработки глубоких химических ожогов IV степени, позволяет существенно снизить уровень остаточного загрязнения ожоговой раны. Эта процедура не сопровождается усилением накопления нуклида в организме. В качестве средства предварительной дезактивации, так же как и при поверхностных ожогах, предпочтительнее использовать мыльный раствор.

При решении вопроса о сроках хирургического вмешательства следует подчеркнуть, что замедление всасывания плутония из области химического ожога, наблюдаемое в течение первых 2 сут после травмы, уже через 48 ч может смениться шести - восьмикратным его ускорением. После воздействия кислотой нуклид всасывается из тканей, не подвергшихся омертвению. Наличие радионуклида в зоне переживающих и в большей степени - в зоне неповрежденных тканей, очевидно, предопределит всасывание плутония в процессе заживления и в последующий период. Поэтому удаление очага поражения рационально производить не позже 2-х суток после инцидента и в пределах заведомо здоровых тканей. Однако объем первичной хирургической обработки во всех случаях следует соизмерять с количественной характеристикой радиоактивного загрязнения, риском ближайших и отдаленных последствий, а также с последствиями хирургического вмешательства.

На основании проведенных экспериментальных исследований основные принципы тактики оказания первой медицинской помощи при кислотных ожогах, загрязненных плутонинем, по мнению авторов [570], должны сводиться к следующему:

1. При попадании ^{239}Pu на кожный покров в растворах HNO_3 необходимо максимально быстро промыть пораженный участок кожи 2 % водным раствором туалетного мыла.
2. Дополнительная очистка поверхностных ожогов может быть осуществлена препаратом «Защита» или пастой 11б.
3. Непосредственно после этого рекомендуется провести обработку ожога 5 % раствором пентацина.

4. В тех случаях, когда предотвратить глубокий кислотный ожог не удалось, а уровень остаточного загрязнения поверхностных ожогов превышает опасный, дезактивация может быть осуществлена хирургическим способом. В связи с возможным ускорением резорбции плутония внутрь организма иссечение очага ожога целесообразно проводить не позже 2-х суток после инцидента и в пределах заведомо здоровых тканей. В этом случае необходимо парентеральное и местное применение пентацина.

6.3 Ускорение выведения радионуклидов при поступлении их в организм через пищеварительный тракт

При попадании радионуклидов в пищеварительный тракт предусматривается их удаление из верхних отделов ЖКТ, предотвращение (ограничение) всасывания в кровеносную и лимфатическую системы, ускорение выведения из кишечника.

При оказании неотложной помощи назначение средств связывания радионуклидов сочетается с применением рвотных, слабительных, промыванием желудка и эвакуацией содержимого из толстого кишечника.

Применение препаратов, предназначенных для предотвращения всасывания радиоактивных веществ из ЖКТ, показано при их попадании в пищеварительный тракт, при ингаляционном поступлении и при проникновении в организм легкометаболизируемых радиоактивных веществ в целях предотвращения их повторной резорбции в ЖКТ. Для ограничения резорбции радиоактивных веществ в ЖКТ испытан ряд различных по механизму действия соединений и продуктов пищевого назначения. Изученные соединения условно подразделяются на две группы: неспецифического и селективного действия.

В основе поглощения радиоактивных веществ адсорбентами органического и неорганического происхождения (окись алюминия, силикагель и др.) - механизм молекулярной адсорбции, обусловлен действием молекулярных сил сцепления.

Сорбенты с механизмом молекулярной адсорбции: активированный уголь, дубящие вещества (танин), яичный белок, растворимый крахмал, агар, производные целлюлозы, которым не приданы ионообменные, комплексообразующие свойства малоэффективны в поглощении радионуклидов в желудочно-кишечном тракте [291, 571].

При применении полифосфата циркония содержание ^{204}Tl в тканях снижалось на 50-66%, что обусловлено специфической ионообменной сорбцией ^{204}Tl в молекуле фосфата циркония, но не с образованием труднорастворимого фосфорнокислого таллия в результате его взаимодействия с анионом фосфорной кислоты [572].

Поглощение радионуклидов ионитами, ионообменными смолами происходит в результате ионного обмена между раствором и сорбентом, содержащим ионогенные группы или ионы, способные к обмену в данных условиях. Известны как природные ионообменники (вермикулиты*, бентониты** цеолиты***), так и синтетические неорганические и органические иониты. Эти соединения содержат ионизованные или

способные к обмену функциональные группы: $S0_3H$; - COOH; $-P0_3H_2$; $-NH_2$; $-NH_3C1$ и др. Синтезированы хелатные иониты, которые наряду с ионным обменом обладают комплексообразующими свойствами. К таким ионообменным сорбентам можно отнести высокоокисленные целлюлозы.

***Вермикули́т** (от лат. *vermiculus* - червячок), минерал из группы гидрослюд, имеющих слоистую структуру. Крупные пластинчатые кристаллы золотисто-жёлтого или бурого цвета - продукт гидролиза и последующего выветривания тёмных слюд биотита и флогопита. При нагревании из пластинок образуются червеобразные столбики или нити золотистого или серебристого цвета с поперечным делением на тончайшие чешуйки (вспученный вермикулит). Химический состав отвечает приблизительной формуле (Mg^{+2}, Fe^{+2}, Fe^{+3})$_3$ $[(AlSi)_4O_{10}]\cdot(OH)_2\cdot 4H_2O$. Редко отвечает общей формуле и обычно содержит примеси. Показано 60 и 85% снижение содержания цезия в молоке овец при добавлении в рацион 30-60 г/сут вермикулита [573].

Существуют два типа **бентонит**ов**: кальциевый и натриевый (Ca,Na...) $(Mg,Al,Fe)_2$ $[(Si,Al)_4O_{10}]$ $(OH)_2\cdot nH_2O$ (гелеобразная суспензия), с низкой и высокой степенью набухания (скорость вспучивания менее 7 и более 12 мл/г). Кристаллическая решетка бентонита (рисунок 6.3.1) представляет собой трехслойные пакеты, связанные между собой обменными катионами Na, Ca, Mg, K и водой: два слоя кремнекислородных тетраэдров с атомами кремния в центрах, обращённые вершинами друг к другу, с двух сторон покрывают внутренний слой алюмогидроксильных октаэдров - атомы кислорода или гидроксильных групп, между которыми расположены атомы алюминия. Основной компонент бентонита (60-70%) - монтмориллонит $Al_2[Si_4O_{10}](OH)_2\cdot nH_2O$, представляет собой листовой силикат с расширяющейся структурной ячейкой, обладает высокой набухаемостью и способен давать гелеобразную суспензию (Ca,Na...) $(Mg,Al,Fe)_2$ $[(Si,Al)_4O_{10}]$ $(OH)_2\cdot nH_2O$. Наличие изоморфных замещений, огромная удельная поверхность (до 600-800 $м^2/г$) и лёгкость проникновения ионов в межпакетное пространство обуславливает значительную ёмкость катионного обмена (80-150 ммоль экв/100 г).

Введение бентонита в рацион овец по 50 г/голову в течение двух периодов по 4 недели не оказало существенного влияния на минеральный обмен и пищеварение [574]. Вместе с тем указывается [575, 576] на возможность влияния бентонита на пищеварение и минеральный баланс у жвачных. Эффективность бентонитов в снижении содержания ^{137}Cs в организме сельскохозяйственных животных представлена в таблице 6.3.1.

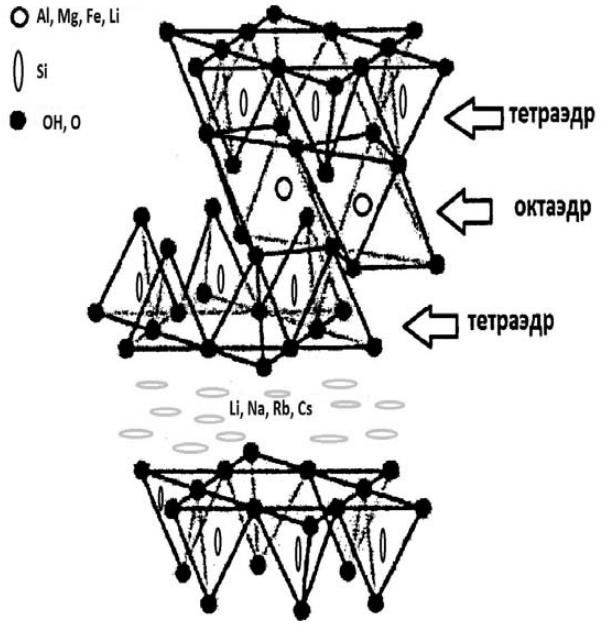


Рисунок 6.3.1 – Кристаллическая решетка бентонита

Таблица 6.3.1 – Эффективность бентонитов в снижении содержания ^{137}Cs в организме сельскохозяйственных животных, % от контроля [574, 577-581]

Вид	г/день	Срок наблюдения	Кровь	Моча (молоко)	Организм (мышцы)
Северный олень	23-46	21 дней	80	90	
Телята северных оленей	25, 50 и 100	6 недель	35, 75 и 80	47, 85	
Овца	50				75-90
	через каждые 6 дней по 80 г/м^2 пастбища, однократно и дважды			(30 и 75)	(15 и 40)
Корова	6% в рационе			(19)	
	250,500 и 750			(33, 77 и 68)	

При скармливании 23-46 г бентонита в день северным оленям в течение 21 дня содержание ^{137}Cs в крови уменьшалось на 80%, экскреция с мочой - на 90% [577]. Уменьшение концентрации ^{137}Cs в крови телят северных оленей составило в течение 6 недель 35, 75 и 80% для доз 25, 50 и 100 г/сут, в моче - 47 и 85% для доз 25 и 100 г/сут, соответственно [580].

При добавке 50 г/сут бентонита в концентраты абсорбцию радиоцезия в организм овец удалось снизить до 75 [574] и 90% [578].

В Великобритании летом 1987 г., через каждые 6 дней разбрасывали бентонит по 80 г/м^2, дважды и однократно, который овцы поедали вместе с растительностью [579]. Через месяц снижение концентрации ^{137}Cs в молоке при одно- и двукратной обработке пастбища бентонитом составило 30 и 75%, в мышцах – 15 и 40%. Бентонит (6% в суточном рационе) у коров снизил содержания ^{137}Cs в их молоке на 19% [581]. При использовании 250, 500 и 750 г бентонита в сутки с грязным сеном, снижение перехода ^{137}Cs в молоко сельскохозяйственных животных составило 33, 77 и 68% [574].

Цеолиты* - Mn [(AlO_2)x (SiO_2)y] · zH_2O - (от греч. zeo - киплю и lithos – камень) при сильном и быстром нагревании вспучиваются с образованием пузырчатого стекла. Кристаллическая структура природных и искусственных цеолитов (рисунок 6.3.2) образована тетраэдрическими группами $SiO_{2/4}$ и $AlO_{2/4}$, объединёнными общими вершинами в трёхмерный каркас, пронизанный полостями и каналами (окнами) размером 2-15 Å.

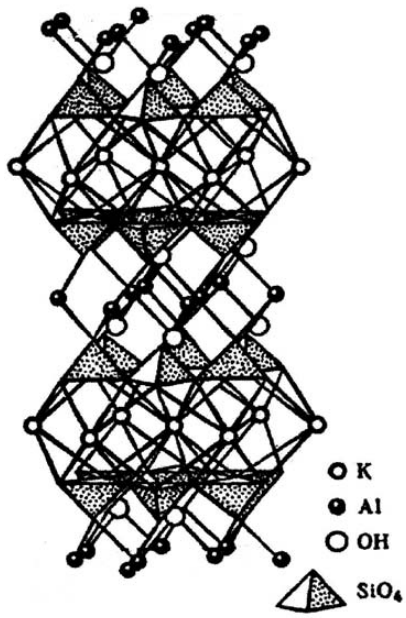


Рисунок 6.3.2 – Фрагмент кристаллической структуры мусковита $KAl_2(AlSi_3O_{10}xOH)_2$ [582, 583]

Открытая каркасно-полостная структура цеолитов $[AlSi]O_4^-$ имеет отрицательный заряд, компенсирующийся противоионами (катионами металлов, аммония, алкиламмония и других ионов, введённых по механизму ионного обмена) и легко дегидратирующимися

молекулами воды. Проявляя большие возможности в сорбции цезия, цеолиты требуются в больших количествах, чтобы достигнуть значительного уменьшения его содержания в организме [584-587]. При ежедневном добавлении в рацион крыс-самцов линии Вистар цеолита Холинского месторождения (Бурятия) (60% - клиноптилолита, 5% монтмориллонита и до 35% кварца, кристобалита и вулканического стекла) [588] в количестве 6% от сухой массы корма после однократного перорального введения хлористого ^{137}Cs экскреция радионуклида с калом на 1, 2 и 3 сутки возрастала в 4, 10 и 14 раз, соответственно. Удельная радиоактивность крови на 3, 7 и 14 сутки оказалась на 38, 52 и 45%, а в пейеровых бляшах - на 45, 40 и 32% ниже, чем в контроле, соответственно. [589].

Обогащение кормов кур глинистым минералом циовитом, содержащим гидратированный силикат алюминия, за 5 суток до введения ^{134}Cs позволила снизить на третьи сутки концентрацию радионуклида в тканях кур на 30-48% и на 35-71% при содержании циовита в рационе в количестве 4-7 и 10%, соответственно. Цеовит, в количестве 6% от рациона, за два месяца исследований сорбировал 25-35% ^{134}Cs, присутствовавшего в кормах кур и кроликов. [590].

Ферроцианиды - сильный связывающий агент для цезия [591-599]. Высокую специфичность поглощения Cs+ ферроцианидами (в значительной мере обусловленной ионным радиусом элемента) иллюстрируют данные [600], показавшие, что эффективность поглощения в ЖКТ рубидия ($^{86}RbCl$) ниже, чем цезия.

Гексацианоферраты (ГЦФ) как антидот радиоцезия изучались на различных животных: крысах [595, 596, 598, 599], на нескольких видах жвачных [601], в том числе на коровах [602]. Изучены комплексы с Fe, Cu, Co, Ni, KCu и KZn. Использовали железо(III) и калиевую форму ГЦФ [595], показаны некоторые превосходные качества аммониевых солей [603].

Аммоний-железо-гексацианоферрата (II) (АГЦФ) получают, используя ферроцианид аммония $(NH_4)Fe(CN)_6$ [604] извлекая в серии химических реакций из ферроцианнда калия $K_4Fe(CN)_6$ через $H_4Fe(CN)_6$, где ферроциновая кислота превращается карбонатом аммония в ферроцнанид аммония. Последний взаимодействует с хлоридом железа(Ш) с получением АГЦФ (64.2%) и хлорида аммония (35.8%). Кристаллическая решетка АГЦФ-кубическая, с атомами Fe(II) и Fe(III), чередующихся в углах каждой элементарной клетки. CN-связи образуют окружение каждого такого атома. Каждый второй кубик содержит в центре положительный заряд от одновалентного катиона, компенсирующего дефицит положительного заряда от Fe(II) с учетом CN- связи. В случае АГЦФ это катион аммония, который может обменяться с ионами щелочных металлов, особенно Cs. Известно, что степень связывания щелочных металлов в этих комплексах растет с увеличением ионного радиуса для Na:K:Rb:Cs - 1:10:1000:10000. Особое сродство к цезию не позволяет ожидать «выкачивания» К и Na из организма при использовании ферроцианидов. Теоретически точек связывания цезия в 1 г АГЦФ достаточно для связывания $9,7x10^{10}$ Бк ^{137}Cs или

$1{,}3x10^{12}$ Бк ^{134}Cs. Показана устойчивость АГЦФ в широком диапазоне pH=1-11, отсутствие токсичности и влияния на исследованные физиологические процессы. АГЦФ не распадается в ЖКТ животных. Это показано меченьем препарата углеродом-14, железом-59 и контролем уровня тиоцианатов в средах организма. Полулетальная доза АГЦФ для мышей - 5 г/кг веса.

На крысах испытаны K, Na, Rb, Cs-формы ферроцианидов меди и двух форм ферроцина (порошковая и гранулированная). Наибольшая эффективность (в течение 7 сут) показана при использовании ферроцина (14-15 раз), ниже эффективность K, Na, Rb-форм (5-6 раз), наиболее низкая эффективность у Cs-формы (около 3 раз) [605].

Впервые защитный эффект ферроцианидов обнаружен *Nigrovic V*. в 1965 г. [599]. В 1969 г. *Muller W. H.* показана высокая эффективность коллоидно-растворимых форм ферроцианидов [606], которая подтверждена другими исследователями [593, 607-609]. Показано [593 ,594, 597, 600, 608], что коллоидный раствор ферроцианида железа, отличается более высокой скоростью протекания реакции абсорбции, успешнее поглощает радиоцезий, чем нерастворимые формы этого вещества (рисунок 6.3.3).

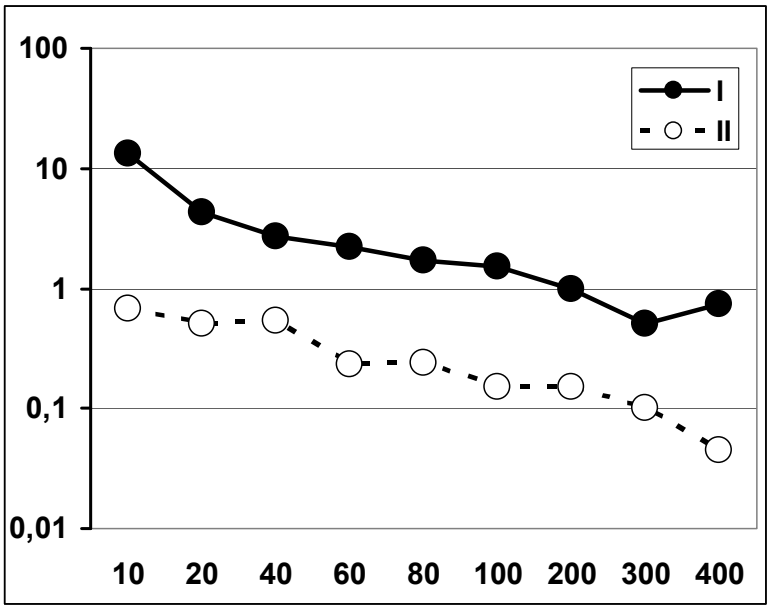


Рисунок 6.3.3 – Зависимость эффективности нерастворимого (I) и коллоидно-растворимого (II) ферроцианида железа от дозы препарата при внутрижелудочном введении крысам (по данным [600]). По оси абсцисс – доза мг/животное. По оси ординат - % от контроля.

Введение в желудок крыс 10-20 мг нерастворимого ферроцианида железа сразу после поступления ^{137}Cs снижает уровень накопления его в мышцах на 77-95%. Применение

коллоидно-растворимой формы этого соединения в виде пептизирующегося порошка (10 мг) обеспечивало практически полное поглощение ^{137}Cs в ЖКТ.

Из всех испытанных препаратов-блокаторов всасывания ^{137}Cs наиболее эффективен ферроцин - гексацианоферрат, неорганический катионит, без запаха и вкуса (синонимы: берлинская лазурь, прусская синь, радиогардазе, железисто-синеродистое железо) - мелкодисперсный порошок темно-синего цвета, представляющий собой калиевую форму железо-гексацнаноферрата – $KFe^{III}[Fe^{II}(CN)_6]$ [461, 464].

В качестве сорбента ферроцин поглощает до 95-99% поступившего в ЖКТ радиоактивного цезия и рубидия [610, 611].

Высокая специфичность механизма поглощения цезия ферроцианидами связана с ионным радиусом данного элемента и особенностями строения кристаллической решетки препарата. Берлинская лазурь избирательно связывает радионуклиды цезия, поступившие в пищеварительный тракт как экзогенно (с пищей, водой, воздухом), так и эндогенно (с желчью и соками кишечника), превращая их в нерастворимое соединение:

$Fe_4[Fe(CN)_6]_3+12Cs> 3Cs_4(Fe(CN)_6]+4Fe^{3+}$

Блокируется обратное всасывание радионуклида из кишечника в кровь и увеличивается выведение его с калом.

Используя меченный ^{14}C и ^{59}Fe препарат берлинской лазури, показано [612], что она не разлагается и не всасывается в пищеварительном тракте.

Препарат испытан в острых и хронических (в течение всей жизни животного) исследованиях на лабораторных (крысах) и сельскохозяйственных животных, в клинических и натурных наблюдениях на людях. Так, на 10 испытуемых массой тела от 30 до 80 кг изучалась эффективность комбинаций ферроцина (в суточной дозе 3 г), альгината натрия, фосфорнокислого кальция и метионина на всасывание из пищеварительного тракта и задержку в организме ^{134}Cs (и ^{85}Sr) [611]. Сделан вывод о наличии отчетливого защитного эффекта ферроцина против накопления в организме радиоактивного цезия (70-88%). Эффективность препарата в составе пищевого продукта несколько возрастает в связи с увеличением площади контакта ферроцина и радиоактивного цезия. Оптимальная доза препарата - 50 мг на крысу и 3 г на человека - обеспечивает 95-99% снижение всасывания цезия (при профилактическом применении) и 3-кратное ускорение выведения радионуклида (при лечебном применении) [613] Ферроцин разрешен для клинического использования в качестве сорбента цезия и рубидия Приказом № 292 Минздрава РФ от 27.10.95. Входит в состав аптечки АП индивидуальной для персонала предприятий атомной энергетики (ТУ 9398-001-18132288-00) и в состав аптечки АН для населения районов, прилегающих к предприятиям атомной энергетики (ТУ 9398-002-18132288-00). Рекомендованные разовые дозы ферроцина: взрослым и подросткам старше 14 лет – по 2 таблетки (0,5 г каждая), детям старше 2-х лет – по одной таблетке (0,5 г), детям до 2-х лет – 1/6 часть таблетки (по 0,5 г) растертой в порошок 3 раза в день.

Ферроцин применяется для профилактики или как средство первой помощи и дальнейшего лечения при поступлении в организм радиоактивного цезия или рубидия для предупреждения первичной и повторной их резорбции из ЖКТ. Сокращает время полувыведения радиоактивного цезия у человека в 2-4 раза при его применении внутрь по 2 таб. по 0,5 г 3 раза в день ежедневно в течение 2-4 недель [540]. В случае поступления внутрь радиоактивного цезия – неотложная помощь предполагает прием 1 г ферроцина и по 25 мл 15%-ного раствора ацетата калия 5 раз в сутки и более, при больших дозовых нагрузках - форсированный диурез с введением гипотиазида (50 мг) или фуросемида (40 мг) [540]. Препараты ферроцина позволяют получать свободную от ^{137}Cs мясомолочную продукцию. Первые же наблюдения после аварии на Чернобыльской АЭС показали высокую эффективность ГЦФ. Так, 1 г/сут АГЦФ уменьшал содержание ^{137}Cs на 87% в баранине, 2 г/сут - до 90% у телят и свиней, 3 г/сут - до 80-90% в молоке и до 78% в мясе коров. Включение соли Гизе (2 г/гол) в рацион овец, выпасаемых на загрязненных радиоцезием пастбищах снизило радиоактивность мяса в 3 раза за 6 недель. Ежедневное двукратное назначение 1,5 г/гол этого препарата коровам на фоне "грязного" рациона (60 кБк/сут) через 4 недели снизило содержание радиоцезия на 85% [604]. Назначение с водой 5 г берлинской лазури овцам через два месяца выдерживания их на корме, загрязненном в результате Чернобыльской аварии радиоцезием позволило через 23 дня снизить концентрацию ^{137}Cs в молоке на 85% по сравнению с контролем [614]. Существенный эффект был достигнут на телятах северного оленя при дозах берлинской лазури 1 мг/кг веса в сутки [580]. Зависимое от дозы уменьшение ^{137}Cs в моче происходило при дозах до 700 мг/сут, в крови максимальный эффект достигался уже при 150 мг/сут (3 мг/кг) [615]. С использованием АГЦФ в дозах от 50 до 1500 мг/сут показано, что суточная доза 100 мг ферроцианида достаточна северному оленю, чтобы предотвратить усвоение ^{137}Cs из лишайника [616]. В этой же работе сообщается о том, что в 1989 году в Норвегии в концентратах для молочных животных бентонит заменили на АГЦФ (1 г/кг концентрата). Это позволило снизить содержание ^{137}Cs в молоке коз на 90-95 % при скармливании 0,5 кг концентратов в сутки. Успешными оказались и испытания в 1988 году блоков солей-лизунцов с включением 2,5% АГЦФ на овцах (к концу сезона снижение содержания ^{137}Cs составило 75% по сравнению с контролем). В первые послеаварийные годы в Норвегии были предложены и внутрирубцовые болюсы, состоящие из 15% АГЦФ, 15% воска и 70% сернокислого бария. Болюсы, помещенные в рубец пасущихся коз, овец, оленей, коров обеспечивали продолжительную подачу сорбентов ^{137}Cs в течение недель и месяцев после введения. В 1 литр молока коз, которые получили болюсы, экскретировалось 1,5-2% дозы орально вводимого хлорида ^{137}Cs, в контроле - 10% в течение 45 суток. В 4-х недельном эксперименте с овцами, на пастбище с 3,0 кБк/кг ^{137}Cs в растительности, животным задали по два болюса, с 5 г АГЦФ каждый. У опытных овец концентрация ^{137}Cs уменьшилась за следующие три недели на 50%. Выведение ^{137}Cs из организма овец, наблюдавшихся в течение 8 недель, описано двухкамерной моделью, где 75% экскретировалось с

полупериодом 12 суток, а 25% - 35 суток [601], что сравнимо с данными, полученными в Великобритании для овец, переведенных с загрязненных пастбищ на чистые [617]. Через 42 дня по достижении равновесного состояния ^{137}Cs в крови 6-12 месячных телят северного оленя в крови и моче введение АГЦФ в рацион увеличило экскрецию цезия с калом. В последующие 3-4 недели концентрация ^{137}Cs в моче и крови снизилась на 85-90%. В зависимости от дозы АГЦФ концентрация ^{137}Cs в крови уменьшилась на 60, 87 и 93% при 50, 150 и 1500 мг/сут АГЦФ [580].

На крупном рогатом скоте черно-пестрой породы, на лактирирующий коровах одной возрастной группы на близких стадиях лактации (4-6 месяц) и на овцах тонкорунной породы асканийский меринос обоих полов в возрасте не менее 18 месяцев исследована эффективность ферроцианидных препаратов "ферроцин-2", «Бифеж» и ЦИИОМ [618].

Аналог ферроцина - "ферроцин-2" разработан в Пермском политехническом институте. Получен методом прямого осаждения солями трехвалентного железа из ферроцина калия с последующей отмывкой от избытка железа. В зависимости от партии содержит: K+ - 1.35-2.1%; Fe^{2}+ - 12.0-12.1%; Fe^{3}+ - 18.5-20.3%. Сорбционная активность - 80-90%. Практически нерастворим в воде, 96%-ном спирте, эфире. Труднорастворим в растворе щавелевой кислоты. При кипячении с растворами щелочей разлагается с образованием гидроксида железа, термически устойчив до 90°С.

Бифеж (биологический ферроцианид железа) – калиевая форма железо-гексацианоферрата, нанесенная химическим способом на целлюлозную основу (опилки). Разработан в УНИИХИМ НПО "Кристалл" (Екатеринбург). Испытанные партии препарата имели фракционный состав – 0,1-1,0 мм, содержание ферроцианид-иона - 70 мг/г. Сорбционая способность – не менее 95%.

ЦИИОМ - калиевая форма железо-гексацианоферрата, нанесенная путем импрегирования на древесные опилки лиственных пород. Изготовлен в Институте механики металопополимерных систем АН Беларуси (Гомель). Фракционный состав 0,5-2,0 мм. Сорбционная способность - не менее 95%. Основным функциональным отличием препаратов является величина сорбирующей поверхности макрочастиц (максимальная у ЦИИОМа и минимальная у ферроцина) и количество действующего начала на единицу массы препарата (ферроцин - 100%, Бифеж - 10% и ЦИИОМ - 3%). Согласно технического описания препараты устойчивы в широком диапазоне pH, не разлагаются в желудочно-кишечном тракте и не оказывают токсического и побочного действия на организм животных [618].

Животные находились на стойловом содержании: крупный рогатый скот (КРС) - на привязи, овцы - в клетках по 3 особи. Контролируемый рацион: сено, комбикорм и поваренная соль. Сено (злаковая травосмесь) заготавливалось на полигоне "Чистогаловка" с дерново-подзолистыми и торфяно-болотистыми почвами с плотностью загрязнения почвы радиоцезием от 3 до 45 МБк/м^2. Концентрация радионуклида в сене варьировала от 10 до 180 кБк/кг. Комбикорм - мука грубого помола зерна овса, ржи, ячменя и люпина,

заготовленного на территориях с уровнями загрязнения до 0,2 МБк/м^2. Концентрация ^{137}Cs в комбикорме не превышала 0,65 кБк/кг. Ежедневно каждая особь КРС получала 2 кг, овца – 0,3 кг комбикорма.

На рисунке 6.3.4 представленные данные, иллюстрирующие 90-98% эффективность снижения исследованными препаратами концентрации ^{137}Cs в органах и тканях овец (т.е. до 10-2% от контроля).

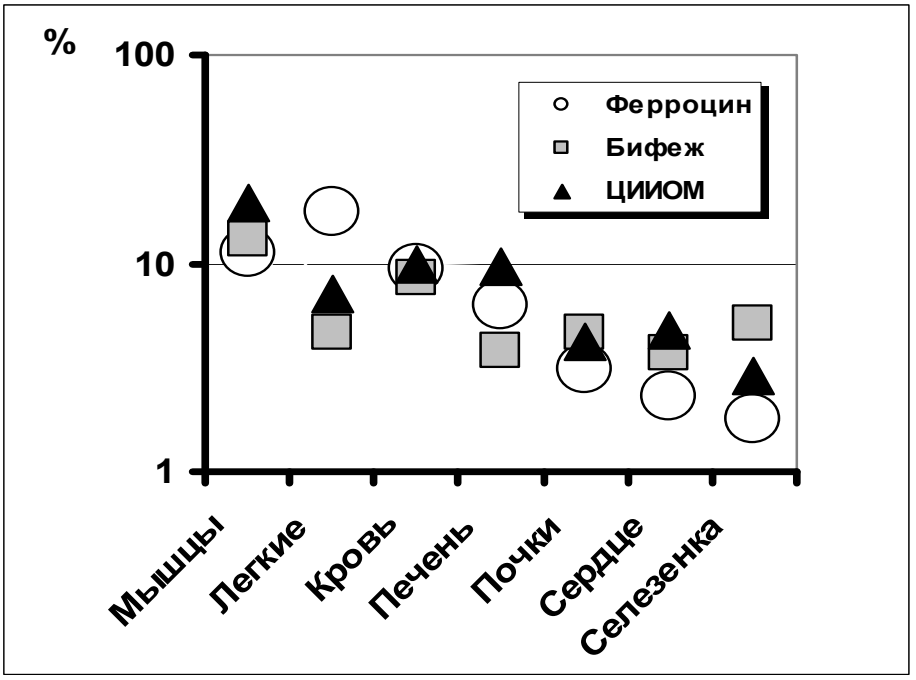


Рисунок 6.3.4 – Концентрация ^{137}Cs в органах и тканях овец 2-3-х летнего возраста обоего пола, % от содержания в контроле соответствующего органа (ткани). Ферроцин, бифеж и ЦИИОМ в дозе 1 г/сутки (из расчета на действующее вещество) вводились в комбикорм с 6, 10 и 22 дня после помещения животных на рацион, загрязненный ^{137}Cs, в течение последующих 33 суток, соответственно (по данным [618]).

В результате 2-х месячного обогащения рациона питания (концентрация ^{137}Cs в кормах 106±17 кБк/кг, в концкормах – 0,60±0,02 кБк/кг) овец 1-3 летнего возраста и КРС обеих полов 5-31 месячного возраста бифежем в количестве 30 и 60 г в сутки на голову концентрация ^{137}Cs в органах и тканях крупного рогатого скота и овец снижалась до 15-37% и 8-25% от контроля (рисунок 6.3.5).

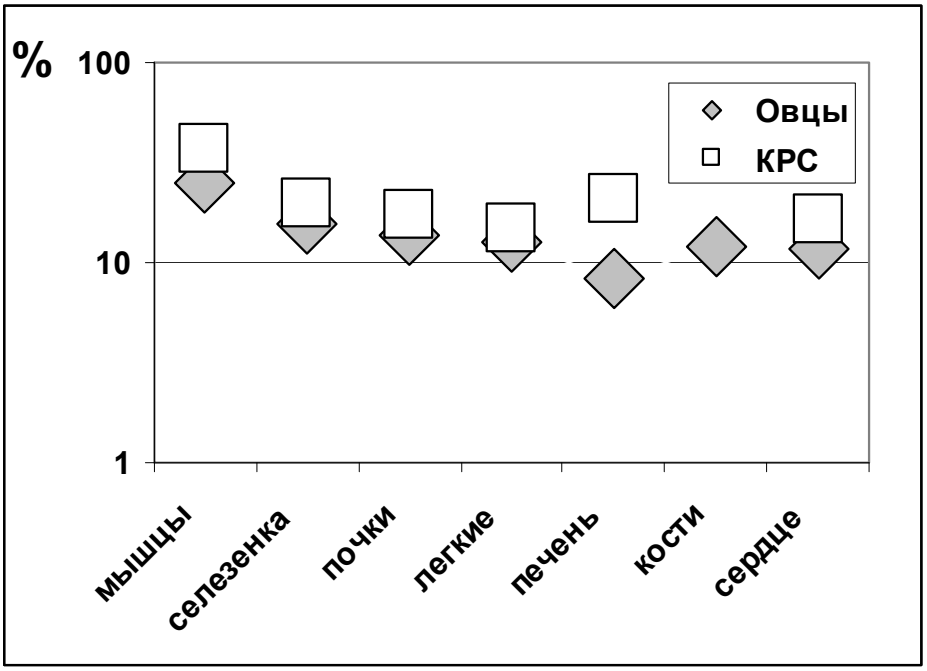


Рисунок 6.3.5 – Концентрация ^{137}Cs в органах и тканях овец 1-3 летнего возраста и крупного рогатого скота (КРС) 5-31 месячного возраста обоих полов через 2 месяца их содержания на рационе с концентрацией радионуклида 31,6±3,2 и 106±17 кБк/кг при обогащении комбикорма Бифеж в количестве 30 и 60 г на голову в сутки, соответственно, % от содержания в контроле соответствующего органа (ткани), по данным [618].

На рисунке 6.3.6 представлены данные об эффективности применения ферроцианидных препаратов у 12-ти коров 3-5 летнего возраста, находящихся на 3-6 месяце лактации. До эксперимента рацион коров содержал не более 5-8 кБк/сут радиоцезия. На 6-й день животным ежедневно в смеси с комбикормом задавались ферроцин-2, Бифеж или ЦИИОМ по 112, 120 или 400 г, соответственно (из расчета 12 грамм действующего вещества на особь в сутки). В течение первых двух недель ежедневно, а в последующие сроки - еженедельно, от каждого животного отбирались пробы молока для гамма-спектрометрического анализа и оценивался суточный удой.

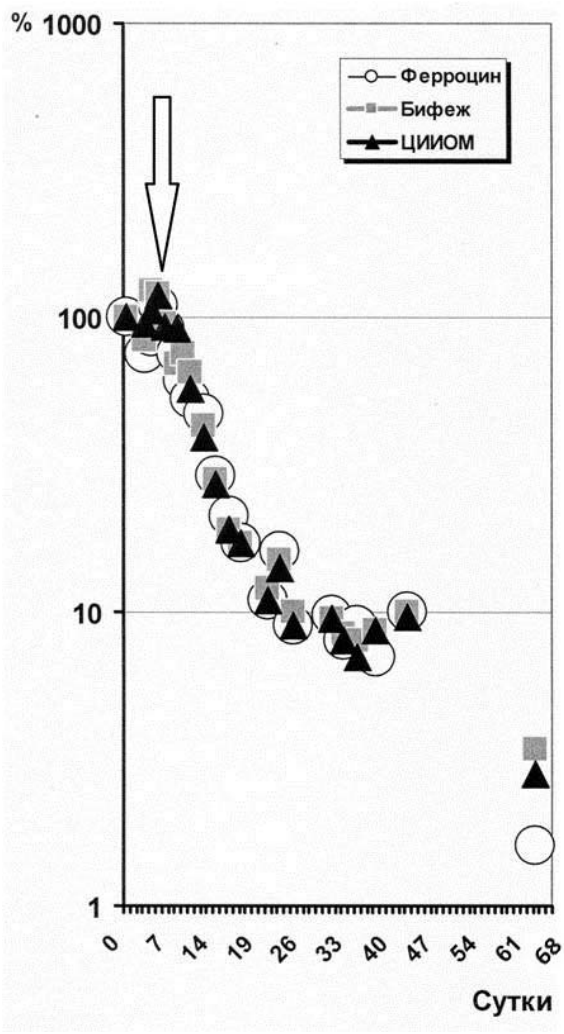


Рисунок 6.3.6 – Изменение концентрации ^{137}Cs в молоке (% от контроля) коров 3-5 летнего возраста, находящихся на 3-6 месяце лактации.
После 6 дневного содержания животных на рационе, загрязненном ^{137}Cs (5-8 кБк/сут), комбикорм в течение следующих 62 суток обогащали ферроцином, бифежем или ЦИИОМом, из расчета 12, 120 или 400 г/сут/голову, соответственно (т.е. по12 г действующего вещества на особь в сутки), по данным [618].

После двух месяцев скармливания лактирующим коровам препаратов ферроцин, бифеж и ЦИИОМ достигнуто 95-98%-ное снижение концентрации радиоцезия в молоке. Различий в эффективности препаратов не обнаружено.

В исследованиях с лактируюшими коровами, выполненными НИИ сельскохозяйственной радиологии Беларуси в хозяйствах Гомельской области на фоне рациона с 18,5-22 кБк/сут ^{137}Cs в составе пастбищной травы изучена эффективность

ферроцина, бифежа и ЦИИОМа в дозировках 3, 6 и 12 г действующего вещества на голову в сутки. На 35-е сутки концентрация ^{137}Cs в молоке оказалась меньше, чем в контроле для ферроцина – в 7.9; 6,0; 10,0 раз; для бифежа – в 7.5; 8,3; 9,2 раз; для ЦИИОМа – в 8,8; 12.5; 11,5 раз. Подобный эффект получен при стойловом содержании коров в течение 41 дня. Кратность снижения концентрации ^{137}Cs в молоке составила при назначении ферроцина – 7; 9,5; 10; бифежа – 10; 8;11; ЦИИОМа – 9; 9,8; 11,2 раз. Кратность снижения концентрации ^{137}Cs в мышечной ткани откормочных бычков при дозировках 1, 3 и 6 г/сут действующего вещества на 49-е сутки составила, для ферроцина – 5,3; 6,3 и 4,5; для бифежа – 5,9; 6,6 и 6,0; для ЦИИОМа – 5,7; 6,3; 5,9 раз. [618].

В исследованиях с лактирующими коровами, выполненными НИИ сельскохозяйственной радиологии Украины, при скармливании ферроцина, бифежа и ЦИИОМа после 10 суток их выпаса на загрязненном ^{137}Cs пастбище в количестве 3 и 6 г действующего вещества снижение концентрации ^{137}Cs в молоке через 7 суток и в течение месяца достигало 1,5-8 раз по сравнению с контролем. В пастбищном эксперименте на 7-9-е сутки применения ферроцина и бифежа (по 3 и 6 г/сут действующего вещества) достигнута концентрация ^{137}Cs в молоке, в 3,6-6,7 раз меньшая, чем в контроле. При скармливании коровам, содержащихся в зимне-стойловый период на постоянном рационе (84,1 кБк/сут ^{137}Cs), в течение 7 суток по 10 г ферроцина на голову концентрация ^{137}Cs в молоке на 5-7 сутки оказалась в 4-5 раз ниже, чем в контроле.

Болюсы, содержащие 20% ферроцина, через 6 суток снизили концентрацию ^{137}Cs в молоке коров, выпасамых на пастбище, в 3 раза. В стойловый период при в десять раз меньшем содержании ^{137}Cs в рационе достигнут эффект 7,2 раза.

Эффективность снижения концентрации ^{137}Cs в молоке коров, которым в течении нескольких месяцев ежедневно скармливали 6 г/сут ферроцина составила 2,2 раза - при стойловом содержании, и 4,9 - на пастбище.

На откормочных бычках при стойловом содержании (суточное поступление с кормом 4,29 кБк ^{137}Cs) ферроцин, бифеж и ЦИИОМ (по 3 и 6 г/гол действующего вещества) через 45 суток снизили концентрацию ^{137}Cs в мышечной ткани в 2,6 и 3,8; 8,3 и 6,5; и в 1,8 и 4,1 раза, соответственно.

После 1 месяца содержания овец на "грязном рационе" ферроцин, бифеж и ЦИИОМ в количестве 1 и 3 г/сут действующего вещества через месяц снизили концентрацию ^{137}Cs в мышцах в 7,9 и 8.1; 15,4 и 9,6; и в 12,3 и 17,1 раз, соответственно.

После 1 месяца содержания свиней на "грязном" рационе (2,5 кБк/сут) ферроцин и бифеж в количестве 1 и 3 г/сут действующего вещества через месяц снизили концентрацию ^{137}Cs в мышцах в 3-4 раза, в печени в 2,5-8 раз. При использовании ферроцина (5 г/сут) на фоне в 15 раз более "чистого" рациона на 15 сутки концентрация ^{137}Cs в кале опытных свиней была на 59% выше, у контрольных. При использовании бифежа (30 г/гол) в исследовании свиноматок на фоне рациона с 7,4 кБк/сут ^{137}Cs на 70 сутки концентрация радионуклида в мышцах свиноматки и плода оказалась, соответственно, в 4 и 3 раза ниже,

чем в контроле. Ферроцин, бифеж и ЦИИОМ в дозах 1 и 3 г на голову в сутки через 45 суток снизил концентрацию ^{137}Cs в мышцах подсвинков (при содержании 7,4 кБк ^{137}Cs в постоянном рационе) в 1,8 и 3,2; 2,2 и 3,9; и в 3,2 и 6.9 раз, соответственно. [618].

В исследованиях Всероссийского НИИ сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии, выполненных в Новозыбковском районе Брянской области у овец (при содержании 29,6 кБк/сут ^{137}Cs в постоянном рационе) бифеж в количестве 3 и 6 г/гол действующего вещества, ферроцин (3 г/гол) и бифеж (6 г/гол) после 10 суток кормления "грязным" рационом на 14 сутки снизил, по сравнению с контролем, концентрацию ^{137}Cs в мышцах в 13,6; 16,3 и 11,2 раза, соответственно. На 30-е сутки эффективность действия бифежа достигла 12,8 раз.

При рационе, содержащем 111-183 кБк/сут ^{137}Cs, ферроцин, бифеж и ЦИИОМ по 0.5 и 1 г/гол в сутки действующего вещества в течение 3-х месяцев снизил концентрацию ^{137}Cs в мышечной ткани овец в 3,2-5,4 раза.

Ферроцин по 2 г/гол в сутки, задаваемый овцам одновременно с сеном, содержащим 81+22 кБк/кг через 30 дней снизил, по сравнению с контролем, концентрацию ^{137}Cs в мышечной ткани в 92-110 раз.

Бифеж (6 и 12 г/гол действующего вещества) на 9-е сутки снизил концентрацию ^{137}Cs в молоке коров, которые после пастбищного периода были переведены на стойловое, в 17,1 и 20,2 раза, по сравнению с контролем. Содержание ^{137}Cs в мышечной ткани, оцененное методом прижизненной радиометрии, снизилось в 1,7 и 2,0 раза.

При назначении коровам 60 г/сут бифежа в течение 5 месяцев пастбищного сезона концентрация ^{137}Cs в их молоке была в 2,5-5 раз ниже, чем в контроле.

На рисунках 6.3.7 и 6.3.8 представлены результаты 9-ти независимых натурных исследований эффективности ферроцианидов в плане снижения концентрации ^{137}Cs в молоке коров в зависимости от дозы препаратов и длительности их назначения.

Установлено, что основные клинико-физиологические показатели и гематологические показатели животных находились в пределах физиологических норм. Патологических изменений во внутренних органах овец и крупного рогатого скота обнаружено не было. Содержание тиоцианатов в плазме крови не превышало следовых количеств (10-15 мкмоль/л). Применение ферроцианидов в первые два месяца не вызвало изменения уровня тиреоидных гормонов в крови овец, на 4 и 5-м месяце наблюдали некоторую активацию функции щитовидной железы, что не имеет однозначного объяснения. Аналогичные данные получены и в исследованиях НИИ сельскохозяйственной радиологии Украины и НИИ сельскохозяйственной радиологии Беларуси. Установлено, что мясо-молочная продукция полученная от животных, получавших препараты, соответствует санитарным нормам и не вызывает каких-либо негативных последствий у ее потребителей.

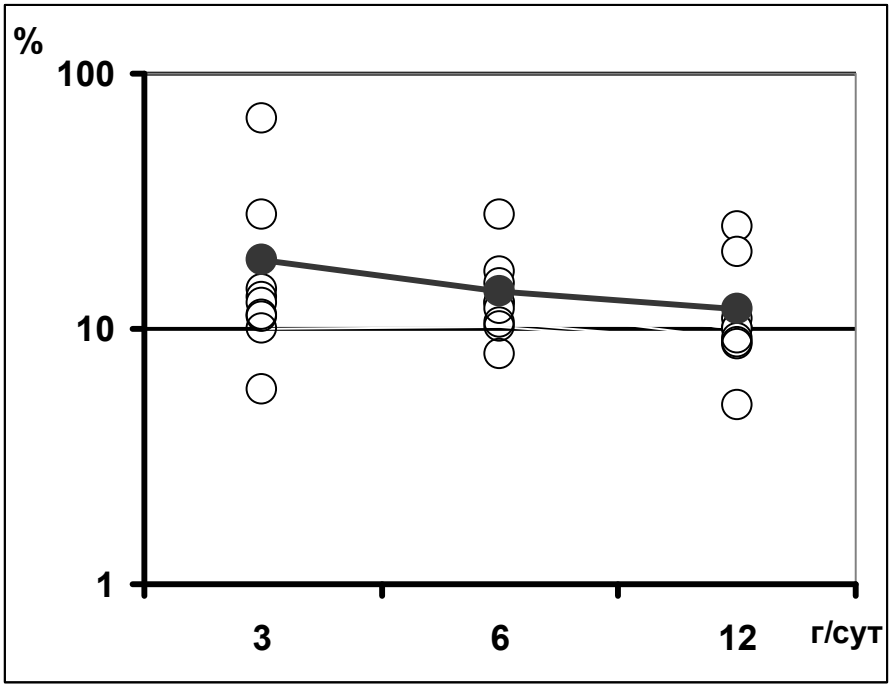


Рисунок 6.3.7 – Снижение концентрации ^{137}Cs в молоке коров ферроцианидными препаратами (ферроцин, бифеж, ЦИИОМ) в зависимости от дозы препаратов (по данным [618]),

Точки ○ – данные 9-ти независимых натурных исследований при ежедневном поступлении в организм животных с рационом 18,5-84,1 кБк ^{137}Cs в сроки от 7 до 150 сут. Сплошная линия – их среднеарифметические значения (●).

По оси абцисс – доза препаратов г /сутки. По оси ординат - % от контроля

Таким образом, ферроцианидные препараты ферроцин-2, бифеж и ЦИИОМ являются эффективным средством снижения перехода радиоцезия из кормов в организм животных в условиях традиционного промышленно-производственного содержания крупного и мелкого рогатого скота. Применение этих сорбентов позволяет снизить концентрацию радиоцезия в молоке в 5-20 раз, в мясе - в 3-17 раз. Показано, что при определенных условиях эффективность достигает 100 и более раз.

Существенных различий между испытанными препаратами в отношении эффективности их действия не выявлено. Они имеют практически равный успех как ветеринарное защитное средство. Оптимальные дозировки препаратов в пересчете на действующее вещество (ферроцин) не будут сильно отличаться от 6 г для КРС и свиней и 3 г для овец.

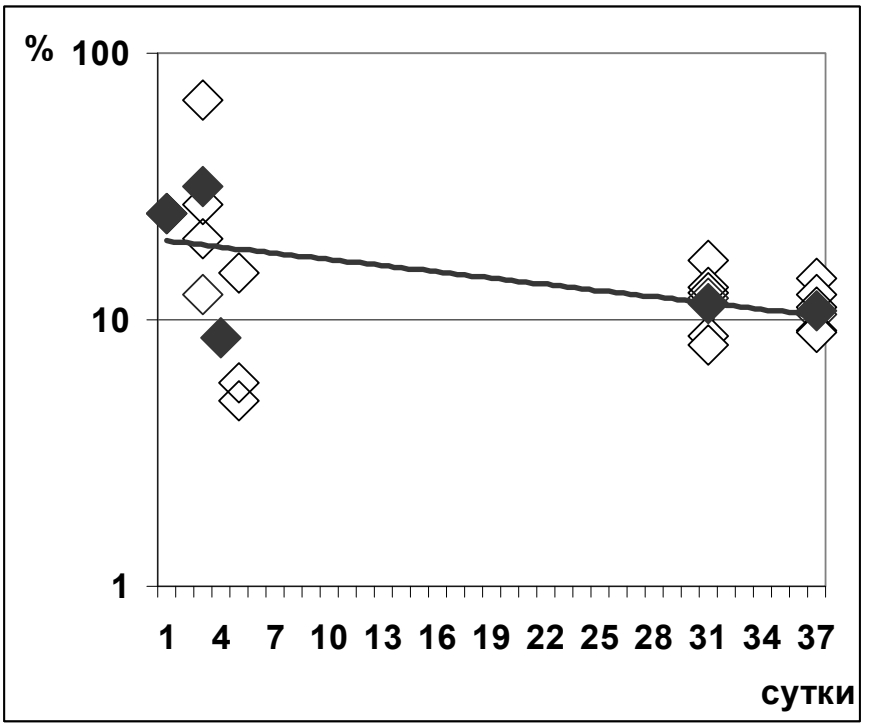


Рисунок 6.3.8 – Снижение концентрации ^{137}Cs в молоке коров ферроцианидными препаратами (ферроцин, бифеж, ЦИИОМ) в зависимости от длительности назначения препаратов (по данным [618]),

Точки ◊– данные 9-ти независимых натурных исследований при ежедневном поступлении в организм животных с рационом 18,5-84,1 кБк ^{137}Cs в сроки от 5 до 41 сут. Сплошная линия – линия тренда их среднеарифметических значений (♦). По оси абсцисс – длительность назначения препаратов, сутки. По оси ординат - % от контроля

В исследованиях на белых крысах оценена специфическая эффективность и биологическое действие альгината натрия (800 мг), ферроцина (50 мг), метионина (224 мг), фосфорнокислого кальция (253 мг) или их сочетаний, назначаемых ежедневно в течение двух лет при одновременном ежедневном алиментарном поступлении смеси ^{137}Cs и ^{90}Sr (по 0,5 и 0,15 мкКu) [619]. Поглощенная доза за 720 дней составила порядка 300 рад на все тело и 2000 рад на скелет. Назначение ферроцина позволило снизить поглощенную дозу от ^{137}Cs на все тело до 7%, а при назначении альгината от ^{90}Sr в скелете – до 30% от контроля. Метионин не влиял на формирование поглощенных доз.

Продолжительность жизни (ПЖ) (рисунок 6.3.9) крыс биологического контроля составила 783±23 суток. Инкорпорация радионуклидов не сократила ПЖ животных (766±27 суток). Назначение ферроцина сократило ПЖ до 707±21, что объясняется проявлением общего токсического действия этого соединения на организм [461].

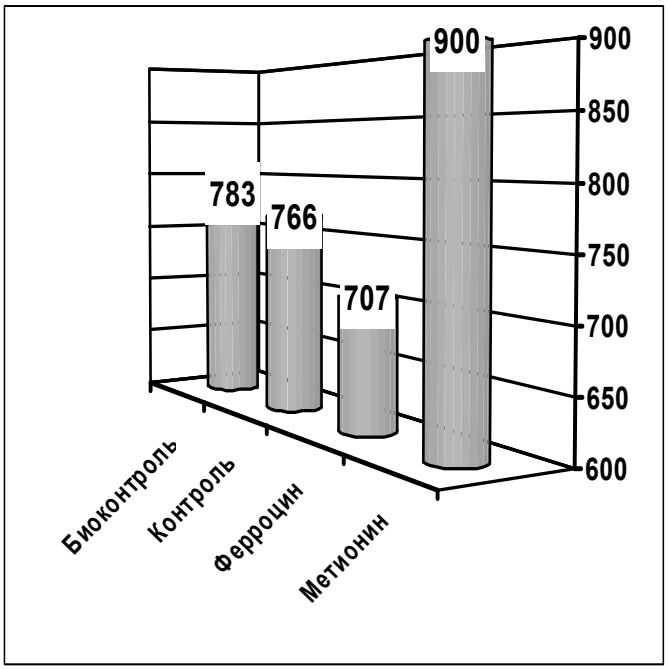


Рисунок 6.3.9 – Продолжительность жизни белых крыс в условиях хронического поступления смеси $^{137}Cs + {}^{90}Sr$ (контроль) и применения защитных средств (по оси ординат - сутки) по данным [461, 619].

Увеличение продолжительности жизни животных при назначении метионина – до 900±22 суток, по нашему мнению, обусловлено его антиоксидантными свойствами, доказанными вольтамперометрическим и спектро-фотометрический методами [620, 621].

Незаменимая серусодержащая аминокислота метионин (Met) в организме переходит в цистеин (Cys) - предшественник глутатиона, в аминокислоты также обладающие антиоксидантной активностью.

Методами усиленной хемилюминесценции в системе люминол-4-йодфенол пероксидаза и с использованием флуоресцентного зонда - кумарин-3-карбоновой кислоты установлено, что ряд аминокислот (Cys, His, Phe, Met, Trp, Tyr, Pro, Arg) в концентрации 1мМ являются эффективными природными антиоксидантами, которые способны предотвращать образование перекиси водорода и гидроксильных радикалов при воздействии рентгеновского излучения. В концентрации 0,1 мМ, близкой к физиологическим Cys, His, Tyr являются эффективными перехватчиками ОН-радикалов. Методом иммуноферментиого анализа с использованием моноклональных антител к 8-оксогуанину показано, что аминокислоты с наиболее выраженными антиоксидантными свойствами (Cys, His, Phe, Met, Trp, Tyr, Pro, Arg) защищают ДНК in vitro от окислительных повреждений, индуцируемых рентгеновским излучением, уменьшая выход 8-оксогуанина - ключевого биомаркера повреждения ДНК активными формами кислорода [622].

В арсенале средств, предназначенных для ограничения всасывания в ЖКТ радиоактивного стронция имеется ряд достаточно эффективных препаратов.

Для связывания радиоактивного стронция в ЖКТ человека изучался гель фосфата алюминия ($AlP0_4$) [623-627]. При одновременном приеме $AlP0_4$ и ^{85}Sr , приеме $AlP0_4$ через 30 мин или через 1 ч после введения ^{85}Sr количество всосавшегося из ЖКТ стронция составило 3,6; 12,5 или 19,3% от поступившего количества, соответственно, при 26,6-29,0 % в контроле. Применение алюминия в виде гидроокиси или в форме глицерофосфата в количествах, эквивалентных их содержанию в $AlP0_4$, снижало погощение ^{85}Sr в ЖКТ на 50 и 23%, соответственно. Установлена высокая эффективность $AlP0_4$, применяемого одновременно с введением внутрь ^{85}Sr $C1_2$. Действие препарата существенно снижается через 30 мин (51,7%) и через 1 ч (36,1%) после приема ^{85}Sr [461].

Активированный сернокислый барий - препараты АВС [628- 634] и адсобар [609, 635], предназначенны для связывания в ЖКТ радиоактивного стронция. Препарат АВС отличается от адсобара тем, что он содержит некоторое количество сульфата кальция. Предполагается, что ионы Sr^{2+} включаются в поверхностный слой кристаллов $BaS0_4$ или заполняют решетки этого соединения.

Различная растворимость сульфатов бария и кальция (произведение растворимости соответственно равно $1,4x10^{-9}$ и $3,7x10^{-5}$), по-видимому, создает ионам Sr^{2+} дополнительную возможность входить в поверхностный слой кристаллов адсорбента.

При назначении онкологическим больным через 10 мин после введения ^{90}Sr или ^{85}Sr 100 г сернокислого бария выведение нуклидов с калом увеличивалось в 2-3 раза по сравнению с контролем [636].

При исследовании эффективности поглощения ^{85m}Sr активированным сернокислым барием (препарат АВС) на 27 здоровых мужчинах АВС (в дозах 10, 20, 40, 80 г) [637, 638] защитное действие АВС наиболее выражено при одновременном с ^{85m}Sr и приеме препарата. При назначении АВС через 10 мин после введения ^{85m}Sr результативность его резко уменьшалась. Профилактическое назначение АВС за 2 ч менее результативно, чем за 1 ч. Применение АВС через 45 мин и 1 ч после введения нуклида не влияло на всасывание ^{85m}Sr в ЖКТ. При приеме препарата за 1 и 2 ч до введения ^{85m}Sr доза 80 г оказалась в 2- раза эффективней дозы 40 г. Длительное применение АВС животным не влияет на кальциевый баланс в организме и не оказывает токсического действия [633]. Отмечена хорошая переносимость активированного сернокислого бария при назначении препарата однократно в дозе 40 г [637,638].

Для альгиновой кислоты и альгинатов наряду с ионным обменом характерно комплексообразование Sr^{2+} с образованием малодиссоциируемого соединения. Наиболее результативно комплексообразование проявляется в тех образцах альгинатов, которые обогащены L-гулуроновой кислотой [639-643]. В этих случаях они образуют комплекс со Sr^{2+} (1:1), и константа устойчивости таких соединений оказывается в 1,5-4 раза выше константы устойчивости аналогичных комплексов с Ca^{2}+ [644].

Согласно опубликованным [645] результаты назначения человеку альгината натрия в дозе 10 г на голодный желудок за 20 мин до перорального введения ^{85}Sr. Через 6 суток удержание ^{85}Sr в организме было снижено в 8 раз.

В наблюдениях на 19 испытуемых [646] изучали влияние альгината натрия в дозах 3, 1,5 и 0,3 г (в смеси 37,5 г сахара; 1,6 г лимонной кислоты; 0,73 г триполифосфата; 0,2 г карбоната кальция, 0,05 г карбоната магния) на обмен ^{85}Sr и ^{47}Ca. Смесь разбавлялась водой и в виде желе в объеме ~150 мл принималась внутрь за 3-0,5 ч до приема пищи. Радионуклиды в виде водного раствора вводили сразу после приема альгината. Альгинат натрия существенно не повлиял на обмен кальция в пищеварительном тракте и на 30—70% снизил всасывание радиоактивного стронция.

Наиболее предпочтительными оказались альгинаты с высоким содержанием гулуроновой кислоты, в частности полигулуронид с низкой относительной молекулярной массой [647] и испытанный на людях [648-650] и на крысах [651].

В исследованиях [649], альгинат и радионуклиды (^{85}Sr, ^{47}Ca) принимали многократно в течение одной недели в дозе 15 или 20 г. Половину этого количества потребляли с 1%-ным гомогенизированным молоком, другую - в виде 10%-ного раствора на дистиллированной воде. Аналогичным образом вводили внутрь радионуклиды. Прием пищи производился практически одновременно с приемом альгината и введением нуклидов. Показано, что альгинат натрия практически не влияет на задержку в организме ^{47}Ca и способствует снижению отложения ^{85}Sr в теле в 3,4 раза.

Поглощение альгинатами радиоактивного стронция из молока происходит более эффективно, чем из «твердых» пищевых продуктов, загрязненных этим радионуклидом. Так, альгинат натрия, добавленный в молоко, в 6 раз снижал абсорбцию в ЖКТ радиоактивного стронция, принятого также с молоком [648]. Предполагают [649], что радиоактивный стронций в пище может вступать в связь с фитатами и быть менее доступным для реакций ионного обмена с альгинатами.

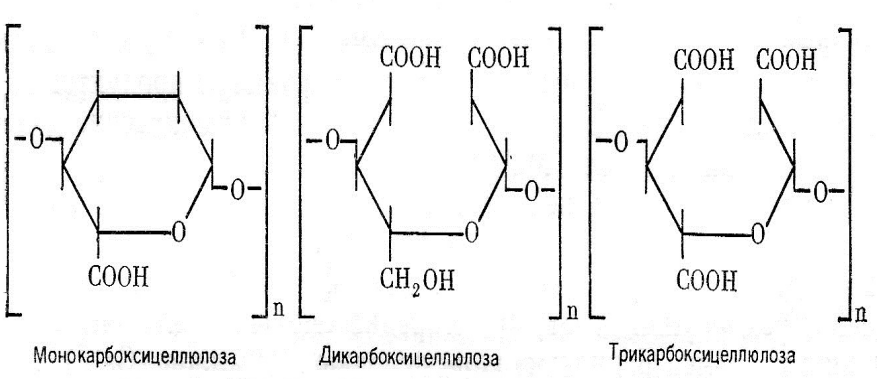
Независимо от пола и возраста детей (2,6-13,8 лет) альгинат натрия (10%-ный раствор в молоке в суточной дозе 9 г) снизил концентрацию стабильного ^{84}Sr, которым обогащался рацион в суточной дозе 1 мг, в плазме крови в 4 раза, а в моче – в 3,5 раза по сравнению с контролем [650].

Установлена высокая эффективность альгинатов в поглощении радиоактивного бария [641, 652-655]. Полагают [655], что сродство альгината натрия, как сорбента поглощающего биоэлементы в ЖКТ человека, возрастает в ряду $Mg<Ca<Sr<Fe$, что совпадает с данными работы [656], полученными in vitro**.**

При пероральном введении белым крысам смеси азотнокислой ^{203}Hg и хлористых солей ^{65}Zn, ^{54}Mn, ^{109}Cd, ^{113}Sn, ^{85}Sr, ^{133}Ba скармливание альгината кальция в количестве 20% массы суточного рациона в течение трех суток до однократного введения смеси нуклидов и затем в последующие три недели позволило снизить накопление

двухвалентных катионов в теле крыс со 100% в контроле до 69, 67, 49, 18, 16, 3%, соответственно [654].

Показана высокая эффективность (60-83%) снижения радиоактивности скелета по отношению к контролю высокоокисленных целлюлоз по снижению резорбции из ЖКТ крыс остеотропной фракции продуктов деления урана (^{89}Sr, ^{140}Ba) [461] Повышение степени окисления целлюлоз приводит к образованию ди- и трикарбоксицеллюлоз, которые характеризуются увеличением общего количества свободных карбоксильных групп в макромолекуле полимера, отличным от монокарбоксицеллюлоз размещением свободных COOH-групп в элементарном звене и наличием разомкнутого цикла между C_2 и C_3 (рисунок 6.3.10).



Монокарбоксицеллюлоза Дикарбоксицеллюлоза Трикарбоксицеллюлоза

Рисунок 6.3.10

Связывание двухвалентных катионов на дикарбоксильных остатках осуществляется в результате образованиея соединения клешневидного типа за счет обмена водорода COOH-групп в положениях 2 и 3 с двухвалентным ионом. Связывание катионов большей валентности происходит с образованием внутренних и (или) межмолекулярных циклических форм (рисунок 6.3.11).

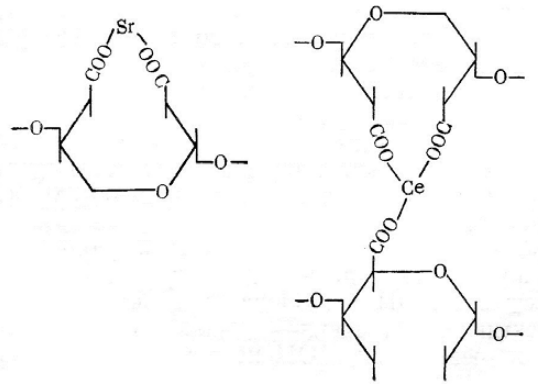


Рисунок 6.3.11

В. П. Борисовым и Н. О. Разумовским обнаружен высокоэффективный сорбент - сильноосновной анионит типа АМ (марка АМ-2Б), содержащий функциональные группы в виде третичного и четвертичного азота. В дозе 500-1250 мг/кг сразу после введения сорбента в желудок крыс хлорида Ru (pH = 1) сорбент снижал отложение нуклида в скелете на 80-85%, в печени и мышцах - на 87 и 94% [461].

Ионообменная способность катионита СКК на основе сурьмы и кремния - кремнесурьмянокислого катионита (рисунок 6.3.12) [657] изучена в качестве средства поглощения радиоактивного стронция [609, 635].

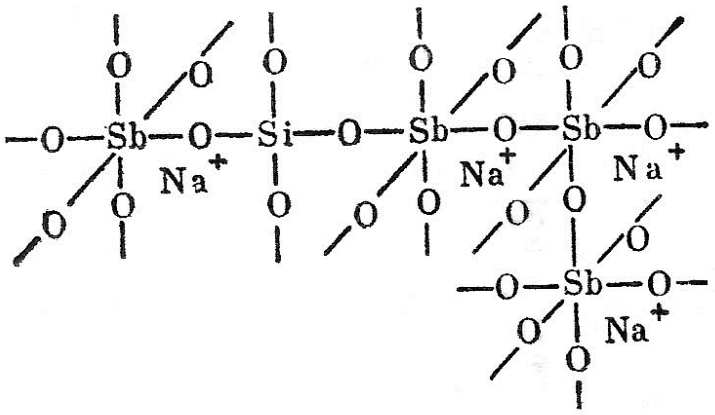


Рисунок 6.3.12 – Катионит СКК

По данным В. П. Борисова, Т. М. Скомороховой и Л. И. Селецкой, применение СКК (кремнесурьмянокислый катионит) в Са-форме - снижало депонирование радиоактивного стронция в скелете крыс на 59- 77%, в Н- и Na-формах (полисурмин) (200-400 мг/кг) - на 91 - 93% по сравнению с контролем (рисунок 6.3.13). Высокая результативнсть полисурмина проявляется при введении препарата в дозе 10 мг на животне, «насыщение» эффекта – при дозах порядка 60 мг [461].

Для изучения эффективности и переносимости полисурьмина человеком в сравнении с адсобаром проведены исследования на 23 испытуемых [635]. Препараты назначали через 4-5 мин после приема внутрь ^{85}Sr. Эффективность защитного действия полисурьмина и адсобара в зависимости от дозы препаратов составила: для плисурьмина в дозах 10, 4 и 2 г на прием – 94,9 , 93,0 и 78,5%; для адсобара в дозах 25 и 10 г на прием – 76,6 и 50,3%, соответственно. Сделано заключение, что среди средств, рекомендованных в качестве сорбентов при остром отравлении радиоактивным стронцием, полисурьмин является лучшим препаратом.

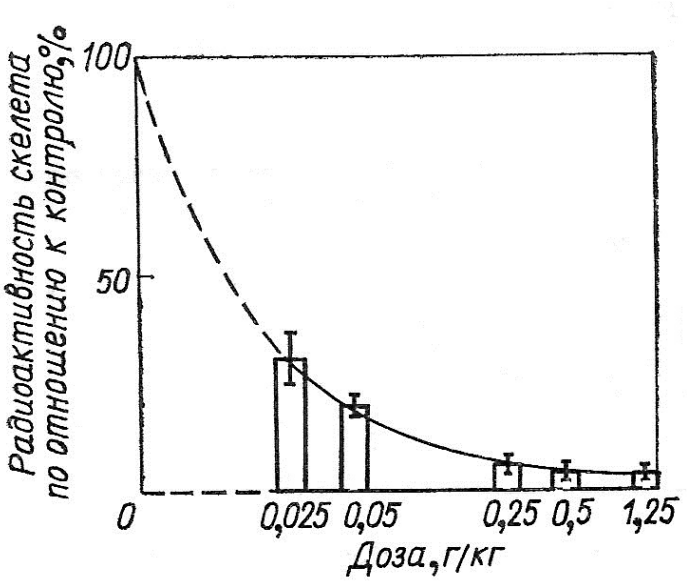


Рисунок 6.3.13 – Эффективность полисурмина (Na-форма кремнесурьмянокислого катионита /СКК/) при введении белым крысам в желудок растворов хлористых ^{90}Sr или ^{85}Sr. Полисурмин вводился через 1-2 *мин* в объеме 1,0 *мл* дистиллированной воды после введения радионуклидов [461].

Изучена сравнительная эффективность и переносимость трех препаратов: адсобара (25 г), альгината кальция (20 г) и высокоокисленной целлюлозы (вокацита) (20 г) [658]. При одновременном введении препаратов и ^{85}Sr результативность действия трех препаратов достигала 90-95%. Эффективность адсобара и вокацита, принятых через 1 ч после введения ^{85}Sr составила 79-84%, альгината кальция – 56,9%. При профилактическом назначении за 4 ч до введения ^{85}Sr наиболее эффективным средством оказался вокацит (88,6%). Альгинат кальция и адсобар уменьшали накопление ^{85}Sr в скелете в 2 раза по сравнению с контролем.

Пектины (от др. греч. πηκτός - свернувшийся, замёрзший) – полисахариды с молекулярной массой - от 50000 до 150000 и степенью полимеризации от нескольких сотен до 1000 единиц, в основе молекул которых - главная цепь из 1→4-связанных остатков *a*-D-галактуроновой кислоты, содержащая остатки 2-О-замещенной L-рамнопиранозы. Молекулы галактуроновой кислоты содержат карбоксильные (R-COOH) и метоксильные (R-COO-CH3) группы.

Пектины, как и альгинаты, - слабокислотные природные ионообменники. Пектины отличаются от альгиновой кислоты структурой и составом основных моносахаридов - уроновых кислот: D-галактуроновой (рисунок 6.3.14) (пектины) и D-маннуроновой и L-гулуроновой (альгинаты). Пектины на фоне ионного обмена за счет свободной COOH-группы у C_6 элементарного звена не образуют устойчивых комплексных соединений с Sr^{2+}.

На примере альгинатов видно что сочетание ионообменных свойств с комплексообразованием имеет существенное значение в повышении эффективности действия сорбентов, применяемых для поглощения радиоактивных веществ в пищеварительном тракте.

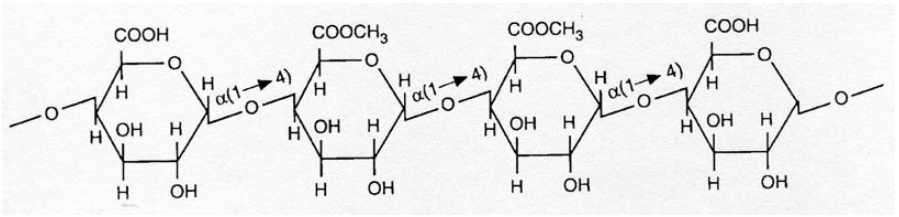


Рисунок 6.3.14 – Фрагмент молекулы галактуроновой кислоты

Функциональные свойства пектина во многом обусловлены степенью этерификации галактуроновой кислоты метальными (R-CH_3) группами, что определяет различия в сорбционной и водоудерживающей способности различных видов пектина, которая может различаться в несколько раз. Высокая сорбционная и комплексообразующая способность пектинов в отношении различных катионов обусловлена присутствием на поверхности макромолекул большого числа карбоксильных (R-COOH) групп.

Степень этерификации низкометилированных пектинов - менее 50%. За счет деметоксилирования и превращения в полигалактуроновую кислоту образуют в организме нерастворимые комплексы с металлами (пектинаты), которые не всасываются через слизистую ЖКТ и выделяются из организма с калом.

Высокометилированные пектины содержат большое число метоксильных групп (R-COO-CH_3), степень этерификации - 50% и более (до 75%). Обладают способностью к желированию и студнеобразованию и имеют высокую молекулярную массу (яблочный, цитрусовый), обволакивая кишечную стенку посредством механизма гельфильтрации, снижают всасывание молекул высокотоксических веществ.

Пектины обладают комплексообразующей способностью по отношению к радиоактивному кобальту, стронцию, цезию, цирконию, рутению, итрию [659-662] и могут связывать металлы, поступающие извне и предупреждать их вторичную резорбцию при попадании в ЖКТ с желчью. Микроорганизмы кишечника частично гидролизуют пектиновые вещества с образованием галактуроновых кислот, которые реабсорбируются в кишечнике и попадают в кровяное русло. Карбоксильные и гидроксильные соли этих кислот могут связывать радионуклиды в крови и способствовать их выходу из депо с последующим выведением с мочой [540].

Гидроксилы при С-2 и С-3 могут быть ацетилированы. Остатки L-рамнозы обычно образуют единичные включения в главную цепь, но изредка бывают соединены друг с другом; для ряда пектинов с высоким содержанием рамнозы доказано строгое чередование

остатков a-D-галактуроновой кислоты и *a*-L-рамиопиранозы в главной цепи. В положении 4 остатков рамнозы и в других положениях главной цепи могут присоединяться более или менее сложные боковые цепи, построенные из остатков D-галактозы, L-арабинозы, реже D-ксилозы, D-глюкуроновой кислоты, L-фукозы, D-апиозы и других моносахаридов; содержание дополнительных моносахаридов колеблется в широких пределах (от 0 до 50%). Небольшая часть гидроксильных групп молекул некоторых пектинов может быть этерифицирована феруловой кислотой (4-HO)(S-CH_3O)C_6H_3CH=CHCOOH. Амидированные пектины содержат в составе сахаров амидные группы (R-$CONH_2$).

Зостерин - разветвленный полисахарид**,** получаемый из морских водорослей семейства Zosteraceae, близок по химической структуре к пектину. Как и пектин, полисахарид представляет собой полимер из остатков галактуроновой кислоты. В состав боковых олигосахаридных цепей помимо обычных нейтральных сахаров входит апиоза, в структуре зостерина образуется крупномолекулярный фрагмент - апигалактуронан, который обуславливает его значительную устойчивость к действию бактериальных ферментов. Обычные виды пектинов полностью гидролизуются бактериальными ферментами в толстой кишке. Зостерин на 80% остается в полимерном состоянии, сохраняя высокую сорбционную способность.

Натуральные пектины и пищевые волокна способны адсорбировать до 30-40% радиостронция и радиоцезия, препятствуя их поступлению из ЖКТ в организм [663-666].

При однократном назначении цитрусового, яблочного (51% и 62% полиуранида, степень этерификации от 60 до 75%) и амидированного (18% амидных групп R-$CONH_2$, степень этерификации – 35%) пектинов в дозах 20 и 40 мг на крысу через 30 сек после однократного внутрижелудочного введения хлорида их сорбционные свойства не выявлены [667]. Это объясняется авторами тем, что цезий, как одновалентный катион, не образует устойчивых соединений с COOH - группами.

При однократном пероральном введении ^{137}Cs, рацион, обогащенный цитрусовым пектином (степенью этерификации 62-64%) в количестве 250 мг/крысу в сутки, также не оказал влияния на уровни накопления и скорость выведения ^{137}Cs из их организма [668, 669] . При хроническом (в течение 2 месяцев) поступлении ^{137}Cs и назначении пектина с 15 до 60 суток исследования установлено достоверное снижение содержания нуклида на 30-40%, по сравнению с контролем (рисунок 6.3.15в и 6.3.15г). В рацион беременных крыс пектин и ^{137}Cs вводился с 14 суток беременности (начало периода органогенеза) и в течение всего периода лактации, крысятам – с 18-21 суточного возраста. С 40 суток наблюдения уровни накопления ^{137}Cs в организме крыс и крысят, рацион которых обогащался пектином на 20-35% ниже, чем у одновозрастных контрольных животных. На основании выполненных исследований сделано заключение о возможности снижения дозы облучения от инкорпорированного ^{137}Cs с помощью пектина у населения, проживающего в районах жесткого контроля, в том числе у беременных женщин, кормящих матерей и детей [668, 669].

Введение пектинов в количестве 400 мг на крысу (цитрусового, яблочного, свекловичного, из зостеры и модифицированных – высоко-, средне- и низкоэтерифицированных) вызвало снижение накопления радиоактивного цезия от 10 до 30% в зависимости от вида пектина [670] (рисунок 6.3.15а). Подобные результаты получены Г.Л. Аймухамедовой и соавт [671].

При ежедневном обогащении рациона крыс за неделю до введения в рацион ^{137}Cs пектин-витаминного препарата (PVP) из отходов переработки цитрусовых, содержащего клетчатку, смесь пектината кальция и карбозоля, витамина Р, флавоноидов (кверцитин, рутин), витамины B_1, B_2, С, РР (смесь никотиновой кислоты и никотинамида) и ряд микроэлементов в количестве 350 мг/крысу установлено, что на 30-й день (при ежедневном введении в пищу PVP и ^{137}Cs), содержание ^{137}Cs в организме животных оказалось на 27% меньше, чем в контроле ($P<0,05$) [672] (рисунок 6.3.15б).

При рекомендованном физиологическом уровне потребления пектинов (в том числе детьми) не более 2-3 г/сутки для повышения эффективности предотвращения всасывания радионуклидов возможно повышение их дозы до 10-15 г/сут [670].

При поступлении радиоактивного йода в организм человека с целью профилактики накопления радиоактивного йода в щитовидной железе применяют йодид калия; для взрослых – 125 мг, для детей, в зависимости от возраста , от 16 до 125 мг или, с осторожностью, альтернативные препараты йода – спиртовой раствор йода, раствор Люголя [479].

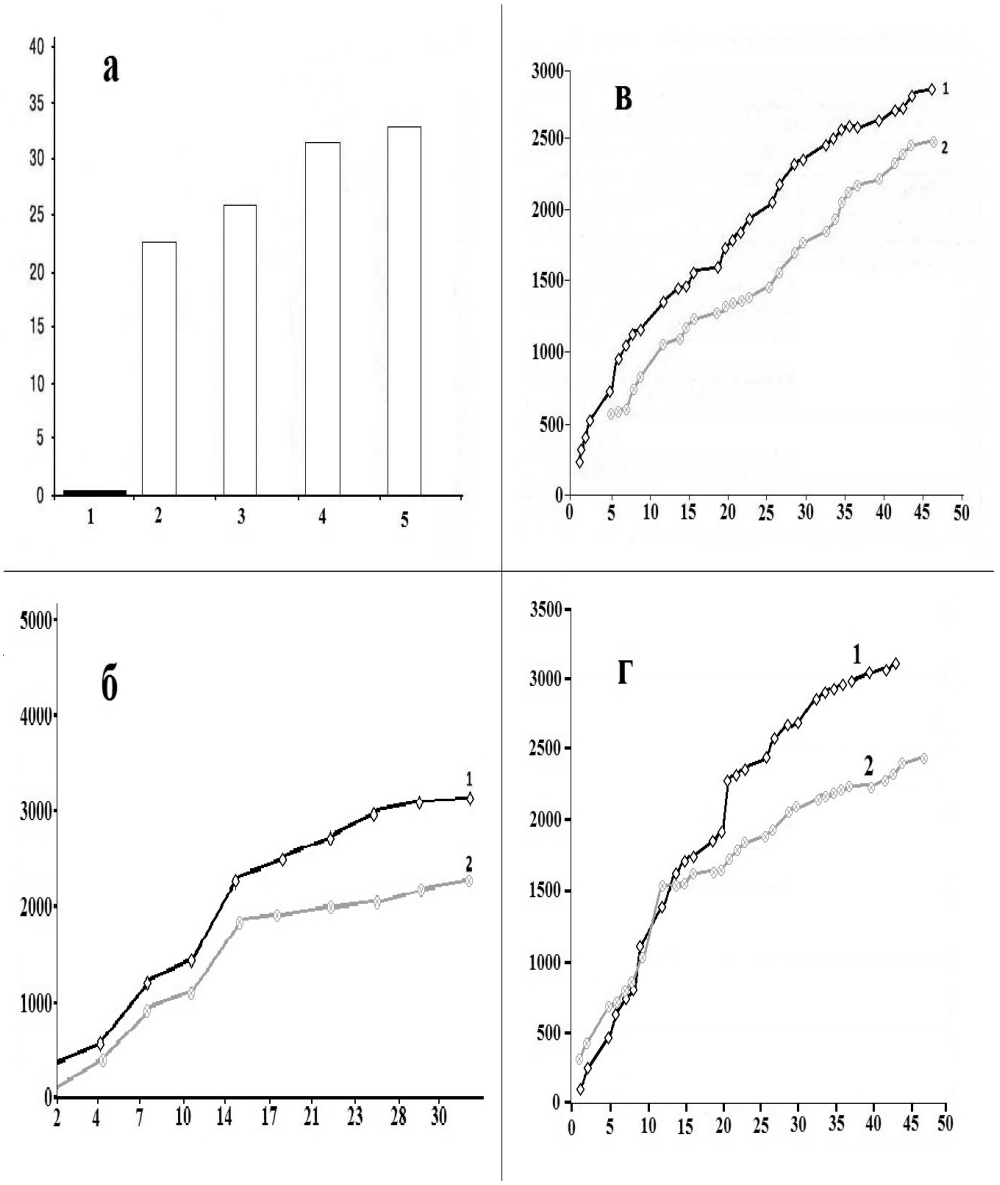


Рисунок 6.3.15 – Содержание ^{137}Cs в организме небеременных (**а, б, в**) и беременных (**г**) крыс:

а - по оси абсцисс: 1 – ^{137}Cs, 2-5 - ^{137}Cs + пектины 400 мг/крысу: 2 – цитрусовый, 3 – яблочный, 4 – свекловичный, 5 – из зостеры; по оси ординат – снижение содержания в % от контроля [670]

б, в и **г** - по оси абсцисс – срок исследования (сутки); по оси ординат - Бк ^{137}Cs

б - 1 - ^{137}Cs, 2 - ^{137}Cs + пектин-витаминный препарат PVP 350 мг/крысу в рационе ежедневно за неделю до введения в рацион ^{137}Cs, далее PVP и ^{137}Cs в рационе [672]. **в** и **г** - 1 - ^{137}Cs, 2 - ^{137}Cs + цитрусовый пектин 250 мг/крысу в рационе ежедневно [668, 669]

6.4. Современные проблемы декорпорации радионуклидов из организма человека

Анализ современного состояния проблемы профилактики и терапии поражений радиоактивными веществами позволяет констатировать, что для основных дозообразующих радионуклидов (йода, цезия, стронция, трансурановых элементов) эффективность исследованных препаратов-антидотов при неотложном применении достигает 90-95% (таблица 6.4.1). Наблюдаемые побочные эффекты и противопоказания для их длительного применения акцентируют усилия исследователей на поиске новых, столь же эффективных, но обладающих минимумом побочных эффектов соединений для декорпорации наиболее практически важных радионуклидов, инкорпорированных в органах и тканях организма.

Таблица 6.4.1 – Деконтаминационная эффективность и побочные эффекты лекарственных средств при их неотложном применении [543].

Препарат	Радио-нуклиды	Эффектив-ность, %	Возможные побочные эффекты
Пентацин	^{239}Pu ^{241}Am и др. ТПЭ, Y, Ce	до 86 (скелет) до 98 (печень)	Кратковременное повышение температуры и АД, головная боль, головокружение, рефлекторный кашель при ингаляции, боль в конечностях и в области грудной клетки, нарушение коронарного кровообращения и функции почек, изменение электролитного баланса, тошнота и рвота
Цинкацин		до 46 (скелет), до 90 (печень)	Гипертермия, головная боль, повышение АД; рефлекторный кашель при ингаляционном введении
Унитиол, оксатиол	^{210}Po	до 70	Тошнота, рвота, запоры или диарея
Ферроцин	^{137}Cs, ^{86}Rb	до 95	Аллергические реакции, диарея
Альгисорб	^{89,90}Sr	до 90	Тошнота, рвота, запоры или диарея
	^{239}Pu, ^{241}Am		
Полисурьмин	^{89,90}Sr	до 95	Аллергические реакции
Вокацит	^{89,90}Sr, Ba, Ra, Zr, Ze, ПЯД	до 83 (скелет) до 18 (печень)	Диспепсия
Адсобар	^{89,90}Sr	до 77	Тяжелый и длительный запор, спазмы кишечника, диарея. Анафилактоидные реакции - свистящее и/или затрудненное дыхание, стесненность в грудной клетке, боль в области желудка и нижней части живота, вздутие живота.
Йодид калия	Радио-активные изотопы йода	до 99	Гиперфункция щитовидной железы с явлениями тиреотоксикоза, йодизм (насморк, крапивница, отек Квинке), реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль, одышка, аллергические реакции
Тримефацин	U. Be церий, иттрий, цирконий, ниобий	до 95 (скелет) до 97 (почки)	Аллергические реакции.

Остаётся нерешенной проблема декорпорации уже поступившего в щитовидную железу ^{131}I, защиты щитовидной железы и организма при пролонгированном поступлении ^{131}I и некаузальной профилактики отдаленных радиационных последствий его инкорпорации.

Применение оксатиола и унитиола для выведении из организма ^{210}Po сопровождается увеличением накопления радионуклида в легких и особенно в почках (в 3,5–8 раз выше по сравнению с контролем), обусловленное частичным распадом резорбированного комплекса в этих органах [85, 461].

Таким образом, проблема декорпорации полония из организма не решена, поскольку соединение, которое образует недиссоциируемый в организме комплекс с ^{210}Po, не найдено.

Основными задачами в области ускорения выведения радиоактивных веществ из организма, по-прежнему, являются:

- синтез новых антидотов;
- совершенствование лекарственных форм препаратов, применяемых для декорпорации радионуклидов;
- оптимизации схем, способов введения и сочетания путей введения и препаратов, декорпорирующих радионуклиды с целью увеличения их эффективности;
- изучение совместимости препаратов различного направления и механизмов действия при комбинированном действии внешних и внутренних источников радиации;
- изыскание способов выведения радионуклидов, инкорпорированных в критических органах;
- расширение ряда радионуклидов, декорпорируемых ранее исследованными препаратами;
- исследование эффективности средств, усиливающих резорбцию и внутриклеточное проникновение декорпорирующих препаратов;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной монографии обобщены результаты проведенных исследований по проблеме «Радиобиология инкорпорированных радионуклидов» более чем за пол века существования этой науки. Основная задача, поставленная перед авторами монографии – это анализ и систематизация многолетнего экспериментального и теоретического опыта учёных ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в области радиобиологии и токсикологии радиоактивных веществ.

Работа велась в нескольких направлениях: систематизация и анализ научных исследований в области биологического действия равномерно распределяющихся радионуклидов, где рассмотрены радионуклиды глобального значения – ^{3}H, ^{14}C, $^{134,\ 137}Cs$, ^{210}Po и обобщение данных по токсикологии радиоактивных элементов I-VIII группы таблицы Д.И. Менделеева с органным типом распределения, наиболее опасных для здоровья и важных в практическом отношении. Кроме того обобщены данные по биологическому действию продуктов ядерного деления урана и плутония, а так же при комбинированному и сочетанному действию ионизирующего излучения. Систематизированы данные литературы и собственных исследований по ускорению выведения радионуклидов из организма животных и человека.

Проведенный анализ научных достижений в области радиобиологии инкорпорированных радионуклидов, начиная с периода становления атомной промышленности до настоящего времени, свидетельствует о том, что отечественными учёными, в том числе учёными ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, поднят большой пласт экспериментальных и теоретических исследований по радиобиологии и токсикологии радиоактивных веществ, что отражено в многочисленных монографиях, диссертациях, нормативных документах, которые соответствуют мировому уровню радиобиологической науки.

Знания о биологическом действии нуклидов широко используются в смежных областях науки, медицины, химии (в качестве радиоактивных меток, разработки средств профилактики и терапии лучевых поражений, радиофармацевтики, онкологии и т.д.).

Опасность поступления радионуклидов в организм человека не может быть исключена полностью. Источником поступления радионуклидов в организм человека являются:

1. Аварии на реакторе с повреждением его активной зоны – ингаляционно-пероральное поступление в организм и на кожные покровы смеси осколков деления – аэрозолей (преимущественно изотопов йода), при одновременном γ-, β-облучении.
2. Длительный контакт профессионалов с радионуклидами (работы на предприятиях с открытыми радиоактивными источниками, подготовка препаратов для медицинских и исследовательских целей, транспортировка радионуклидных источников и демонтаж АЭС.

3. Ошибки в дозировке радионуклидов, использующихся для целей диагностики и терапии, - радиоизотопов йода, фосфора, золота, вводимых в организм различными путями.
4. Проживание больших групп населения на территориях, загрязненных плановыми или аварийными выбросами радионуклидов предприятий ядерно-топливного цикла, на испытательных полигонах, использовании отходов урановых рудников и предприятий в качестве материалов для строительства или хозяйственных нужд; при размещении жилищ в зоне отвалов и выбросов предприятий.
5. Возможность ядерного терроризма – одна из ведущих угроз здоровью населения.

На основании данных, приведенных в монографии и сопоставлении их с имеющимися в литературе сведениями в области эпидемиологии и клиники радиационных поражений можно сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения особенностей биологического действия инкорпорированных радионуклидов, в том числе имеющих большое практическое значение (уран, радий, плутоний, тритий). Остается актуальным изучение комбинированных форм воздействия радиоактивных веществ с факторами радиационной природы и сочетанных поражений, вызванных поступлением радиоактивных веществ и воздействием факторов нерадиационной природы. Особое внимание на данном этапе развития радиобиологической науки необходимо уделить проблеме малых доз, порога и гормезиса в исследованиях, связанных с изучением особенностей действия внутреннего облучения. Авторы книги привели убедительные научные аргументы в пользу пороговой концепции действия ионизирующего излучения, определив наличие «доклинического» порога как по стохастическим, так и тканевым реакциям организма. Проекты новых публикаций МКРЗ, связанные с развитием основных положений публикации МКРЗ 103 в отношении биологических эффектов радиации, посвящены указанным выше вопросам.

Анализ публикаций в иностранных изданиях свидетельствует о непрекращающемся интересе к вопросам декорпорации радиоактивных веществ, разработке средств защиты организма от поражения радионуклидами и уменьшения риска отдаленных последствий. Исследовательские работы ведутся в США, Западной Европе, КНР, Японии. Делаются попытки по синтезу новых высокоэффективных соединений. В странах Западной Европы (Франция, Великобритания, Германия и Чехия) исследования проводятся единой рабочей группой в рамках Европейского сообщества.

Задачей работ в области ускорения выведения радионуклидов является наряду с поиском новых, более эффективных препаратов является разработка способов усиления декорпорирующих свойств уже известных и апробированных препаратов. Повышение эффективности средств декорпорации радионуклидов может быть достигнуто применением сочетаний различных препаратов и схем их введения, совместного применения препаратов различного механизма действия при комбинированном внешнем и внутренним радиационном воздействии.

Авторы надеются, что поставленная цель подведения итогов достижений в области радиобиологии радиоактивных веществ на современном этапе достигнута, определены задачи на будущее. Авторы будут признательны за все критические замечания, высказанные в их адрес.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Вредные вещества в окружающей среде. Радиоактивные вещества. /Под ред. И.Я. Василенко и др. СПб.: НПО «Профессионал». 2006. 334 с.

2 Источники и действия ионизирующей радиации. Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации. Доклад за 1977 г. Генеральной ассамблеи с приложениями. Нью-Йорк.: 1978. 382 с.

3 Дёмин С.Н., Тёлушкина Е.Л. Радиационно-гигиеническая оценка загрязнения внешней среды тритием и дозовые нагрузки на население в районе радиохимического предприятия // Бюллетень радиационной медицины. 1987. №1. С. 23-28.

4 Беловодский Л.Ф., Гаева В.К., Гришмановский В.И. Тритий. М.: Энергоатомиздат. 1985. 248 с.

5 Журавлёв В.Ф. Токсичность окиси трития в эксперименте // Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов / Под ред. Ю.И. Москалёва. М.: Медицина. 1964. С. 202-209.

6 Калистратова В.С., Ильин Л.А. Биологическое действие радионуклидов и основа защиты организма // Радиационная медицина. Руководство/ Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ. 2004. Т.1 С. 631-634.

7 Калистратова В.С. Особенности биологического действия инкорпорированных радионуклидов // Радиационная медицина. Руководство/ Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАт. 2004. Т.1. С. 604-613.

8 Журавлев В.Ф. Токсикология радиоактивных веществ. М.: Энергоатомиздат, 1990. 336 с.

9 Журавлёв В.Ф., Калязина Н.С. Кинетика обмена газообразного трития // Гигиена и санитария. 1974. №6. С. 113-114.

10 Журавлёв В.Ф., Калязина Н.С., Калугин К.С. Экстраполяция данных с животных на человека при оценке допустимых уровней воздействия газообразного трития // От радиобиологического эксперимента к человеку / Под ред. Ю.И. Москалёва. М.: 1976. С. 146-150.

11 Smith G.N. et al. // Clin Sci. 1960. Vol. 19. №2. P. 275.

12 Журавлёв В.Ф. Токсичность и клиническая картина поражения окисью трития различных видов животных. // Окись трития /Под ред. Ю.И. Москалёва. М.: Атомиздат. 1968. С.175-197.

13 Журавлёв В.Ф. Биологическое действие окиси трития при хроническом поступлении в организм // Распределение и биологическое действие изотопов/ Под редакцией Ю.И. Москалёва. М.: Атомиздат. 1966. С. 188-196.

14 Журавлёв В.Ф. Влияние модифицирующих факторов на распределение и биологическое действие окиси трития // Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов. М.: 1991. С. 295-300.

15 Цапков М.М. Влияние факторов нерадиационной природы на кинетику обмена и биологическое действие окиси трития: Автореф. кандидатской диссертации. Обнинск: 1982.
16 Окладникова М.Д. и.др. // Мед. радиология. 1969. № 6. С. 8 - 14.
17 Булдаков Л.А., Калмыкова З.И., Кошурникова Н.А. и соав. Биологические эффекты при поступлении радионуклидов внутрь организма //От радиобиологического эксперимента к человеку. М.: Атомиздат. 1976. С. 94-158.
18 Москалёв Ю.И. // Мед. радиология. 1985. Т. 30. № 6. С. 66-71.
19 Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука. 1995. 198 с.
20 Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье // Мед. Радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45. №3. С. 5 - 32.
21 Москалёв Ю.И., Стрельцова В.Н. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений на животных // Основы радиационной биологии. 1964. С.249-283.
22 Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. М.: Энергоиздат. 1982. 114 с.
23 Казбекова Д.А. Морфологические изменения органов животных при введении им окиси трития: Диссертация на соискание учёной степени кандидата мед. наук. М.: 1969. 160 с.
24 Нагиба В.И. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук. М.: 2009. 18 с.
25 Снегирёва Г.П., Хаймович Т.И., Богомазова А.Н. и др. Цитогенетическое обследование профессионалов-атомщиков, подвергшихся хроническому воздействию бета-излучения трития //Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Том 49. № 1. С. 60 - 67.
26 Калистратова В.С., Тищенко Г.С. Оценка относительной биологической эффективности окиси трития по биохимическим показателям крови крыс // Радиационная биология, радиоэкология. 1998. Вып.1. Т.38. С. 31-37.
27 Федоровский Л.Л. Влияние окиси трития и гамма-облучения на некоторые ферменты тканей крыс // Окись трития / Под ред. Ю.И. Москалёва. М.: Атомиздат. 1968. С. 238 - 247.
28 Миловидова И.А. Определение латентного периода лучевых катаракт // Мед. Радиология. 1981. № 9. С. 52-56.
29 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
30 Рублевский В.П. Радиоактивный углерод в биосфере. М.: 1979. 152 с.
31 Василенко И.Я., Осипов В.А., Лягинская и др. Кинетика обмена и биологическое действие радиоактивного углерода (^{14}C). Препринт ЦНИИатоминформ-ОН-4-88. М.: ЦНИИатоминформ. 1988. 52 с.
32 Василенко И.Я., Осипов В.А., Рублевский В.П. Радиоактивный углерод//Природа. 1992. №12. С. 5.

33 Василенко И.Я., Бугрышев П.Ф., Истомина А.Г. и др. Вопросы радиационной опасности ^{14}C //Атомная энергия. 1980. Т.49. вып. 6. С. 299-303.
34 Ионизирующие излучения: источники и биологические эффекты. Нью-Йорк: НКДАР ООН. 1982. Т.1. 882 с.
35 Радионуклиды и производственная деятельность человека. Справочник. Л.А, Булдаков, И.Я. Василенко, В.С. Калистратова и др. М.: Федеральное Управление медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения РФ, Государственный научный центр РФ Институт биофизики. 1999. 160 с.
36 Василенко И.Я., Осипов В.А. Кинетика обмена и биологическое действие радиоактивного углерода. М.: Медицина. 2002. 128 с.
37 Запольская Н.А., Павлицкая Е.Д., Федорова А.В. и др. Метаболизм различных соединений углерода-14 в организме животных. //Радиационная гигиена. 1975. №5. С. 159-164.
38 Пределы поступления радионуклидов для работающих с радиоактивными веществами в открытом виде: Публикация 30 МКРЗ. Ч. 1 М.: Энергоатомиздат. 1982. 135 с.
39 Hiroshi Takeda, Shoichi Fuma, Kiriko Miyamoto, Kei Yanagisava, Nobuyoshi Ishii, Isao Kawaguchi, Kazutaka Doi, Anca Melintescu and Dan Galeriu. Biokinetics of radiocarbon ingested as a food in rats // Health Phys. 2009. 96. 5. 587-593.
40 Схемы распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения: Пуликация 38 МКРЗ в 2 ч.: Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат. 1987. 1630 с.
41 Василенко И.Я. Радиоактивный цезий-137 // Природа. 1999. № 3. С. 70-75.
42 Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина. 1985. 287 с.
43 Борисова В.В., Воеводина Т.М., Федорова А.В., Яковлева Н.Г. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов. М.: Энергоатомиздат. 1988. 168 с.
44 Василенко И.Я. Канцерогенная опасность радиоактивного цезия // Вопросы онкологии. Т. 37. № 4. 1991. С. 394-400.
45 Запольская Н.А., Лаврентьев Л.П., Жорно Л.Я. Бластомогенный эффект при длительном поступлении некоторых радионуклидов и хроническом внешнем облучении // Вопросы онкологии. 1973. № 9. С. 80-85.
46 Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Заикина Т.И., Спиридонов А.В. Значение модифицирующих факторов при оценке воздействия радионуклидов // Вестник АМН. 1992. №2. С. 33-35.
47 Моисеев А.А., Рамзаев П.В. Цезий-137 в биосфере. М.: Атомиздат. 1975. 184 с.
48 Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина. 1991. 464 с.
49 Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Энергоатомиздат. 1989. 264 с.
50 Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения /Под ред. И.Я. Василенко, Л.А. Булдакова М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2004. 400 с.

51 Шандала Н.К., Коренков И.П., Котенко К.В., Новикова Н.Я. Глобальные и аварийные выпадения ^{137}Cs и ^{90}Sr / Под ред. академика РАМН Л.А. Ильина. ОАО «Издательство «Медицина». 2009. 208 с.

52 Булдаков Л.А. Радиоактивные вещества и человек. М.: Энергоатомиздат. 1990. 160 с.

53 Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Девяткина Л.А. Динамика всасывания ^{137}Cs из желудочно-кишечного тракта крысы // Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм / Под ред. В.С. Калистратовой. М.: 1989. С. 44-52.

54 Василенко И.Я. Радиоактивный стронций (стронций 89, 90) в продуктах питания// Вопросы питания. № 5. 1989. С. 4-10.

55 Булдаков Л.А., Москалев Ю.И. Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{106}Ru. М.: Атомиздат. 1968. 294 с.

56 Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества. Справочник. /Под ред. Л.А. Ильина, В.А. Филова. Л.: 1990. 463 с.

57 Ильин Л.А., Иванников А.Т. Радиоактивные вещества и раны: Метаболизм и декорпорация. М.: Атомиздат. 1979. 256 с.

58 Борисов В.П., Журавлев В,Ф., Иванов В.А., Северин С.Ф. Неотложная помощь при острых радиационных воздействиях. М.: Атомиздат. 1976. 208 с.

59 Прокофьев Л.И., Невструева М.А., Петрова А.А., Швыдко Н.С. Цезий глобальных выпадений в продуктах питания в организме человека. Документ ООН. A/FC.82/G/L 1298. М.: Атомиздат. 1969.

60 Bengtsson L.G., Naversten Y., Svensson K.G. Maternal and infantile metabolism of caesium // Assessment of Radioactivity in Man. 1964. V.II. P. 21 - 32.

61 Hasamen E., Rahole T. The biological half-life of ^{137}Cs and ^{24}Na in man. // Ann. Clin. Res. 1971. V. 3. P. 236-240.

62 Радиационная защита: Публикация 26 МКРЗ.: Пер. с англ. М.: Атомиздат. 1978.

63 Stather J.W. Influence of prussian blue on metabolism of ^{137}Cs and ^{86}Rb in rats // Health Phys. 1972. V.22. P. 1-8.

64 Корнеев Н.А., Сироткин А.Н. Основы радиоэкологии сельскохозяйственных животных. М.: Энергоатомиздат. 1987. 208 с.

65 Crawford-Brown D.J. A unified approach to age-dependent metabolic modeling // Health Phys. 1984. V. 46. №.4. P. 809-832.

66 Baverstock K.F. Half-time for clearance of isotopes of caesium in man // Age-related Factors in Radionuclide Metabolism and Disimetry. 1987. P. 215 - 220.

67 Linos, A., Gray J.E., Orvis A.L. et al. Low Dose Radiation and Leukemia // New England J. Med. 302. P.1101-1105.

68 Leggett R.W. Predicting the retention of Cs in individuals // Health Phys. 1986. V. 50. № 6. P. 747-759.

69 Wilson A.R., Spiers F.W. Fallout caesium-137 and potassium in newborn infants // Nature. 1967. № 215. P. 470-474.

70 Pedleton R.C., Mays C.W., Lloyd R.D., Church B.W. A tropic level effect on ^{137}Cs concentration // Health Phys. 1965.V.11 №12. P. 1503-1510.
71 The radiological accident in Goiania. IAEA. Vienna. 1988.132 p.
72 Rosenthal J.J. de Almeda C.E., Mendonca A.H. The radiological accident in Goiania: the initial remedial actions // Health Phys. V.60(1). 1991. P.7-15.
73 Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медгиз. 1971. 384 с.
74 Dziuk E. et al. // Assesment Radiat. Contaminat. Man 1984. Proc. Int. symp. Paris 1984, 1985. P. 415-419.
75 Москалев Ю.И. //Радиобиологический эксперимент и человек. /Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат. 1976. С. 236-253
76 Low level radiation health effects: compiling the data / Ed. James Muckerheide, Radiation, Science, & Health, Needham. 1998. 409 p.
77 Mays Ch.W. Biological and Environmetal Effect of Low Level Radiation. Vienna, 1976. V.11. P. 373-380.
78 Radiation response and risk assessment at low levels of exposure // UNSCEAR, Vienna. 1998.
79 Ulrich R.L., Stover J.B. Influence of gamma-irradiation on the the development neoplastic disease in mice // Radiat. Res. 1979 .80. P. 303-316.
80 Kalistratova B.S., Nisimov P.G. Extrapolation of experimental data on late effects of low-dose radionuclides in man //Low doses of ionizing radiation biological effects and regulatory control. International Conference held in Seville, Spain, 17-21 November, 1997. IAEA. 1997. P. 395-397.
81 Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Заикина Т.И. Роль возраста в формировании отдаленных эффектов, вызванных инкорпорированными радионуклидами // Тез. докл. Третьего съезда по радиационным исследованиям 14-17 октября 1997 г. Пущино : 1997. С. 443-444.
82 Нисимов В.Г., Москалев Ю.И. Полоний // Вредные вещества в окружающей среде. Справочно-энциклопедическое издание. Радиоактивные вещества./Под общей ред. В.А.Филова. Санкт-Петербург.: 2006. 332 с.
83 Harrison J., Leggett R., Lloyd D., Phipps A., Scott B. Polonium-210 as a poison // J. of Radiological Protection. 2007. V. 27. P. 17-40.
84 Некрасов Б.В.// Основы общей химии. Т.I. М.: Химия. 1969. 519 с.
85 Борисов Н. Б., Ильин Л.А., Маргулис У.Я., Пархоменко Г.М., Хрущ В.Т.// Радиационная безопасность при работе с полонием-210/ Под ред. академика АН СССР И.В.Петрянова и Л.А.Ильина, М.: Атомиздат. 1980. 264 с.
86 Балабуха В.С., Фрадкин Е.Г. Накопление радиоактивных элементов в организме и их выведение. М.: Медгиз. 1958. 183 с.
87 Ершова З. В., Волгин А. Г.// Полоний и его применение. М.:1974. 232 с.

88 Эрлексова Е.В. // Распределение некоторых радиоактивных элементов в организме животных (полония-210, радиотория-228, плутония-239 и стронция-90). Атлас. М.: Медгиз. 1960. 151 с.

89 Foreman H., Moss W., Bustler B. C. Clinical experience with radioactive materials // Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med. 1958. 79. P. 1071-1079.

90 Naimark D. H. Acute exposure to polonium (medical study of three human cases) // Mound Laboratory Report. 1948. MLM-67.

91 Naimark D. H. Effective half-life of polonium in the human // Mound Laboratory Report. 1949. MLM-272.

92 Scott L. M., West C. M. Excretion of ^{210}Po oxide following accidental inhalation // Health Phys. 1975. 28. P. 563-565.

93 Sheehan W. E. Effective half-life of polonium //Proc. 10-th Annual Bioassay and Analytical Chemistry Meeting Conf. 727. 1964. P. 32-38.

94 Silverman L. B. Excretion activity analyses as a monitor for postum exposures Final Report. 1944. № 10. Report MLM-M-1443.

95 Spoerl E.S. A derived biological half-life of polonium in humans Mound Laboratory MLM-626 // Report for Biological Research. 1951. P. 72-76.

96 Testa C. Indirect methods used at CNEN for the evaluation of internal contamination Assessment of Radioactive Contamination in Man (Vienna: IAEA). 1972. P. 405-421. IAEA-SM-150/18.

97 Wraight J. C., Strong R. A. Case study on the retention and excretion of internally deposited polonium //Radiation Protection-Theory and Practice (Proc. 4-th Int. Symp. Malvern (June 1989)). P. 227-230.

98 Hill C. R. ^{2I0}Polonium in man // Nature. 1965. 208. P. 423-428.

99 Laginskaya L.A., Parfenov Y.D., Popov D. K., Federova A.V. ^{210}Pb and ^{210}Po content of air, water, foodstuffs and the human body // Arch. Environ. Health. 1973. 27. P.254-258.

100 Yermolayeva-Makovskaya A.P., Pertsov L.A., Popov D.K. Polonium-210 in the human body and the environment USSR //Reports on Natural Fallout Radioactivity. 1969. P. 163-167. AEC-tr-7030.

101 Guskova A. K., Drutman R. D., Malysheva M. S., Soldatova V. A. Dose assessment and the possibility of clinical recognition of disease associated with the ingestion of ^{2I0}Po into the human body //Med. Radiol. 1964. 8. P. 51-60.

102 Hunt G. J., Allington D. J. Absorption of environmental polonium-210 by the human gut // J. Radiat. Prot. 1993. 13. P. 119-126.

103 Silberstein H.E., Valentine W.N., Minto W.L., Lawrence J S., Fink R.M. Studies of polonium metabolism in human subjects // Biological Studies with Polonium, Radium, and Plutonium /Ed. R.M.Fink (New York: McGraw-Hill). 1950. P. 122-148.

104 Cohen N., Fellman A. L., Hickman D.P, Ralston L. G. Ayres L. S. Primate polonium metabolic models and their use in estimation of systemic radiation doses from bioassay data// Mound Laboratory. 1989.

105 Fellman A., Ralston L., Hickman D., Ayres L., Cohen N. The importance of acid digestion of urine prior to spontaneous deposition of ^{210}Po // Health Phys. 1989. 57. P. 615-621.

106 Fellman A., Ralston L., Hickman D., Ayres L., Cohen N. Polonium metabolism in adult female baboons // Radiat.Res. 1994. 137. P. 238-250.

107 Naylor G.P.L., Bonas H.E., Haines J.W., Ham G.J., Harrison J.D., Sundaram S. Dayan A.D. The gastrointestinal absorption and tissue distribution of alpha-emitting actinide isotopes and polonium-210 //The British Nuclear Energy Society. Conf.: Occupational Radiation Protection (Guernsey) (London: Thomas Telford). 1991. P. 291-296.

108 Parfenov Yu.D., Poluboyarinova Z.I. Dynamics of polonium-210 exchange in dogs after a single subcutaneous administration //Radioactive Isotopes and the Body /Ed. Yu .I. Moskalev (Moscow: Izdatel'stvo Medisina) . 1969. P. 128-135 AEC-tr-7195.

109 Smith F. A., Morrow P. E., Gibb F. R. Distribution and excretion studies in dogs exposed to an aerosol containing polonium-210 // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1961 (a). 22. P.201-208.

110 Smith F. A., Morrow P. E., Gibb F. R., Delia Rosa R. J., Casarett L. J., Scott J. K., Morken D. A. Stannard J. N. Distribution and excretion studies in dogs exposed to an aerosol containing polonium-210 // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1961(b). V. 22. №3. P.201-208.

111 Morrow P. E., Smith F. A., Delia Rosa R. J., Casarett L.J., Stannard J.N. Distribution and excretion of polonium-210. II. The early fate in cats // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 60-66.

112 Morrow P.E., Della Rosa R. J. Distribution and excretion of polonium-210. VII. Fate of polonium colloid after intratracheal administration to rabbits // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 124-132.

113 Parfenov Yu. D., Poluboyarinova Z. I. Polonium-210 metabolism in rabbits after a single intravenous and intratracheal injection.// Int. J. Radiat. Biol. 1973. 23. P. 487-493.

114 Haines J. W., Naylor G.P.L., Pottinger H. Harrison J. D. Gastrointestinal absorption and retention of polonium in adult and newborn rats and guinea pigs // J. Radiat. Biol. 1993. 64. P. 127-132.

115 Berke H. L. Dipasqua A. C. Distribution and excretion of polonium-210. VIII. After inhalation by the rat // Radiat.Res. 5 (Suppl.). 1964. P. 133 - 147.

116 Casarett L. J. Distribution and excretion of polonium-210. IX. Deposition, retention, and fate after inhalation by nose-only exposure // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 148-165.

117 Casarett L. J. Distribution and excretion of polonium-210. V. Autoradiographic study of effects of route of administration on distribution of polonium-210 //Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 93-105.

118 Casarett L. J. Pathology of single intravenous doses of polonium //Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 246-321.

119 Stannard J. N. Distribution and excretion of polonium-210. I. Comparison of oral and intravenous routes in the rat // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 49-59.
120 Stannard J. N. Distribution and excretion of polonium-210. III. Long-term retention and distribution in the rat //Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 67-79.
121 Stannard J. N., Baxter R. C. Distribution and excretion of polonium-210. IV. On a multiple dose regimen // Radiat. Res. 5 (Suppl.). 1964. P.80-92.
122 Stannard J.N., Smith F.A. Distribution and excretion of polonium-210. X. Species compare-son // Radiat. Res. 5 (Suppl.). 1964. P.166-174.
123 Thomas R. G., Stannard J. N.Distribution and excretion of polonium-210. VI. After intratracheal administration in the rat //Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P.106-123.
124 Soremark R., Hunt V.R. Autoradiographic studies of the distribution of polonium-210 in mice after a single intravenous injection //Int. J. Radiat. Biol. 1966. 11. P. 43-50.
125 Thomas R. G. The binding of polonium by red cells and plasma proteins // Radiat. Res. 5 (Suppl.). 1964. P. 29-39.
126 Мороз Б. Б., Парфенов Ю. Д. Действие полония-210 на организм. М.: Атомиздат. 1971. 160 с.
127 Finkel M. P., Norris W. P., Kisieleski W. E., Hirsch G. M. The toxicity of polonium-210 in mice. I. The thirty day LDsa, retention and distribution //Am. J. Roentgenot. Radium Therapy Nucl. Med. 1953. 70. P. 477-485.
128 Leggett R.W., Eckennan K.F. A systemic biokinetic model for polonium // Sci. Total Environ. 2001. 275. P.109-125.
129 Anthony D. S., Davis R. K., Cowden R. N., Jolley W. P. Experimental data useful in establishing maximum single and multiple exposure to polonium //Proc. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy. V. 13 (New York: United Nations). 1956. P. 215-218.
130 Della Rosa R.J., Stannard J.N. Acute toxicity as a function of route of administration // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 205–215.
131 Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излуче- нием: Публикация 30 МКРЗ. Ч. 3: Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат. 1984. 93 с.
132 Kaurenan P., Miettinen J. K. ^{210}Po and ^{210}Pb in environmental samples in Fin-land //Radioecological Concentration Processes /Ed. B.Aberg and F.P.Hungate (Oxford: Pergamon). 1967. P. 257-280.
133 Thomas P.A., Fisenne I., Chorney D., Baweja A.S., Tracy B.L. Human absorption and retention of polonium-210 from Caribou meat // Radiat. Prot. Dosim. 2001. 97. P.241-250.
134 Hunt G.J., Rumney H.S. The human alimentary tract transfer of environmental polonium-210 //Proc. 7-th Int. Symp. Soc. Radiat. Prot. (Cardiff 2005) P. 18-22.
135 Hunt G.J., Rumney H.S. The human gut transfer of polonium-210 //Proc. 11-th Int. Cong. IRPA (Madrid 2004).
136 Ермолаева-Маковская А. П., Литвер Б. Я. Свинец-210 и полоний-210 в биосфере. М.: 1978. 160 с.

137 Ходырева М. А., Ситько Р. И., Пархоменко Г. М. К вопросу проникновения ^{210}Po через неповрежденную кожу животных // Тезисы докладов на конф. «Воздействие излучений на кожу». М.: ИБФ МЗ СССР. 1970. С. 21-22.

138 Gorham A. Absorption of Polonium through mouse skin // Biological Studies with Polonium, Radium and Plutonium / Ed. by R. M. Fink. New York. 1950. P. 112-114.

139 Зотова М.Г. Попадание ^{210}Po в организм через раны // Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов / Под ред. Ю.И.Москалева. М.: 1966. С.83-88.

140 Хэм А., Кормак Д. Гистология. Пер. с англ. М.: Мир, 1983. Т.4. 245 с.

141 Борисов В. П., Ляпин Е.Н., Скоморохова Т.Н., Кузнецов Н.А. Особенности действия дитиолов при ингаляционном поражении полонием-210. //Модификация лучевых поражений. /Под ред. П.Г.Жеребченко и проф. Н.Г.Даренской. М.: 1981. С. 116 – 120.

142 Человек. Медико-биологические данные: Публикация 23 МКРЗ: Пер. с англ. М.: Медицина. 1977. 496 с.

143 Scott J. K., Stannard J. N. Relationship between Bartonella muris infection and acute radiation effects in the rat //J. Infect. Dis. 1954. 95. P. 302-308.

144 Spoerl E.S., Anthony D.S. Biological research related to polonium. Polonium ed H V Moyer (Oak Ridge, TN: US Atomic Energy Commission Technical Information Service Extension). 1956. chapter 5. P. 97-115. TID-5221.

145 Casarett G. W., Metcalf R. G., Boyd G. A. Pathology studies on rats injected with polonium, plutonium and radium // Nail Nucl. Energy Ser. Div. 1950. VI-3. P. 343-388.

146 Rencova J., Svoboda V., Holusa R., Volf V., Jones M. M., Singh P. K. Reduction of subacute lethal radiotoxicity of polonium-210 in rats by chelating agents// Int. J. Radiat. Biol. 1997. 72. P. 247-249.

147 Ilyin L.A. Radiation Medicine // Guidance for Medical Researchers and Health Management vol. 2//Radiation Damage of Humans /Ed. A.Yu.Bushmanov et al (Moscow: AT) ISBN 5-86656-114-X. 2001.

148 ICRP Human respiratory tract model for radiological protection // ICRP Publication 66; Ann. ICRP. 24 (1-3) 1994 (Oxford: Elsevier).

149 Scott B.R., Hahn F.F. Early occurring and continuing effects //Health Effects Models for Nuclear Power Plant Accident Consequence Analysis /Ed J.S Evans, J.W. Moeller and D W Cooper (Washington DC: Nuclear Registry Commission) NUREG/CR-4214 (SAND85-7185). 1985.

150 Москалев Ю. И., Петрович И. К. О биологическом действии ^{210}Po при пероральном поступлении // Радиобиология. 1968. Т. 8. №. 2. С. 279 - 285.

151 Moroz B. B., Parfenov Y.D. Effects of polonium-210 on the organism //Translation Series Report AEC-tr-7300 Biology and Medicine (TID 4500) (Moscow: Atomizdat) US Atomic Energy Commission, Technical Information Center, Nat. Tech. Inf. Service, US Dept. Commerce. Springfield. VA. 1971.

152 Moroz B.B., Parfenov Y.D. Metabolism and biological effects of polonium-210 //At. Energy Rev. 1972. 10. P. 175-232.
153 Москалев Ю. И., Петрович И.К., Стрельцова В.Н. О биологическом действии полония-210 // Радиобиология. 1966. Т. 6. № 2. С. 185 - 193.
154 Маркелов Б.А., Петровнин М.Г. Некоторые свойства и токсичность полония // Полоний. Материалы по токсикологии, клинике и терапии поражения / Под ред. проф. В.А.Саноцкого. М.: Медицина. 1964. С. 17-26.
155 Casarett G. W. Pathology of orally administered polonium //Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 322 - 346.
156 Stannard J.N., Casarett G.W.Concluding comments on biological effects of alpha particle emitters in soft tissues as exemplified by experiments with polonium-210 // Radiat. Res. 1964. 5 (Suppl.). P. 398-434.
157 Биологические эффекты ингалированных радионуклидов: Публикация 31 МКРЗ: Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат. 1984. 132 с.
158 ICRP Human alimentary tract model for radiological protection ICRP Publication 100; Ann. ICRP. 36 (1/2) (Oxford: Elsevier), 2006.
159 Саноцкий В. А., Эрлексова Е. В. Полоний. Материалы по токсикологии клинике и терапии поражений / Под ред. В. А. Саноцкого. М.: Медицина. 1964. 275 с.
160 Полубояринова З. И. Лучевая патология почек //Отдаленные последствия лучевых поражений. М., 1971, С. 125-143.
161 Стрельцова В. Н. Состояние и перспектива изучения отдаленных последствий действия радиации. //Отдаленные последствия лучевых поражений. /Под ред проф. Ю.И. Москалева. М., Атомиздат, 1971, С. 10 - 37.
162 Куропатенко Э.С., Булдаков Л.А., Кошурникова Н.А. Проживание населения в «атомных городах» без риска для здоровья. Екатеринбург: Изд-во СООРКД. 2009. 110 с.
163 Шведов В.Л., Аклеев А.В. Радиобиология стронция-90. Челябинск: 2001. 302 с.
164 Абрамов Ю.В., Галутвина М.М Оценка уровней накопления и доз при облучении организма человека радиоизотопами стронция.// Актуальные вопросы радиационной гигиены. М.: 1983. С.205-206.
165 Дегтева М.О., Кожеуров В.П. Влияние возраста на уровни облучения при поступлении радиостронция в организм человека. М.: 1989. 35 с.
166 Кармаева А.Н., Книжников В.А., Марей А.Н., Моисеенко Э.И.Влияние кальция питьевой воды на накопление 90Sr в костной ткани взрослого населения// Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов./ Под ред. Ю.И. Москалева. М.: 1966. С. 167-172.
167 Москалев Ю.И.//Радиобиология. 1961. №1. С.65.
168 Закутинский Д.И., Бурыкина Л.Н.//Отдаленные последствия поражений, вызванных воздействием ионизирующей радиации. М.: 1959. С. 31-42.

169 Запольская Н.А., Федорова А.ВИзучение и сравнительная оценка хронического действия 90Sr и 144Ce //Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: 1966. С. 314-322.

170 Панченко И.Я., Гребенюк Н.Г. Морфологические и цитологические изменения клеток периферической крови и костного мозга у мышей, хронически затравленных 90Sr// Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: 1966. С. 322-331.

171 Бурыкина Л.Н. Отдаленные последствия поражения собак стронцием-90 //Отдаленные последствия лучевых поражений /Под ред. Ю.И.Москалева. М.: 1971. С. 232-250.

172 Тужилкова Т.Н., Шведов В.Л., Андреева Л.П. и др.//Патологическая анатомия лучевых поражений при хроническом поступлении 90Sr . Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. /Под ред.

Ю.И. Москалева, В.С.Калистратовой. М.: 1972. С. 166-176.

173 Шведов В.Л., Зайцев Ю.А.//Радиобиология. 1984. Т.24. № 4. С. 489-494.

174 Стрельцова В.Н, Москалев Ю.И. //Бластомогенное действие ионизирующей радиации. М.: Медицина. 1964. 383 с.

175 Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г.//Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека.М.:ФМБА России. 2010. 214 с.

176 Howard E.B., Clark W. //Myeloproliferative Disorders of Animals and Man / Eds W.I. Clark. et al. US AEC. Symp. Seues 19. 1970. P. 379-401.

177 Finkel M.P. et al.// Recent Results in Cancer Research. Berlin; Heidelberg. 1976.

V. 54. P. 92-10.

178 Булдаков Л.А., Калистратова В.С. //Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты. М.: Информ-Атом. 2005. 246 с.

179 Mays Ch.W. // Biological a. Environmental Effets of Low Level Radiation. Vienna. 1976. V. 11. P. 373-380.

180 Аклеев А.В., Косенко М.М.//Иммунология. 1991. №3. С. 4-7.

181 Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М.: 2000. 531 с.

182 Голощапов П.В.// Современные вопросы радиационной медицины и радиобиологии. Тез. Всесоюз. науч. конф. Москва, 24-25 ноября 1975. М.: 1975. С.154-156.

183 Калистратова В.С. Влияние модифицирующих факторов на лучевой канцерогенез // Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм / Под ред. В.С. Калистратовой. МЗ СССР, Институт биофизики. М.: 1989. С. 219-228.

184 Bruce R.S. //Diagnosis and Treatment of Radioactivity Poisoning. Vienna .IAEA. 1963. P.207

185 Булдаков Л.А.., Москалев Ю.И. Рутений. // Вредные вещества в окружающей среде. Справочно-энциклопедическое издание. Радиоактивные вещества./ Под ред. В.А.Филова. Санкт-Петербург.: 2006. 298-303 с.

186 Ильин Л.А., Норец Т.А., Швыдко Н.С., Иванов Е.В. Радиоактивные вещества и кожа (метаболизм и дезактивация), М.: Атомиздат, 1972. 304 с.

187 Хевеши Г.// Радиоактивные индикаторы. М.: Изд-во иностранная литература. 1950.

188 Разумовский Н. О. О скорости естественного выведения из организма инкорпорированного радиоактивного рутения// Радиобиология. 1977. 17. № 3. С. 419-422.

189 Metabolic data for ruthenium//Ann. ICRP. 1980. 4. N° 3-4. P.35-36.

190 Запольская Н. А, Федорова А. В, Борисова В.В. и др. Метаболизм некоторых радионуклидов и их связь с биохимическими и структурными элементами органов. // Труды по радиационной гигиене. Л.: Медгиз. 1967. С. 71-82.

191 Твердислов В. А., Шполь С. Э. Связывание ионов щелочных и щелочно-земельных металлов антомиозином // Молекулярная биофизика.М.: Наука. 1965. С. 104-109.

192 Эпштейн Я. А. Клеточные полиэлектролиты и избирательные накопления калия в тканях // Успехи современной биологии. 1963. Т. 56. № 6. С. 323-340.

193 Федорова А.В., Борисова В.В., Воеводина Т.М. О некоторых путях экстраполяции экспериментальных данных по обмену радионуклидов с различными физико-химическими свойствами с животных на человека //От радиобиологического эксперимента к человеку /Под ред. Ю.И.Москалева. М. 1976 С.48-60.

194 Пучкова С. М. Роль тканевых белков в фиксации радиоактивных изотопов // Радиобиология. 1969. Т. 9. № 11. С. 108-110.

195 Catsch A., Seidl D. Rore earth and ruthenium metabolism and removal from the mammalian body//Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoing. Vienna, IAEA. 1963. P.191-205.

196 Cohn E. I., Hyghess W. L., Weare I. W. Preparation and properties of serum and plasma proteins//J. Amer. Chem. Soc.1947. V. 69. N 7. P. 1753.

197 Тарвер Х. Круговорот белков // Белки. Т. I. ч. 1. ./ Под ред. Г. Нейтрата и К. Бэйли. М.: Изд-во иностр. лит. 1959. С.569-661.

198 Голутвина М.М., Абрамов Ю.В. Контроль за поступлением радиоактивных веществ в организм человека и их содержанием /Под ред. Л. А. Булдакова. М.: Энергоатомиздат. 1989. 176 с.

199 Уран и бериллий. Проблемы выведения из организма./Под ред.В.С.Балабуха. М.: Атомиздат.1976. 216 с.

200 Галибин Г.П., Новиков Ю.В. Токсикология промышленных соединений урана. М.: Атомиздат. 1976. 184 с.

201 Рубановская А.А. Действие окиси-закиси урана (U3O8) в эксперименте. // Материалы по токсикологии радиоактивных веществ. М.: Медицина. 1964. С. 77-78.

202 Гуськова В.Н. Уран. Радиационно-гигиеническая характеристика. М.: Атомиздат. 1972. 216 с.

203 Галибин Г.П., Парфёнов Ю.Д. Метаболизм нерастворимых соединений урана после ингаляционного поступления // Материалы 3-го международного симпозиума. Лондон, сентябрь 16-23, 1970. Сессия 13. С. X.1.1 - X.1.8.

204 Галибин Г.П. Распределение урана в организме крыс при ингаляционном введении диураната аммония//Гигиена и санитария. 1968. №12. С.40-43.

205 Галибин Г.П., Власов П.А., Федосеева Л.А. и др. Отдалённые последствия поражения крыс диуранатом аммония//Отдалённые последствия лучевых поражений / Под ред. Ю.И. Москалёва. М.: Атомиздат. 1971. С. 197-206.

206 Трусова Н.Е. Действие азотнокислого уранила в организме собак в хроническом эксперименте. // Сборник рефератов по радиац. медицине. Т. 5. М.: Медгиз. 1962. С. 92.

207 Тихая М.Г., Новикова А.П., Парфёнов Ю.Д. Распределение урана в организме собак в отдалённые сроки после ингаляции окиси-закиси урана // Мед. радиология. 1965. Т. 10. № 10. С. 50-54.

208 Любчанский Э.Р., Романов С.А. Экспериментальная токсикология альфа-излучателей и радиационная безопасность человека. Итоги и перспективы. // Вопросы радиационной безопасности. ЮУрИБФ – 50 лет. 2003. С. 10-20.

209 Окладникова Н.Д. Клинические аспекты действия урана на организм человека // Вопросы радиационной безопасности. ЮУрИБФ 50 лет. 2003. С. 26-32.

210 Гастева Г.Н., Бадьин В.И., Молоканов А.А., Мордашева В.В. Клиническая токсикология химических соединений урана при хронической экспозиции. // Радиационная медицина. Т. 2. Радиационные поражения человека. М.: ИздАТ. 2001. С. 369-389.

211 Гнеушева Г.И., Малашенко А.В. Профессиональная легочная патология у горнорабочих урановых шахт. М.: 2007. 149 с.

212 Fletcher F. Hahn, Laurie E. Roszell, Eric G. Daxon, Raymond A. Guilmette and Mary Ann Parkhurst.Radiological risk assessment of capstone depleted uranium aerosols //Health Phys. 2009. 96. 3. P. 352-362.

213 Rowland R.E., Durbin P.W. The Health Effects of Polonium and Radium.// Lake City. Utah, 1976. P. 329-342.

214 Закутинский Д.И. и др. Справочник по токсикологии радиоактивных элементов. М.: Медгиз. 1962. 115 с.

215 Руководство по радиационной гематологии / Под ред. Ермоненко С.Т. М.: 1974. 328 с.

216 Сафронов Е.И. Лучевая болезнь от внутреннего облучения. Л.: Издательство "Медицина".1972. 136 с.

217 Козлова А.В. Основы радиевой терапии. М.: 1956. 28.с.

218 Evans R.D. et al.// Delayed Effects of Bone-Seeking Radionuclides / Eds. C.W. Mays et al. Salt Lake City. Utah: University of Utah Press. 1969. P.157-194.

219 Spiess H. et al. // Health Phys. 1978. V. 35. P. 61-81.
220 Химическая энциклопедия /Под ред. Зефирова Н.С. М.: 1995. Т. 4, С.174, 639 .
221 Darby S., Hill D., Doll R. (2001). “Radon: A likely carcinogen at all exposures.” Annals of Oncology12(10):27.DOI:10./023/A:10/25/8223463. (http://dx.doi.org/10./023/A:10/25/8223463).
222 Antonopoulos-Domis M., Xanthos S., Clouvas A., Alifrangis D. Experimental and theoretical study of Radon distribution in soil//J. Health Physics.. 2009. №4 P. 322-331.
223 Гусаров И.И.Радонотерапия.М.:Медицина 2000. 199с.
224 Уткин В.И., Юрков А.К. Динамика выделения радона из массива горных пород как краткосрочный предвестник землетрясения // Докл. РАН. 1998. Т.358. №5. С. 675-680.
225 Пределы ингаляционного поступления дочерних продуктов радона для профессиональных работников. Публ. 32 МКРЗ. М.: Энергоатомиздат. 1984. 37 с.
226 Amabile Jean-Christopher, Klervi Leuraud, Blandine Vacquier, Sylvaine Caër-Lorho, Alain Acker, Dominique Laurier. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis// Health Physics. 2009. №6 P.613-621.
227 Schnelzer Maria,. Hammer Gaël P, Kreuzer Michaela, Tschense Annemarie, Grosche Bernd. Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study// Health Physics. 2010. №1. P. 20-28.
228 Ионизирующие излучения: источники и биологические эффекты. НКДАР при ООН. Доклад за 1982 г. Генеральной Ассамблее. Нью-Йорк.:1982. Т.2. 780 с.
229 Василенко И. Я. Отдаленные последствия поражения продуктами ядерного деления//Воен.-мед. журн. 1980. № 9. С. 42 - 46.
230 Василенко И. Я. Поражение продуктами ядерного деления: метаболизм, клиника, патогенез//Врач. дело. 1987. .№ 8. С. 4 - 11.
231 Поликарпов Г.Г. Радиоэкология морских организмов. Накопление и биологическое действие радиоактивных веществ. М.: Атомиздат 1964. 295 с.
232 Гарнер Р., Рассел Р. Изотопы йода //Радиоактивность и пища человека .М.: Атомиздат 1971. С. 220-232.
233 Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. М.: Атомиздат. 1972. 272 с.
234 Тихомиров Ф.А. Радиоэкология йода . М.: Атомиздат. 1983. 88 с.
235 Королев Г.К. Обмен 131I в организме в зависимости от пути поступления и токсическое действие при попадании в органы дыхания //Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. М.: Медицина. 1970. С. 36-45
236 Василенко И.Я. Токсикологическая характеристика радиоактивных изотопов йода // Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода / Под ред. Ю.И. Москалева, В.С.Калистратовой. М.: ИБФ МЗ СССР. 1989. С. 29-41.

237 Классовский Ю.А., Василенко И.Я., Терехов Н.Ф. Методы и результаты оценки эквивалентной дозы облучения щитовидной железы экспериментальных животных и человека различными радиоактивными изотопами йода и их смесями //Радиобиологический эксперимент и человек / Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат. 1970. С. 155-166.

238 Василенко И.Я. // Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии, эммунологии. Прага: 1977. Т. 21. №4. С. 342-350;

239 Василенко И.Я. // Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии, эммунологии. Прага: 1980. Т. 24. № 2. С. 131-138.

240 Василенко И.Я. Радиационная опасность радиоизотопов йода //Атомная энергия. 1987. Т. 63. №. 4. С. 244-248.

241 Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М.: Информ-Атом. 2003. 165 с.

242 Головко О.В., Ижевский П.В. Изучение репродуктивного поведения в популяциях России и Беларуси, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС //Радиац. биол. Радиоэкол. 1996. Т. 36. № 1. С. 3-8.

243 Гузеев Г.Г. Предварительные результаты генетического мониторинга врожденных пороков развития у новорожденных в зоне загрязнения в результате аварии на Чернобыльской АЭС //Матер. конф. «Ликвидация последствий загрязнения радионуклидами территорий Калужской области в результате аварии на Чернобыльской АЭС». Калуга.: 1992. С. 42-49

244 Либерман А.Н., Рандаренко Г.И., Печкуров А.В. Влияние малых доз ионизирующего излучения на течение и исход беременности // Радиационная гигиена. Л.: Медицина. 1990. С. 100-107.

245 Laginskaja A.M., Izhewskij P.V., Golovko O.V..The estimate reproductive health status of population exposed in low doses in result of Chernobyl disaster.Proccedings of the IRPA 9 International Congress on Radiation Protection.-Vol.2.-1996.-P.62 .

246 Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максутов Ф.А., Туманов К.А., Чекин С.Ю., Кащеев В.В., Корело А.М., Власов О.К., Щукина Н.В.Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы//Медицинская радиология и радиационная безопасность.2011. №2. С.17-29.

247 Шафранский И.Л., Туков А.Р., Клева Н.А. Заболеваемость раком щитовидной железы и оценка рисков его развития у работников предприятий атомной промышленности России, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность.2011. №2. С.30-37.

248 Калистратова В.С. К оценке биологического действия различных доз йода-131 в организме животных //Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации /Под ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой. М.: Медицина. 1972. С. 82-84.

249 Заикина Т.И. //Радиобиология. 1989. Т. 29. № 1. С. 89-94.
250 Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. и др. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М.: 1996. 208 с.
251 Источники и эффекты ионизирующего излучения.Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 года Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями.Том II: Эффекты(Часть 4). / Пер. с англ., Под ред. Акад. РАМН Л.А.Ильина и проф. С.П.Ярмоненко. М.: РАДЕКОН, 2002. 320 с.
252 Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под.ред. Л.Н. Астаховой. Минск. 1996. 172 с.
253 Герасимов Г.А., Фигге Дж. Чернобыль: 20 лет спустя. М.: 2006. 40 с.
254 Герасимов Г., Александрова Г., Арбузова М. Распространенность йоддифицитных заболеваний в регионах России, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС // Анатомо-информац. бюл. Беларусь. Минск.: 1998. №1. 40 с.
255 Злокачественные новообразования у детей на территориях с радиационным загрязнением. М.: Онкологический ин-т им. П.А. Герцена. 1997. 40 с.
256 Ильин Л.А., Архангельская Г.В. Возможные последствия воздействия радиоактивного йода на человека // Мед. радиология. 1973. №8. С. 66-80.
257 Павленко-Михайлов Ю.Н. Опухолевые изменения эндокринных органов у потомков облученных крыс//Всесоюзн. конф. по действию малых доз ионизирующей радиации.- Киев: Наукова думка. 1984. С.77-78.
258 Рудницкая Э.И. Бластомогенная эффективность малых доз кюрия-244 //Биологические эффекты малых доз радиации. М.: 1984. С. 78-83.
259 Василенко И.Я., Классовский Ю.А. Опухолевое действие радиоактивных изотопов йода // Вестник АМН СССР. 1967. №12. С. 30-33.
260 Василенко И.Я., Классовский Ю.А. Отдаленные последствия облучения щитовидной железы радиоактивными изотопами йода //Радиационная эндокринология. Обнинск.: 1967. С. 17-18.
261 Классовский Ю.А. Вопросы этиологии и патогенеза опухолей щитовидной железы при внутреннем облучении радиоактивными изотопами йода //Распределение , кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода /Под ред. Л.А.Ильина и Ю.И.Москалева. М.: 1970. С. 134-140.
262 Классовский Ю.А. Зависимость эффекта облучения от распределения дозы в гистологических структурах щитовидной железы // Радиационная эндокринология. Обнинск.: 1967. С. 40-42.
263 Классовский Ю.А. О влиянии фактора микрораспределения дозы на эффект облучения щитовидной железы // Вестник АМН СССР. 1967. №12. С. 25-30.
264 Беляев И.К., Ильина Т.А., Жорова Е.С., Иванников А.Т. и др. Радиогенный бластомогенез щитовидной железы. Перспективы профилактики стабильным йодом//

Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов / Под ред. Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой. М.: Минздрав РФ, 1991. С. 130-141.

265 Калистратова В. С., Филатов В. В., Шаврина Е. А. Влияние факторов нерадиационной природы на кинетику обмена радиоактивного йода в щитовидной железе: Препринт ЦНИИатоминформ-ОН-1. М.: ЦНИИатоминформ, 1985. 25 с.

266 Шаврина Е. А. Влияние факторов нерадиационной природы на кинетику обмена радиационного йода: Автореф. дис. на соиск. степени канд. мед. наук. М.: Институт биофизики. 1986.

267 Калистратова В. С., Тищенко Г. С. Роль гормонального фона в проявлении отдаленных эффектов, вызванных радиоактивным йодом //Биологические эффекты малых доз радиации / Под ред. Ю. И. Москалева. М.: Институт биофизики. 1983. С.65-70.

268 Беляев И.К., Жорова Е.С., Заликин Г.А., Зарайский А.В. и др. Проблемы модификации бета-каротином радиационного канцерогенеза в эксперименте//Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов /Под ред. Л.А.Булдакова, В.С. Калистратовой.М.: Минздрав РФ. 1991. С. 142-151.

269 Виленчик М.М. и др. Радиозащитное действие природных каротинсодержащих препаратов: исследование каротина на белых крысах // Радиобиология. 1988. Т. XXVIII. № 4. С. 542-544.

270 Журавлев В.Ф. Влияние витамина А, ретиноидов и b-каротина на канцерогенез // Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм / Под ред. Калистратовой В.С. М.: 1989. С. 228-237.

271 Шашкина М.Я., Щашкин И.Н., Сергеев А.В. Каротиноиды как основа создания лечебно-профилактических средств // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т.8. №1. С. 91-98.

272 Lemberg V., Kirillova Ye., Rogacheva S. et al. Prophylactic radioprotective effect of beta carotene //Problems of Setting up Standards for Ionizing Radiations with Modifying Factors Present / Eds. Buldakov L., Kalistratova V. Institute of Biophysics, Russian Ministry of Health. Moscow:1991. P. 127-130.

273 Калистратова В. С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Профилактика отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами, при помощи витаминов, их синтетических производных и провитаминов //Тез.докл.Второго Международ. Симпозиума «Питание и здоровье:биологически активные добавки к пище». – М., 1996.- С. 57-59.

274 Калистратова В.С., Калистратов Г.В., Иванов А.А., Нисимов П.Г. Состояние проблемы профилактики отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными

радионуклидами. // Материалы 3 Съезда по радиационным исследованиям. Москва. 14-17 октября 1997. С. 442-443.

275 The Metabolism of Plutonium and Related Elements / Annals of the ICRP, 1986, ICRP, Publ. 48, 237 p.

276 The Metabolism of Compounds of Plutonium and other Actinides, (ICRP, Publ19), Pergamon Press, Oxford, 1972.

277 Carbaugh E.H. Lynch T.P., Cannon C.N.Lewis L.L. Case study:three acute 241Am inhalation exposures with DTPA therapy// Health Phys.2010, v.99. N 4. pp.539-546

278 Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. /Под ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой. М., 1972, 355 с.

279 Buldakov L.A., Kalistratova V.S., Lubchanskiy E.R., Koshurnikova N.A. /Workshop on the Health Physics of Plutonium. Washington, DC, February 6-7, 1996, p.102./ Presented by the International Relations Committee of the Health Physics Society and The Interagency Nuclear Safety Review Panel

280 Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. М., 1969, 367 с.

281 Калистратова В.С., Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Заикина Т.И. и др. Биокинетика радионуклидов как функция возраста экспериментальных животных.// Радиационная биология. Радиоэкология. 1996, т. 36, вып. 3, С. 421-426.

282 Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм. Коллективная монография: под ред. В.С. Калистратовой. М.: ИБФ МЗ СССР, 1989. 249с .

283 Москалев Ю.И., Булдаков Л.А., Журавлева А.К., Заликин Г.А. и др. Токсикология и радиобиология нептуния-237. М.: Атомиздат 1979. 94 с.

284 Москалев Ю.И., Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Калмыкова З.И., Заликин Г.А. и др. Проблемы радиобиологии америция-241. М., Атомиздат 1977, 167 с.

285 Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г.и др. К нормированию содержания 238Pu в организме человека на основе экспериментальных данных, полученных на животных. М.: ЦНИИатоминформ-ОН-2-88, 1988, 64 с..

286 Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г.и др. Проблемы радиобиологии 238Pu. М.: Энергоатомиздат 1990, 168 с.

287 Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., Степанов С.В. Проблемы радиобиологии калифорния-252. М.: Энергоатомиздат 1985, 144 с.

288 Плутоний-239. /Под ред. А.В. Лебединского, Ю.И. Москалева. М.: Медгиз 1962. 168с

289 Cooper T.R. Radiobiolog. Protect. Bull. National. Radiological Protection Board, Chilton, U.R. , 1984, 56, P.12-15.

290 Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. М.: Энергоатомиздат, 1990, 232 с.

291 Теоретические основы радиационной медицины / Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ, 2004 т.1. 992 с.

292 Carbaugh E.H., Timothy P.L., Antonio C.L., Medena-Del Velle F. Twenty-four years of follow-up for a Hanford plutonium wound case. Health Phys.2010, V.99 N 4. P.483-489.

293 Britcher A.R., Dalton A.P., Riddel A.E. et al. What do your plutonium in urene results tell you? A tour through 40 years of change at sellafild. Radiation Protection Dosimetry v. 53, № 1-4, 1994, P. 259-261.

294 Malatova I., Vrba T., Beckova V., Pospisilova H.Twelve years of follow-up of cases with old 241Am internal contamination. //Health Phys.2010, V.99 N 4. P.495-502.

295 Отдаленные последствия лучевых поражений. /Под ред.Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат 1971, 523 с.

296 Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Романова И.Б, Тищенко Г.С., Бортник Л.А. О радиоактивных веществах и особенностях их биологического действия. Вводный курс лекций для медицинских работников. М. Федеральное управление медико-биологических проблем при МЗ РФ ГНЦ Институт биофизики: 2003, 103 с.

297 Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. /Под ред. Ю.И. Москалева. М.: 1966, 375 с.

298 Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. /Под ред. А.В. Лебединского, Ю.И. Москалева. М.: Медгиз 1961.343 с.

299 Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. /Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Медицина 1964. 375 с

300 Журавлев В.Ф. Окись трития. М.: Атомиздат, 1968. 364 с.

301 Плутоний. Радиационная безопасность М.: ИздАТ, 2005. 416.с.

302 Биологические эффекты малых доз радиации. /Под ред. Ю.И. Москалева, М.: ИБФ МЗ СССР, 1983, 190 с.

303 Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов./ Под ред. А.В. Лебединского, Ю.И. Москалева. М.: Гос изд-во лит-ры в области атомной науки и техники, 1961. 190с.

304 Калистратова В.С. К вопросу оценки воздействия инкорпорированных радионуклидов и внешнего лучевого воздействия по нестохастическим эффектам. М.: ЦНИИатоминформ-84-10, Государственный комитет по использованию атомной энергии, 1984, 16 с..

305 Кошурникова Н.А. Риск возникновения рака легкого у персонала плутониевого производства ПО «Маяк» //. Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов/ Мат. 1-го Международного симпозиума: г. Челябинск, 9-13 января 1995. М.: 1996. Т.2. С. 34-42.

306 Проблемы радиационной геронтологии. Особенности возрастных изменений облучаемого организма./Под ред. С.Н. Александрова. М.: Атомиздат 1978. 208с..

307 Москалев Ю.И., Журавлев В.Ф. Уровни риска при различных условиях лучевого воздействия. М.: 1983, 112 с.

308 От радиобиологического эксперимента к человеку./Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат 1976, 280 с.

309 Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов. /Под ред. Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой. М.: ИБФ МЗ СССР, 1991, 330 с.

310 Ильин Л.А., Булдаков Л.А., Савкин М.Н. и др. Методология оценки здоровья населения, проживающего в районе размещения радиационно опасных объектов. // Инф. бюлл. ЦНИИатоминформ, 2004 г. № 6. С. 55-57

311 Любчанский Э.Р. О биологическом периоде полувыведения остеотропных радионуклидов из скелета экспериментальных животных и человека// От радиобиологического эксперимента к человеку/Под ред. Ю.И.Москалёва. М.1976. С. 70-78.

312 Радиобиологический эксперимент и человек. /Под ред. Ю.И. Москалева. М., 1986, 253 с.

313 Экспериментальная токсикология трансурановых элементов. Отчёт о НИР /Булдаков Л.А., Колмыкова З.И., Любчанский Э.Р. и др. – М. ФИБ-1, 1971. Инв. № 661 – 223 с.

314 Кеирим-Маркус И.Б. Особенности лучевого концерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы//Рад. Биол. Радиоэкология, 1998, 38, №5, С.673-683.

315 Кеирим-Маркус И.Б., Юганова Т.И. К подготовке новых рекомендаций МКРЗ. Ч.1. Стохастические эффекты.//Мед.радиол. и радиац. Безопасность, 2004, 49, №6. С.5-11.

316 Радиационная медицина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. Под ред. Академика РАМН Л.А.Ильина. ГНЦ Институт биофизики / М.: ИздАТ, 2004. 992 с.

317 Радиоактивные изотопы и организм. /Под ред. Ю.И. Москалева. М., 1969. 391 с.

318 Радиационная медицина. Т.2. Радиационные поражения человека. Под общей ред. Академика РАМН Л.А.Ильина. ГНЦ Институт биофизики./ М.: ИздАТ, 2001. 432 с.

319 Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучение ОСП-72/87/ Минздрав СССР. М., Энергоатомиздат, 1988. 160 с.

320 BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council.

321 National Council on Radiation Protection and Measurements. Evaluation of the Linear-Nonthreshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation (NCRP. Bethesda). 2001. NCRP Report 136.

322 International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99.Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentine, Elsevier, 2006. 147 p.

323 ICRP Publication 101. Assessing dose of the representative person for the purpose of radiation protection of radiological protection: broadening the process// Annals of the ICRP / Ed. by J. Valentine, Elsevier, 2006.
324 ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection// Annals of the ICRP / Ed. by Valentine. Elsevier, 2007. 329 p.
325 Василенко И. Я. Токсикология продуктов ядерного деления. М.: Медицина. 1999. 200 с.
326 Василенко И. Я. Биологическое значение радионуклидов продуктов ядерного деления //Воен.-мед. журн. 1978. № 4. С. 46 - 49.
327 Радиационная защита. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите (вторая публикация).Отчет комитета II о допустимых дозах внутреннего облучения (1959 г.)(перевод с английского).М.: Государственное издательство литературы в области атомной науки и техники. 1961. 259с.
328 Василенко И. Я., Василенко О.И. Биологическое действие продуктов ядерного деления. М.: Издательство БИНОМ. 2011.384 с.
329 Василенко И. Я. Биологическое действие продуктов ядерного деления. Метаболизм. Острые поражения//Радиобиол. 1992. Т.32. № 1. С. 69 - 78.
330 Василенко И. Я. Биологическое действие продуктов ядерного деления. Отдаленные последствия//Радиобиол. 1993. Т. 33. Вып. 3. С. 442 - 452.
331 Василенко И.Я., Василенко О.И. Медицинские проблемы техногенного загрязнения окружающей среды// Гигиена и санитария. 2006. №1. С. 22-24.
332 Василенко И.Я., Василенко О.И. Хронические радиационные поражения.//Бюл. по атом. энергии. 2006. №1. С.45-48.
333 Василенко О. И. Радиационная экология. М.: Медицина. 2004. 216 с.
334 Гуськова А. К., Баранов А. Е., Барабанова А. В. и др. Острые эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС//Мед. радиол. 1987. №2. С. 3-18.
335 Булдаков Л. А., Дёмин С. Н., Косенко М. И. и др. Медицинские последствия радиационной аварии на Урале 1957 // Медицинская радиология. 1990. № 12. С. 11–15.
336 Окладникова Н. Д. Хроническая лучевая болезнь, вызванная внешним или преимущественно внешним γ-облучением// Радиационная медицина. М.: ИздАт. 2001. С. 253–274.
337 Василенко И. Я. Сочетанные радиационные поражения. //Медицина экстремальных ситуаций. 1999. № 3. С. 36 - 48.
338 Алексахин Р. М., Васильев А. В., Дикарев В. Т. и др. //Сельскохозяйственная радиоэкология.М.: Экология. 1992. 400 с.
339 Conrad R. A. Review of medical findings in Marshalles population 26 years after accidental exposure by radioactive fallout//BNL 51261 Brookhaven National Laboratory. Upton New York: January. 1980.

340 Медицинские последствия Чернобыльской аварии: Научный отчет ВОЗ. Женева: 1996. 559 с.

341 Попов В. И., Кочетков О. А., Молоканов А. А. и др. Формирование облучения для персонала Чернобыльской АЭС и командированных в 1986–1987 гг. //Медицинская радиология. 1991. № 2. С. 13 - 41.

342 Larsen P. R., Conrad R. A., Knudsen K. et al. Thyroid hypofunction after exposure to fallout from hydrogen bomb// SAMA. 1982. Vol. 247. P. 1571 - 1574.

343 Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО "Маяк"/ Под ред. Аклеева А. В., Киселева М. Ф. М.: ФУ "Медбиоэкстрим". 2001. 297 с.

344 Сидоренко Г. И., Румянцев Г. И., Новиков С. М. Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения//Гигиена и санитария. 1998. № 4. С. 3 - 8.

345 Книжников В. А., Грозовская В. А., Литвинов Н. Н. Возникновение злокачественных опухолей лёгких у мышей в результате ингаляции сланцевой золы, 3,4- бензпирена и полония-210 //Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза /Под ред. Л. А. Ильина, В. А. Книжникова. М.:1979. С. 74–84.

346 Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. ВОЗ. Женева: 1981. Вып. 5. 118 с.

347 ДДТ и его производные. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. ВОЗ. Женева: 1982. 216 с.

348 Матиева Н. И., Пульков В. Н., Рамзаев П. В. и др. Модифицирующее действие алкоголя и курения на показатели здоровья при лучевом поражении // Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях модифицирующих факторов. М.: 1991 С. 112–117.

349 Обзор NEA по воздействию малых доз излучения на организм человека. // Новейшее воззрение на малые дозы облучения. Аналитический обзор. Министерство РФ по атомной энергии ЦНИИ управления, экономики и информации Минатома России. М.: 2002, С. 25-27

350 Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 года Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями. Том II: Эффекты(Часть 3). / Пер. с англ., Под ред. Акад. РАМН Л.А.Ильина и проф. С.П.Ярмоненко. М.: РАДЕКОН, 2002. 352 с.

351 Feinendegen L. E., Brooks A. L. and Morgan W. F. Biological consequences and health risks of lov-level exposury to ionizing radiation: commentary on the workshop// Health Phys. March 2011 V.100. № 3. P.247-257.

352 Севанькаев А.В.Структурные изменения ядер лимфоцитов человека при действии ионизирующих излучений в деапазоне доз, вызывающих адаптивный ответ // Радиобиология, 1991. Т. 31. №4. С. 600-605

353 Rozhdestvensky L.M. Alternatives of non-threshold and threshold concepts of cancerogenic and mutagenic effects of low LET radiation: the postulates and arguments. Int. J. Low Radiation, 2006, vol. 2, No.3/4 P. 152-169

354 Рождественский Л.М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях // Рад. биол, радиоэкология 2008. Т.48, № 4, С. 389-408

355 Шафринский И.Л., Рождественский Л.М., Туков А.Р. Ответ на письмо в редакцию В. Обеснюка «Альтернативная трактовка результатов анализа радиационного риска онкологической заболеваемости среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС» // Медицинская радиобиология, радиационная безопасность, 2010. Т.55. №2. С. 64.

356 Шафринский И.Л., Ильин Л.А., Туков А.Р., Рождественский Л.М. Сравнительный анализ риска заболеваемости радиационно-индуцированными злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности – ликвидаторов аварии на ЧАЭС. / Медицинская радиобиология, радиационная безопасность, 2009. Т. 5 4. №2. С. 32-37

357 Котеров А.Н. с соав. Биологические основы стохастических эффектов // Техногенное облучение и безопасность человека/ Под. ред. И.Л. Ильина. М.: ИздАТ, 2006. С. 75-100

358 Котеров А.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. // Радиационная медицина./Под. ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. С. 871-925

359 Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2011. 283 с.

360 Little M.P., Muirhead C.R. // Int. J. Radiat. Biol. 1998, 54, P. 471-480

361 Lloyd R.D. Taylor G.N. Angus W. et al. Bone cancer occurrence among beagles given 239Pu as young adults//Health Phys. 64:45-51(1993).

362 Mays, C.W. and R.D. Lloyd. Bone sarcoma incidence vs alpha particle dose. //Radiobiology of Plutonium (B J. Stover and W.S.S Jee, eds.). The J.W. Press, University of Utah, 1972. P. 409-430.

363 Finkel, M.P., B.O. Biskis and P.B. Jinkins. Toxicity of 226Ra in mice in: Radiation Induced Cancer (A. Ericson, ed.). IAEA, Vienna, 1971.

364 Raabe, O.G. Three-dimensional models of risk from internally deposited radionuclides. Internal radiation dosimetry. Health Physics Society, 1994 Summer School (1994).

365 Raabe, O.G., M.R. Culbertson, R.G. White et al. Lifetime radiation effects in beagles injected with 226Ra as young adults, P. 313-318 // Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium (G. van Kaick, A. Karaoglou and A.M. Kellerer, eds.). World Scientific, London, 1995.

366 Rowland, R.E. Dose-response relationships for female radium dial workers: a new look. p. 135-143 // Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and

Thorium (G. van Kaick, A. Karaoglou and A.M. Kellerer, eds.). World Scientific, London, 1995.

367 Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающие развития бластомогенных эффектов. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2009. Т.54, № 6. С.24-30.

368 Sanders, C.L. and D.L. Lundgren. Pulmonary carcinogenesis in the F344 and Wistar rats after inhalation of plutonium dioxide.// Radial. Res. 144: 206-214(1995).

369 Raabe O.G. Health Effects of internally deposited radionuclides. Tes. Of s4 session //Health Physics society (12-16 July 2009) Minneapolis, 2009.

370 Raabe O.G. Concerning the Health Effects of internally deposited radionuclides.// Health Physics, 2010, P. 98(3), 515-536

371 Левдик Т.И. К биологической эффективности 237Np . Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: Науч. иссл. ин-т морфологии человека, АМН СССР

372 Левдик Т.И. Лемберг В.К. К вопросу об отдаленных последствиях поражением нептунием-237. // Отдаленные последствия лучевых поражений./ Под ред. Москалева Ю.И. М.: Атомиздат. 1971. С. 449-456.

373 Кеирим-Маркус И.Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы. // Радиац. Биология. Радиоэкол. 1998. Т. 38. Вып. 5. С. 18-23

374 Thomas R.J. J. radiol Prot. 1994, V.14, № 2. P.141-154

375 Raabe, O.G. Comparison of the carcinogenicity of radium and bone-seeking actinides//Health Phys. 1984, V. 46, № 6. P.1241-1258.

376 Сауров М.М., Гнеушева Г.И., Косенко М.М.// Демографические исследования в радиационной гигиене. / Л.А. Булдакова. М. Ордена Ленина Институт биофизики МЗ СССР, 1987, С. 172-175

377 Mays Ch. W., Spiess H. Bone sarcomas in 224Ra patients//Radiation carcinogenesis Epidemiology and biological significance (Eds. J.D. Boice). New York, 1984. P.241-252.

378 Токсикология промышленных соединений трансурановых элементов. Отчёт о НИР / Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Веденеев В.С. И др. - М. ФИБ-1., 1975. Инв. № 1008. 193 с.

379 Москалев Ю.И., Рудницкая Э.И., Заликин Г.А. и др. Распределение и биологическое действие 237Np // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации/ Под. ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой. М.: Медицина, 1972. С. 220-228

380 Любчанский Э.Р., Кузьменко О.В., Осовец С.В., Соколова С.Н. /Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия α-излучателей (234-235U, 237Np, 239Pu, 241Am) в лёгких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных,

полученных на различных биологических моделях. /Под ред. М.Ф.Киселева, С.А.Романова. Озёрск. 2011. 304 с.

381 Кошурникова Н.А., Болотникова М.Г., Ильин Л.А., Кеирим-Маркус И.Б., Меньших З.С., Окатенко П.В. и др. Риск рака лёгкого при облучении от инкорпорированного плутония. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т-41. №6. С. 50-56

382 Токарская З.Б., Окладникова Н.Д. Беляева З.Д. Зависимости доза-ответ при развитии рака лёгкого у работников радиохимического производства. Оригинальные статьи // Вопросы онкологии. 1996. Т. 42. №1. С. 48-52

383 Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Drozhko E.J. // Health Phys. 1997. V.73 №6. P. 899-905

384 Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Ingalation carcinogenesis of high-fired 239PuO2 in rats. // Radiat. Res. 1976. V.68. P. 349-360

385 Dulaney A. Wilson, Joseph H. Diel, and David G. Hoel. Lung fibrosis and Lung cancer in cadence in beagle dogs that inhaled 238PuO2 or 239PuO2 .// Health Physics. 2009. V. 96. №4 P. 493-503.

386 Ерохин Р.А., Кошурникова Н.А., Лемберг В.К. и др. Некоторые отдаленные последствия интратрахеального введения химически растворимых соединений плутония-239 // Отдаленные последствия лучевых поражений. М.: Атомиздат, 1971, С. 315-333

387 Tokarskaya L.B., Scott B.R., Zuntova G.V., Okladnikova N.D., Belyaeva L.D., Khokhryakov V.T., Schöllinberger H., Vasilenko E.K. Interaction of radiation and smoking in lung cancer induction among workers at the Mayak Nuclear Enterprise. Health Physics. 2002. 83: P.833-846.

388 Lundgren, D.L., F.F. Hahn and W.W. Carlton. Dose from inhaled monodisperse aerosols of 244Cm2O3 in the lung, liver and skeleton of F344 rats and comparison with 239PuO2//Radiat. Res. 147: 598-612(1997).

389 Oghiso. Y, Y. Yamada, I. Haruzo et al. Differential dose responses of Radiat. pulmonary tumor types in the rat after inhalation of plutonium dioxide aerosols.// Radiat. Res. 39: 61-72 (1998).

390 Осовец С.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Оценка влияния дозовых характеристик на период формирования и длительность хронической лучевой болезни.//Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2011. Т. 56, № 4 С.17-23.

391 Lundgren D.L., F.F. Hahn, W.C. Griffith et al. Pulmonery carcinogenicity of relativery low doses of beta-particle radiation from inhalated 144CeCO2 in rats.// Radiat. Res. 146, 1996, P. 525-535.

392 Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г. и др. К нормированию содержания берклия-249 в организме человека на основе экспериментальных данных. М.: ЦНИИАтоминформ, 1989. С. 32.

393 Ullrich R.L., Storer J.B. The influence of split close fractionation interval on the carcinogenic of fission spectrum neutrons// Radiat. Res., 1982. V. 91. P. 411.

394 Storer J. B., Serrano L.J., Darden E.B., Jernigan M.C., Ulrich R. J. // Radiat. Res., 1978, V. 78, P. 122.

395 Жуковский М.В. Малые дозы радиации – зло или благо?// Ж. Наука, общество, человек. Вестник Уральского отделения РАН. Екатеринбург.2011, №4 (38). С.172-179

396 Maisin J.R., Wambersie A., Jerber C.B. Lifeshorten lhing and disease incidence in C57BL after single and fractionated and high – energy neitron exposure// Radiat. Res. 1988. 113: 300, 17.

397 Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., О биологическом действии малых количеств церия-144. // Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. / М.: Медгиз, 1961. С. 236-242.

398 Москалев Ю.И. О биологическом действии лантана-140//Распределение биологическое действие и миграции радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1961. С.199-224.

399 Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. О биологическом действии малых количеств 90Sr. // Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1961. С. 172-181.

400 Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., Теплинская Г.Н. Биологическое действие стронция-90 в зависимости от продолжительности ритма поступления его в организм. // Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов/ Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Медицина. 1964. С. 192-202.

401 Early and late effects of radition in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions and other non-cancer effects of radiation in a radiation protection context. ICRP, 1984.

402 White R.G., Raabe O.G., Culbertson M.R. et al. Bone sarcoma characteristics and distribution in beagles fed stroncium-90. Radiat. Res.1993.136: P.178-179;

403 Нифатов А.П., Булдаков Л.А. К биологическому действию стронция-90, цезия-137 и прометия-147 при хроническом пероральном поступлении изотопов в малых дозах. // Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964. С. 183-191

404 Calabrese E. Ja., Baldwin L.A. Radiation Hormesis and Cancer // Human and Ecological Risk sessment – 2002. V. 8. № 2. P. 327-353

405 Calabrese E. Ja., Baldwin L. A. Radiation Hormesis: it's historical foundation as a biological hypothesis.// Hum. Exp. Toxicol. 2000. 19:41-75

406 Гуськова А.К. Международная конференция «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. №1, 2011. С. 79-81

407 Романов Г.И., Булдаков Л.А., Шведов В.Л.// Природа. 1990, №5. С. 63-67

408 Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Течи./ Под. ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем МЗ РФ, УНПЦ РМ. М.: 2001. 253 с.

409 Cardis E., Gilbert E., Carpenter L. et. al. //Radiat. Res. 1995, V. 142. P. 117-132

410 Ishimaru M. et. al. RERF Tech. Repr. 1984. P. 13-81

411 Pierce D.A., Shimizu L. et. al.// Radiat. Res. 1996. V. 146, №1. P. 1-27

412 Boice J.D. Jr. Leukemia. Chernobyl and epidemiol (Invited editorial) // Radiol. Prot. 1997. 17 (3). P. 129-133.

413 Cardis E.,, Anspaught L., Ivanov V. K. et. al. Estimated long term health effect of the Chernobyl accident: One Decade After Chernobyl. Summing up the Consequence of the Accident: Proc. Intern. Conf. Vienna, 1996. STI/PUB/1001. Vienna: IAEA, 1996. P. 241-279

414 Rahu M., Tekkel M. Veidebaum T. et. al. The Estonian study of Chernobyl clean-up workers: II. Incidence of cancer morality // Rad. Res. 1997. № 147. P. 653-657

415 Shantyr I.I., Makarova N.V., Saigina E.B. Cancer morbidity among the emergency workers of the Chernobyl accident: Low Doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control// Intern. Conf. Heild in Seville, Spain, Nov. IAEA-TECDOC-976. 1997. P. 366-368

416 Туков А.Р., Дзагоева Л.Г. //Мед. Радиол. и рад. безоп. 1998. Т. 43, №3. С. 17-24

417 Tekkel M., Rahu, Viedebaum T. et. al. The Estonian study of Chernobyl clean-up workers: design and questionnaire data // Radiat. Res. 1997. №147. P. 641-652

418 Булдаков Л.А. Медицинские последствия радиационных аварий для населения.// Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002, Т. 47. №2. С. 7-17

419 Москалёв Ю. И. О биологическом действии цезия-137//Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М. Медгиз. 1961. С. 181-198.

420 Василенко И. Я. Канцерогенное действие радиоактивных изотопов йода // Вопросы он¬кологии. 1988. Т. 34. № 6. С. 643-651.

421 Василенко И. Я. Малые дозы ионизирующей радиации //Мед. радиология. 1991. № 1. С. 48-51.

422 Мушкачёва Г. С, Рабинович Е. И., Привалов В. А., Рон Э., Шнейдер А. В., Престон Д., Холл П. Результаты ультразвукового исследования жителей г. Озёрска, подвергавшихся в детском возрасте техногенному облучению 13II. // Современные аспекты хирургической эндокриноло-гии. Челябинск. 2000. С. 285-292.

423 Лазарев В. С.// АНРИ. Медико-биологические аспекты аварии на ЧАЭС. 1999 ,

№ 1. С. 8-15.

424 Мушкачёва Е. С, Рабинович Е. И., Привалов В. А. и др. //Распространённость патологии ЩЖ среди жителей г. Озёрска в отдалённые сроки после техногенного облучения йодом-131 в детском возрасте. Челябинск. 2000, С. 298-302.

425 Holm L., Landell G., Walider G. Incidence of malignant thyroid tumors in Human after exposure to diagnostic doses of iodine-131. /JNCL. 1980, V. 64. P. 1055-1059.

426 Дедов И.И., Дедов В.И. Чернобыль: радиоактивный йод - щитовидная железа. Москва, 1996. 234 с.

427 Василенко И.Я., Классовский Ю.А.К вопросу о патогенезе и длительности скрытого периода образования опухолей эндокринных органов у животных и человека при поражении радиоизотопами йода // От радиобиологического эксперимента к человеку. М.: Атомиздат, 1976. С. 233-236.

428 Кеирим-Маркус И. Б.Регламентация облучения для XXI века //Мед. радиол. Радиац. безопасн. 2000, Т. 45, № 1. С. 6-12.

429 Кеирим-Маркус И. Б. Ещё о регламентации облучения человека //Мед. радиол. Радиац. безопасн. 2000, Т. 45, № 3, С.41-44.

430 Текел М.Ю, Колле Х.А. Ионизирующее излучение и риск заболевании раком молочной железы// Мед. Радиол. Радиац. безопасн., 1986, Т.31. № 11. С. 77-82.

431 Dubin N. //Statist. Med. 1981, № 1. P. 67.

432 Москалев Ю.И., Калистратова В.С. //Радиобиология, XVII, 3, 1977. С. 378-383.

433 Biological effects of selected internal emmiters. UNSCEAR 28 session, Vienna, 23-27 May 2011. Draft, P. 55

434 Shimada Y., Nishimura M. et al. Interaction of low dose radiation and other factors.// Health Physics, V. 100, N 3. 2011. P. 278-279

435 Ильин Л. А. //Медицинская радиология, 1998, Т. 43, № 1. С. 8-16.

436 Алексахин Р. М., Булдаков Л. А., Губанов В. А. и др. Крупные радиационные аварии. / Под ред. Л. А. Ильина и В. А. Губанова. М.: ИздАТ 2001. 752с.

437 Greig W. R., Smith I. F., Orr I. S., Foster C. I. // Brit. J. Radiol., 1970. 43, P. 542.

438 Statement of Tissue Reactions. ICRP ref. 4825-3093-1464 Draft, 2011, March.

439 Upton A. C., Randolph M. L., Conklin I. W. //Radiat. Res., 1967, 32, P. 493.

440 Doniach I. // Health. Phys., 1963, 9. P. 1357.

441 Shellabarger C. I., Brown R. D. // Radiat. Res., 1972, 51. P. 493.

442 Andersen A. C., Rosenblatt L. S. // Radiat. Res., 1969, 39. P. 177.

443 Cassarett G. W. Eddy H. E. // Dose Rate in Mammalian Radiation Biology|Ed. D. G. Brown, R. D. Oragll e.a. USAEC CONF-580410-1, 1968. P. 141.

444 Grahn D. A. Sacher G. A. // Proceedings of the Symposium on Dose Rate in Mammalian Radiation Biology USAEC Report CONF-680410, 1968. P. 201

445 Upton A. C., Randolph M. L., Conklin I. W. // Ibit., 1970, 1, P. 467.

446 Sanders C.L. Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption. Springer, 2010. P.218.

447 Нифатов А. П., Булдаков Л. А., Филиппова Л.Г. Бластомогенное действие 241Am // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации/ Под ред. Ю.И.Москалева, В.С.Калистратовой М.: Медицина, 1972. С. 340-345.

448 Ильин Б. Н., Борисова В. В., Ветух В. А. Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. М.: Энергоатомиздат, 1991. 160с.
449 Публикация МКРЗ № 60, 61. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите. “Пергамон Пресс”, Оксфорд, 1991 г.
450 Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Sumina M.V., et al. Occupational diseases from radiation exposure of the first nuclear plant in the USSR. //The Science of the Total Enviroument 142. 1994. P.9-17.
451 Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В., Дощенко В.Н. Профессиональные заболевания на первом предприятии атомной промышленности // Мед. радиол. 1993, Т.38, №12. С. 24-28
452 Ильин Л.А. Теоретические основы радиационной медицины. М.: ИздАТ, 2004. Т. 1. 992 с.
453 Техногенное облучение и безопасность человека /Под общей редакцией Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2006. 303 с.
454 Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г., Долгих А.П. и др. Уровни дозы от инкорпорированных радионуклидов, не сокращающие продолжительность жизни (экспериментальное исследование)//Мед. радиология и радиационная безопасность, 2001. Т. 46. №2. С. 5-9
455 Рябухин Ю.С. К статье В.И.Корогодина, В.Л.Корогодиной «Онкогенные последствия облучения человека»//Мед. радиология и радиационная безопасность. 1997, Т.42. №2. С. 30
456 Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. Воронеж: Научная книга, 2010. 237 с.
457 Иванов И.В. Исходная радиоактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. М.: Изд-во РМАПО, 2010. 272 с.
458 Зелякова Д.И. Опыт использования защитных средств при терапии поражений полония-210 // Сб. реф. по радиац. медицине. 1963. Т.6. С. 132-133.
459 Хамайде Л.Л., Мочалина А.С. К вопросу о действии профилактических средств при внешнем и внутреннем облучении / / Труды МОИП, 1963. Т. 7. с. 123-131.
460 Ильин Л. А., Лукаш И. И. Эффективность цистамина в зависимости от пути его введения в организм и дозы рентгеновского облучения // Мед. радиол., 1966. Т. 11, № 1. С. 70-79.
461 Ильин Л.А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. - М.: Атомиздат, 1977. - 256 с.
462 Легеза В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиац. биология. Радиоэкол. - 1998. Т. 38. № 3. - С.416- 425.

463 Иванов В.В., Леншина И.Я. К вопросу об ионном обмене на целлюлозах и ее производных // Известия АН СССР. Отд. хим. наук. 1956. № 4. С. 504-507.

464 Ильин Л.А., Иванников А.Т., Попов В.А., Кирьянов А.В. Альгисорб и ферроцин - эффективные средства защиты человека от внутреннего облучения радионуклидами стронция и цезия // III съезд по радиационным исследованиям. М.: Международная ассоциация Академии наук, РАН, 1997. Т. 1. С. 179-180.

465 Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности /Под ред. Л.А. Ильина. М.: Атомиздат, 1972. 270 с.

466 Швыдко Н.С. Кинетика обмена плутония-239 в печени // Мед. радиол. 1974. № 1. С. 71-72.

467 Семенов Д.И., Трегубенко И.П. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме // Труды Ин-та биологии УФАН, СССР. 1957. Вып. 9. № 1. С. 20-56.

468 Яцимирский К.Б., Васильев В.П. Константы нестойкости комплексных соединений. М.: Изд-во АН СССР, 1959. 206 с.

469 Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колпакова И.Д. Комплексоны. М.: I Химия, 1970. 470 с.

470 Жуковский М.В., Ярмошенко И.В. Радон: измерение, дозы, оценка риска. Екатеринбург, 1997. 230 с.

471 Meller W. Sr^{85} decorporation with a cryptating agent // Naturwissenschaften. 1970. Bd 57, № 2/3. P. 248-250.

472 Овчинников Ю.А., Иванов В.Т., Шкроб А.М. Мембраноактивные комнлексоны. М.: Наука. 1974. 463 с.

473 Schubert J. Radioelement metabolism and decorporation as influenced by chelation nd mixed ligand complexes — rapid experimental and calculative approaches to predict in vivo behavior // Radiobiology of Plutonium. 1972. P. 355-375.

474 Смирнов А.А., Иванников А.Т., Парфенова И.М.. Беляев И.К. Выведение плутония из организма под действием пентацина, инкапсулированного в липосомах.// Второе Всесоюзное совещание по химии комплексонов и комплексонатов металлов, М.: 1983. С.191.

475 Смирнов А.А., Алтухова Г.А., Беляев И.К., Иванников А.Т., Ильин Л.А. Эффективность выведения полимерного ^{239}Pu пентацином, инкапсулированным в липосомах. //Радиобиология, 1984, Т. 24, вып.3. С.386-388.

476 Смирнов А.А., Беляев И.К., Иванников А.Т., Ильин Л.А. Некоторые закономерности выведения мономерного ^{239}Pu из скелета и печени пентацином, инкапсулированным в липосомах. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1985, N 10, С. 431-433.

477 Ильин Л.А., Иванников А.Т., Алтухова Г.А. и др. Влияние пентацина, инкапсулированного в липосомах, на выведение плутония-239 // Радиобиология, 1989. Т. 29, вып. 2. С. 197-201.

478 Rosental M. V., Rahman V. Improved removal of plutonium from mice by encapsulation of DTPA within liposomes // Radiat. Res. 1973. Vol. 55, № 3. P. 515-520.

479 Руководство по йодной профилактике в случае возникновения радиационной аварии. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство. 2010. 44 с.

480 Иванников А.Т., Беляев И.К., Бажин А.Г., Гуськова А.К., Друтман Р.Д., Моисеев А.А., Алтухова Г.А., Парфенова И.М. Инструкция по санитарной обработке при попадании на кожный покров плутония, америция и других трансплутониевых элементов в органических растворителях./ Под ред. Л.А.Ильина, Москва, 1984, вх.338 дсп, 01.04.1985. 6 с.

481 Рекомендации по медицинской помощи при травмах, загрязненных радиоактивными веществами. М.: МЗ СССР, 1981. 20 с.

482 Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры /Под ред. Л. А Ильина, В. А. Губанова. М.: ИздАТ, 2001. 751 с.

483 Ducousso R., Pasquier C. Lung contamination by Ce and La. Evalution of the early spontaneous absorption as a function of the unitial lung burden. //Health Phys., 1974. V. 26, № 6. P. 519-524.

484 Task group on lung dynamics (ICPR). Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. //Health Phys., 1966, V. 12, № 2. P. 173-207.

485 Гуськова А.К. Организация диспансерного наблюдения за лицами, работающими с источниками ионизирующего излучения. //Сборник инструктивно-методических материалов. М., Атомиздат, 1975, С. 106-107.

486 Subba Ramu M. C. Some aspects of aerosol deposition in the human lung.«NSA», 1972, V. 26, № 12, part I, abstr. 28509

487 Dilley J. V., McDonald K. E. Therapeutic removal of inhaled plutonium.// Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1969 to the USAEC Division of Biology and Medicine, BNWL-1306. 1970, V. 1, part 1. P. 51-52.

488 Tombropoulos E. G., Bair W. J. Treatment for removal of inhalated radioactive ceria ($^{144}Ce0_2$) from the lungs of rats.//Nature, 1962, V. 196, № 4849, P. 82-83.

489 Heller J H. Stimulation of the reticulaendothelical system with choline. //Science, 1953, V. 118, 353-354

490 Tombropoulos E. G., Bair W. J., Park J. E. Effect of diethylenetriamine-pentaacetic acid and polypropylenoglycolethylene oxide polimer on excretion of inhaated $^{239}Pu0_2$ in dogs//Nature, 1963, V. 198, № 4881. P. 703-704.

491 Tomropoulos E. G. Review of therapeutic procedure for removal of inhalated radioactive materials. //Health Phys., 1964, V. 10. № 12, 1251-1257.

492 Беляев И.К., Попов Б.А., Разумовский Н.О. К проблеме модификации поражений легких окисью бериллия (BeO). //Актуальные вопросы радиационной гигиены. Тезисы

докладов всесоюзной конференции.(г. Обнинск, 15-16 октября 1987 г.)./ Под ред.проф. Л.А. Булдакова, доктора мед.наук проф.В.А.Книжникова. Москва, 1987. С.98-99.

493 Беляев И.К., Елатонцева Н.Б., Разумовский Н.О. Удаление окиси бериллия из органов дыхания.// Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1990. № 10. С. 31-34.

494 Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие по фармакотерапии для врачей (в 2-х т.), 9-е изд., переработ., доп. М.: 1984.

495 Молоканов К.П., Рашевская А.М., Кончаловская Н.М. Бериллиоз. М.: 1972. 248 с.

496 Bair W. J., Smith V. H. Radioactive contamination and removal. // Health Physics, vol. 2, part. 1. Progress in nuclear energy series XII. Ed. A. M. F. Duhamel. Oxford, Pergamon Press, 1969, P. 157 - 224.

497 Bair W. J. e. a. Therapeutic removal of Plutonium from lung. // Uranium, plutonium, transplutonic elements. Ed. Hodge H. C., Stannard J. N., Hursh J B Handbook of experimental pharmacology Heffter - Heubner, New Series XXXVI. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1973, P. 562 - 568.

498 Smith V. H. Therapeutic removal of internally deposited transuranic elements. //Health Phys., 1972, V. 22, № 6. P. 765 - 778.

499 Cowan F. P., Farabee L. B., Love R. A. Health Physics and medicine aspects of a strontium-90. inhalation incident. //Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med., 1952, V. 67, № 4. P. 805-809.

500 Pfleger R. C., Wilson A. J., McClellan R. O. Pulmonary lavage as a therapeutic measure for removing inhaled «insoluble» materials from the lung. //Health Phys., 1969, V. 16, № 6. P. 758-763.

501 Kunzle-Lutz M., Metivier H., Hobile D. Effects of lung washing on the retention of inhaated particles of plutonium oxide.// Arch. malad. profess, 1970, V. 31, № 6. P. 513-516.

502 Nobile D. Elimination par lavage pulmonaire in vivo des particules d'oxyde de plutonium inhalees. Description de la technique utiesee.//C. R. Acad. Sci. 1973, V. 276, № 4. P. 225-228.

503 Nobile D. Elimination par lavage pulmonaire in vivo des particules d'oxyde de plutonium inhalees. Choix de la periode d'intervention.//C. R. Acad. Sci. (D). 1973. V. 276. № 4, P. 681-684.

504 McDonald K. E., Park J. E., Olson R. J., Busch R. H., Sanders C. L. Removal of inhaated Pu^{23} 0_2 from beagle dogs by pulmonary lavage Pacific Northwest Laboratory// Annual Report for 1971 to the USAEC Division of Biology and Medicine, BNWL-1650. 1972, V. I, part I, P. 157-163.

505 McClellan R. O., Boyd H. A. e. a. Recovery of Pu^{239} following bronchopulmonary lavage and DTPA treatment of a accidental inhalation exposure care.//Health Phys. 1972, V. 23, № 2, P. 426.

506 Muggenburg B. A., Pfleger R. C., McClellan R. O. Bilateral bronchopulmonary lavage with DTPA solution for removing inhaated $Ce^{144}Cl$. //Annual Report of Fission Product Inhalation Program, Lovelace Foundation for Medical Education and Research LF-43, 1970. P. 286-317.

507 Muggenburg B. A., Boecker R. O., McClellan R. O. Removal of Ce^{144} infused clay particles from the beagle dog lung by repeated bronchopulmonary lavage. // Health Phys. 1973. V. 25, № 3, P. 317.

508 Boecker B. B., Muggenburg B. A., McClellan R. O. e. a. Removal of Ce^{144} in fused clay particles from the beagle dog lung by bronchopulmonary lavage.// Health Phys.. 1974. V. 26, № 6. P. 505-517.

509 Фетисова Л.И., Харунжин В.В. Роль макрофагов в выведении субмикронной двуокиси плутония из легких собак.// Актуальные вопросы радиационной гигиены. Тезисы докладов Всесоюзной конференции (г. Обнинск, 17-18 ноября 1983 года), Москва, 1983. С.129-130.

510 Sanders C. L. The distribution of inhaled plutonium-239 dioxide particles within pulmonary macrophages. //Arch, environm. Health. 1969. V. 18, № 6. P. 905-912.

511 Sanders C. L., Bair W. J. The effect of DTPA and calcium on the translocation of intraperitoneally administered $^{239}Pu0_2$ particles. // Health Phys. 1970. V. 18, № 2. P. 169-173.

512 Sanders C. L., Adee R. R., Jackson T. A. Fine structure of alveolar areas in the lung following inhalation of $^{239}Pu0_2$ particles.//Arch, environm. Health. 1971, V. 22, № 4. P. 525-533.

513 Фетисова Л.И., Харунжин В.В. Влияние бронхолегочного промывания на продолжительность жизни собак после ингаляции высокодисперсного аэрозоля двуокиси плутония //Актуальные вопросы радиационной гигиены. Тезисы докладов Всесоюзной конференции (г. Обнинск, 17-18 ноября 1983 года), Москва, 1983. С.132.

514 Bair W. J., Tombropoulos E. G., Park J. E. Distribution and removal of transuranic elements and cerium deposited by the inhalation route. // Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. IAEA, Vienna, 1963. P. 319-338.

515 Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Contaminations experimentales par LAme- ricium en solution et Leur traitement. // Health Phys. 1971. V. 20, № 4. P. 383-391.

516 Morin M., Skypinski W. e. a. Experimental research on the treatment of contaminations by actinide solutions. //Health Physics problems of internal contamination. Proc. IRPA second european congress on radiation protection. Ed. E. Bujdoso, Budapest, Akad. kiado, 1973. P. 317-320.

517 Sinidtke J. Removal of inhaled radioactive yttrium by the use of diethylenetriamine - pentaacetic acid (DTPA). // Health Phys. 1964. V. 10. № 12. P. 1235-1241.

518 Ducousso R., de Regnaud M. e. a. DTPA therapy in the monkey of lung internal exposures to lanthanum: effect of therapeutic delays and routes of administration on treatment effectiveness //Proc. IRPA second european congress on radiation protection. Ed. E. Bujdoso, Budapest, Akad. kiado, 1973. P. 321-325.

519 Ильин Л. А., Попов Б. А. и др. Обмен и ускорение выведения америция-241 из организма при ингаляции изотопа.// Радиобиология 1975. Т. 15. № 2. С. 252-255.

520 Любчанский Э. Р. Применение Na_3Ca ДТПА (пентацина) для удаления Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении.//Мед. Радиология. 1965. № 1. С. 45-49.

521 Любчанский Э. Р. Применение Na_3Ca ДТПА (пентацина) для выведения Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении. // Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. /Под ред. Ю. И. Москалева. М.: Атомиздат, 1966. С. 471-476.

522 Любчанский Э. Р., Кошурникова Н. А. Профилактическое применение аэрозолей ДТПА у крыс при хронической ингаляции Pu^{239}.// Мед. Радиология. 1968. № 10. С. 46-51.

523 Борисов В. П., Ильин Jl. А. и др. О возможности применения аэрозолей Na_3Ca ДТПА (пентацина) и Na_3Zn ДТПА при поражении радиоактивными веществами. // Тезисы докл. Всесоюз конф. по мед. аэрозолям ч. II. М.: Минмедпром, 1971. С. 34-36.

524 Скоморохова Т. Н., Прохорова И. И. и др. Влияние комплексонов на функцию мерцательного эпителия. //Вестн. оториноларингологии, 1976. № 3. С. 65-68.

525 Heller J H. Stimulation of the reticulaendothelical system with choline. //Science, 1953. V. 118. P. 353-354.

526 Борисов В. П., Скоморохова Т. Н. Использование ультразвуковых методов генерации аэрозолей комплексонов при ингаляционных поражениях радиоактивными веществами. // 1-я радиобиолог, конф. соц. стран. Шпиндлерув Млын, Берджихов, ЧССР. 1974, С. 31.

527 Кошурникова Н. А., Любчанский Э. Р. Влияние профилактического вдыхания пентацина на отдаленные последствия ингаляции Pu^{239} //Мед. радиология 1969, № 9. С. 29-34.

528 Борисов В. П., Королев Г. И. Эффективность пентацина (ДТПА) при попадании Ce^{144} в легочную ткань//Мед. Радиология. 1967. № 2. С. 79-81.

529 Sanders C. L. Deposition patterns and the toxicity of transuranium elements in lung.//Health Phys. 1972, V. 22, № 6, P. 605-615.

530 Жандалилов Ш**.** Эффективность пентацина при интратрахеальном введении прометия-147 //Гигиена труда и проф. заболевания. 1973. № 1. С. 43-45.

531 Беляев Ю. А., Лемберг В. К. Эффективность ДТПА при интратрахеальном введении плутония //Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. /Под ред. Ю. И. Москалева. М,: «Медицина», 1964, С. 343-347.

532 Борисов В.П., Журавлев В. Ф., Иванов В. А., Северин С. Ф. Неотложная помощь при острых радиационных воздействиях./ Под ред. чл.-корр. АМН СССР Л. А. Ильина. Изд. 2. М,: Атомиздат, 1976. 162 с.

533 Липпман М., Альтшулер В. Локальное осаждение аэрозолей, // Загрязнение воздуха и легкие./ Под ред. Е.Ф. Ахаронсона, А.Бен-Давида, М.Клинберга. Пер. с англ. под ред. Ю.И. Москалева, М.: Атомиздат, 1980. С. 45.

534 Петровнин М.Г. О механизме действия и некоторых условиях эффективного применения унитиола при поражении полонием // Полоний. М.: 1964. С. 79-188.

535 Гуськова А. К., Моисеев А. А., Соколина Л. Л. Методические указания по принципам диагностики и оказания помощи при отравлениях радиоактивными веществами. М.: Изд. Министерства здравоохранения СССР, 1968.

536 Nigrovic V. Einfluβ von Chelatbildem auf Verhalten von Queck- silber in Organismus. - Arzneimitt, 1963, Bd 13, № 7. S. 787-795.

537 Niemeier B. Der Einfluβ von Chelatbildern auf Verteilung und Toxicitat von Cadmium // Internat. Arch. fur Gewerberbepath. und Gewerbehyg, 1967. Bd 24, № 1. S. 160-168.

538 Воздействие ионизирующей радиации в чрезвычайных условиях. Пер. с англ. Под ред. Моисеева А.А., М,: Госатомиздат, 1963.

539 Действие ионизирующей радиации на организм человека. Под ред. Кронкайта Е.П., Бонда В.П., Данхэма Ч.Л. Пер. с англ. М,: Медгиз, 1960.

540 Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства, М,: 2010, 180 с.

541 Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. Энергоатомиздат, 1983. 152 с.

542 Тарасенко Н.Ю., Ходырева М.А., Воробьев А.М. Защита и очистка кожных покровов от радиоактивных загрязнений. М.: Медицина, 1972.

543 Калистратова В.С., Жорова, Беляев И.К., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма//Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2012, Т.57, №1. С. 5-16.

544 Жено П. Защита от радиоактивных элементов. Пер. с франц. М.: Изд-во иностр. лит. 1954. 111 с.

545 Kunkel H. A. Strahlenschutzmaβnahmen gegen Verseuchung mit radioaktiven Isotopen. // Strahlentherapie, 1953, Bd 90, № 1, S. 100-103.

546 Ильин Jl. А. О загрязнении кожных покровов радиоактивными веществами и сравнительной эффективности некоторых методов очистки. //Гигиена труда и проф. заболевания. 1960. № 3. С. 28-32.

547 Burckhardt W. Neuere Untersuchungen uber die Alkaliempfindlichkeit der Haut. //Dermatologica, 1947. Bd 94. № 73, S. 96-99.

548 Wadachi Y., Tashiro S., Tanima U., Hiyama T. Skin contamination by radioactive isotops. //J. Atomic Energy Soc. Japan, 1963. V. 5. № 11. P. 938- 943; 1963, V. 5, № 12, P. 994-996; 1965, V. 7, № 19, P. 492-495.

549 Носек Я., Хмеларж В. Дезактивация кожи при загрязнении радиоактивными веществами. //Мед. радиология, 1959, Т. 4, № 11. С. 74-76.

550 Nosek S., Chmelarzh V. On the present possibilities of washing radioactive substances of the skin of living animals. //Health Phys., 1960, V. 2, № 3, P. 306-307.

551 Edvardson K. A., Hagsgards S., Swensson A. Decontamination experiments on intact pig skin contaminated with β-, y-emitting nuclides. Stockholm, Aktiebolaget Atomenergi, 1966.

552 Ilyin L. A., Khodyreva M. A., Sitko R. Ya., Parkhomenko G. M. Kinetics of Po^{210} metabolism in pig from surface contamination of skin and establishing of maximum permissible levels for surface contamination.// Health physics problems of internal contamination. Proc. 1RPA second european congress on radiation protection. Ed. by E. Bujdoso. Akademiai Kiado, Budapest, 1973. P. 203 -211.

553 Ершов Э. Б., Осанов Д. П., Шамов В. П. Оценка радиационной опасности при загрязнении кожи плутонием и америцием.// Strahlenschutz, Umwelt und Bevolkerung Materialen des I Seminars, Potsdam, 16 - 21 okt., 1972, S. 50—55.

554 Ершов Э. Б., Осанов Д. П., Ракова В. А. Распределение плутония-239 в неповрежденной коже при поверхностном ее загрязнении. //Мед. радиобиология, 1970, Т. 15, № 12, С. 44-46.

555 Радиация и кожа. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1969

556 McKee G. M. Histological studies on percutaneous with special reference to the effect of vehicles. //J. Invest. Dermatol., 1945, V. 6. P. 43-61.

557 Булдаков Л. А., Нифатов А. П., Толочкова Н. М., Буров Н. И. Всасывание плутония-239 через кожу и из подкожной клетчатки поросят. //Радиобиология, 1967. Т. 7. вып. 4. С. 591-601.

558 Osanov D. P., Ershov E. B., Klickov O. V., Rackova V. A. Kinetics of dose distribution in structural layers of skin contaminated with radioactive materials. //Health Phys., 1971, V. 20, № 6, P. 559-566.

559 Зайчик В. Е., Ходырева М. А. Экспериментальное изучение процесса инфильтрации стронция-89 в неповрежденную кожу крыс. //Гигиена и санитария. 1968, № 11, С. 38-41.

560 Клыков О. В., Осанов Д. П. // Материалы III Науч. практической конф. по дозиметрии и радиометрии ионизирующих излучений. Обнинск, 1969.

561 Осанов Д. П., Клыков О. В., Ершов Э. Б. // Тезисы докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. «XX лет производства и применения изотопов и ядерных излучений в народном хозяйстве СССР». Минск, 1968 г., С. 73.

562 Ходырева М. А., Ситько Р. Я. // Тезисы конф. «Воздействие ионизирующих излучений на кожу». М., Ин-т биофизики, 1970, С. 21.

563 Коростин А.С., Клочков В.Н., Яценко В.Н. Организация установления санитарно-пропускного режима и санитарной обработки пораженных при радиационной аварии. // Медицина катастроф. 1995. № 12 (9-10), С. 25-30.

564 Ефимова А. И. и др. Эффективность очистки кожных покровов от полония-210. // Гигиена и санитария, 1968, № 5, С. 114.

565 Гусаров И. И., Худорелый А. С. Опыт дезактивации кожи человека при загрязнении ее полонием. // Гигиена и санитария, 1971, № 5, С. 94.

566 Воробьев А. М. Выбор рецептур моюшнх средств для очистки кожи от радиоактивных загрязнений. //Гигиена и санитария , 1967, № 7, С. 45.

567 Ильин Л.А., Беляев И.К., Бажин А.Г., Алтухова Г.А. Изучение перкутанного поступления Pu-239 в организм // Гигиена и санитария, 1981. № 11, С.32-35.

568 Беляев И. К., Иванников А. Т., Парфенова И. М., Бажин А. Г.. Эффективность санитарной обработки при загрязнении кожного покрова ^{239}Pu в органических растворителях // Гигиена и санитария,1984. № 2, С.87-88.

569 Иванников А.Т. Беляев И.К., Парфенова И.М., Ильин Л.А. Дезактивация кожи, загрязненной плутонием и трансплутониевыми элементами в органических растворителях. Актуальные вопросы радиационной гигиены. //Тезисы докладов Всесоюзной конференции (г. Обнинск, 17-18 ноября 1983 года, М.: 1983. С.127.

570 Беляев И.К., Бажин А.Г., Алтухова Г.А. Дезактивация области кислотных ожогов кожи, загрязненной ^{239}Pu.// Гигина и санитария, 1982. № 10. С.41-45.

571 Mac Donald N. S. Gastro-intestinal absorption of ions. I. Agents diminishing absorption of strontium. //J. Pharmacol and Exptl Therap, 1952, V. 104. № 3, p. 348-353.

572 Бокк М.И., Ильин Л.А. Изыскание перпаратов, уменьшающих всасывание таллия-204 в желудочно-кишечном тракте //Радиобиология, 1965. Т.5, вып. 3, С. 434-439.

573 Daburon F., Archimbaud Y., Cousi J., Fayart G., Hoffschir D., Chevallerenu I., Le Creff H. Radiocaesium transfer to ewes fed contaminated hay after the Chernobyl Accident: Effect of vermiculite and AFCF Ammonium FerricyaferrateJ as counteimeasures.// J.Environ.Radioactivity. 1991, 14, P. 73-84.

574 Hove K., Ekern A. Combating radiocaesium contamination in farm animals. //Lag, J., ed. Health problems in connection with radiation from radioactive matter in fertilizers, soils and rocks. Oslo, 1988. Nonvegian University Press. P. 139-153.

575 Ridsing R.B., Schultz L.H. Effect of bentonite on nitrogen and mineral balances and ration digestibility of high grain rations fed to dairy cows. //Journal of Dairy Science. 1970. 53, P.888-892.

576 Van den Hoek J. Caesium metabolism in sheep and the influence of orally ingested bentonite on caesium absorption and metabolism. //Z.Tierphysiol. Ticnernahr.Futtermittelk. 1967. 37. P.315-321.

577 Ahman B., Fobcrg S., Ahman G. Zeolite and bertonite as caesium binders in reindeer feed.// Rangifer. Special issue. 1990, 2, P.73-82.

578 Andersson I. Transfer Cs-137 from feed to lambs' meat and the influencc of feeding bentonite. //Swedish J.Agric. Research., 1989. 19, P.85-92

579 Beresford N.A., Lamb C.S., Mayes R.W., Howard B.J., Colgrove P.M. The effect of treating pastures with bentonite on the transfer of Cs-137 from grazed herbage to sheep. Journal Environmental Radioactivity.-1989, 9. P.251-264.

580 Hove K., Staaland H., Pedersen O. Hexacyanoferrates and bentonite as binders of radiocaesium for reidcer.// Rangifer. 1991, 11 (2). P.43-48.

581 Unsworth E.F., Pearce J., McMurray C.H., Moss B. W., Gordon F.J., Rice D. Investigations of the use of clay minerals and Prussian Blue in reducing the transfer of dietary radiocaesium to milk. //Science of Total Environment.- 1989. 85, P.339-347.

582 Tschaufeser P. and Parker S.C. 'Thermal expansion behaviour of zeolites and ALPO(4)s' // J. Phys. Chem., 1995. 99. P. 10609-10615

583 Couves J.W., Jones R.H., Parker S.C., Tschaufeser P. and Catlow C.R.A. Experimental verification of a predicted negative thermal expansivity of crystalline zeolites // J. Phys: Condens. 1993, Matter 5, L 329-332.

584 Hazzard D.G. Percent cesium-134 and strontium-85 in milk, urine and faeces of goats on nomial and verxite-containing diets. //Journal of Dairy Science. 1969, 52, P. 990-994.

585 Hazzard D.G., Withrow T.J., Bruckner B.H. Verxite flakes for in vivo binding of cesium-134 in cows. //J. Dairy Science. 1969, 52, P.995-997.

586 Phillippo M., Gvozdanovic S., Gvozdanovic D., Chester J.K., Paterson E., Mills C.F. Reduction of radiocaesium absorption by sheep consuming feed contaminated with fallout from Chernobyl. // The Veterinary Record. 1988, 122, P.560-563.

587 Forberg S., Jones B., Westermark T. Can zeolites decrease the uptake and accelerate the excretion of radiocaesium in ruminants? //The Science of the Total Environment. 1989, 79, P.37- 41.

588 Бгатов В.И., Ван А.В. Состав и распространение природных ионитов на юге Сибири // Лечебно-оздоровительные факторы Алтая: сб. науч. трудов. Новосибирск, Белокуриха: РУ СО РАМН, 1993. С. 8–9.

589 Бгатова Н.П., К.С. Голохваст К.С., А.В. Бгатов А.В., А.М. Паничев А.М. , Н.А. Пальчикова Н.А. Модулирующее действие природного цеолита на структуру пейеровых бляшек в условиях накопления цезия.// Тихоокеанский медицинский журнал, 2009, № 3. С.74-77.

590 Pethes G., Rudas P., Bartha T. Influence of hydrated aluminium silicate supplementation of feed on caesium contamination of animal products under natural and experimental conditions. //TAEA-SM-306/136P. 1990. P.246-247.

591 Балабуха В.С., Разбитная Л.М., Разумовский Н.О. ,Тихонова Л.И. Проблемы выведения из организма долгоживущих радиоактивных изотопов. М.: Госатомиздат, 1962. 168 с.

592 Коваль Ю.Ф. Ускорение выведения из организма радиоактивных изотопов./Под ред. Е.В. Гембидского М.: Атомиздат 1972. 200 с.

593 Селецкая Л.И., Борисов В. П. Предупреждение всасывания Cs-137 с помощью коллоидно-растворимых ферроцианидов железа, кобальта и никеля.// Радиобиология, 1971, Т. 13, вып.2. С.313-315.

594 Селецкая Л.Н., Борисов В. П., Кушнева В. С. и др. К оценке эффективности выведения цезия с помощью ферроцианидов // Гигиена и санитария.,1975, № 8. С. 106-107.

595 Giese W., Hantzsch D. Comparative studies on cesium-137 elimination by various hexacyanoferrate complexes in the rat.// Zentralblatt fur Veterinarmedizin. 1970, 11, P.191-197.

596 Madshus K., Stromme A., Bohne F., Nigrovic V. Deminution of radiocaesium body-burden in dogs and human beings by Prussian Blue. //International I. Radiation Biology., 1966, 10, P.519-520.

597 Muller M.H., Ducousso R., Causse A.L., Walter C. Longtem treatment of ceasium 137 contamination with colloidal and a comparison with insolubie prussien blue in rats. // Strahlcntherapie. 1974, 147, P.319-322.

598 Nigrovic V. Enhancement of the excretior, of radiocesium in rats by ferric cyanoferrate (II). // International J. Radiation Biology,1963, 78. P.307-309.

599 Nigrovic V. Retention of radiocarsiurn by the rats as influenced by Prussian Blue and other compounds //Phys. Med. Biology., 1965, 10. P.81 -91.

600 Малкин П.М., Шаронов Г. Е. Использование пептизирующихся ферроцианидов для профилактики поражения радиоактивными изотопами цезия и рубидия. // Тезисы докладов 2-й Уральской конф. «Синтез, изучение свойств и применение дезоксилирующих соединений». Свердловск, 1971, С. 97.

601 Hove K., Strand P., Hansen S.H. Experiences with the use of caesium binders to reduce the radiocaesium contamination on grazing animals. //In.: Flitton S., Katz E.W. (eds). Environmental contamination following a major nuclear accident. Vienna: International Atomic Energy Agency. 1990, Vol.2. P. 181-189

602 Arnaud M.J., Clement C., Getaz F., Tanhauser Г., Scoensgge R., Blum J.., Giese W. Synthesis, effectiveness and metabolic rate in cows of the cesium complexing compound ammonium ferric hexacyanoferrate labelled with C-14. Journal of Dairy Research. 1988. 55. P. 1-13

603 Nielson P., Fisher R. Prevention of enteral radiocaesium absorption by hexacyanofcrnites in piglets. //Expeientia. 1988. 44, N 6. P. 102.

604 Gise W. W. Ammonium-ferric-cyano-ferrate (II) (AFCF) as an effective antidote against radiocaesium burdens in domestic animals and animal derived foods. //Br.vet.J. 1988. 144. P. 363-369

605 Бударков В.А., Малков Е.А., Торубарова А.А. и др. Методические подходы к разработке способов снижения перехода радионуклидов цезия из рациона в продукцию животноводства //Проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в агропромышленном производстве пять лет спустя: итоги, проблемы и перспективы: Тез.докл. Обнинск.,1991, №1. Т.1. С.161-167.

606 Muller W. H. Cs^{137} Dekorporation mit Kolloidalloslichen Berliner Blau bei der Ratte. «Strahlentherapie», 1969, Bd. 137, S. 705-717.

607 Bozogzadeh A. Dekorporation von Radiocasium durch verschiedene Ha cyanoferrate (III).//Strahlentherapie», 1971, Bd. 142, № 6, S. 734-*738.*

608 Bozorgzaden A., Catsch A. Evaluation of the effectiveness of colloidal J unsoluble ferrihexacyanoferrates (II) in removing internally depos' radiocaesium.//Arch. Internat. Parmacodynamic'et therapie, 1972, V. 1 № 1, P. 175-188.

609 Borisov V. P., llyin L. A., Kendysh M. M. e. a. Mineral sorbents use antidots in case of radiostrontium and radiocesium intoxication.// Health Physics problems of internal contamination. Proc. IRPA second European congress on radiation protection. Ed. E. Bujdoso. Budapest, Akade kiado, 1973, P. 299-302.

610 Данецкая Е.В., Корзун В.Н., Рамзаев П.В., Шакалова В.В. Берлинская лазурь как средство профилактики при хроническом поступлении с рационом цезия- 137 и стронция-90// Гигиена и санитария. 1970. № 12. С. 36 - 40.

611 Рамзаев П.В., Корзун В.Н., Данецкая Е.В. и др. Эффективность ряда химических веществ при отравлениях смесью радиоизотопов цезия и стронция // Мед. радиол. 1971. № 9. С. 49-53.

612 Nielsen P., Dresew B., Fisher K. Bioavailability of iron and ceanide from Fe-59 and C-14 labelled hexacyanofer- rates (II) in rats. //Z. Naturforsch., 1990. 45 (6): 681-690.

613 Корзун В.Н. Гиеническая проблема профилактики внутреннего облучения организма при хроническом алиментарном поступлении радионуклидов цезия и стронция: Диссертация доктора мед. наук, Киев, 1995. 289 с.

614 Ioannides K.G., Mantzios A.S., Pappas C.P. Influence of Prussian blue in reducing transfer of radiocesium into ovine milk.// Health Physics. 1991, Vol.60, № 2 (February), P.261-264.

615 Mathieser P.P. at oll. Elimination of radiucesium in contanunated adult female Norwegian reindeer //Rangifer, Special Issue. 1990. 3. P.39.

616 Hove K., Staaland H., Pedersen O. Effects of ammoniumron-hexacyanoferrate on the accumulation of radiocaesium in reindeer //Rangifer Special issue.- 1988.- .N°2. P.32.

617 Howard B.J., Beresford N.A., Burrow L., Shaw P.V., Curtis E.J.C. *4* comparison of Cs-137 and Cs-134 activity in sheep remaining on upland areas contaminated by Chernobyl fallout with those removed to less active lowland pasture //J.Soc.Radiol.Protection., 1987, 7. P.71-73.

618 Гащак С.П., Архипов Н.П., Буров Н.И. Эффективность цезий-связывающих ветеринарных препаратов группы гексацианоферратов в условиях 30 км зоны Чернобыльской АЭС. Чернобыль, Минчернобыль Украины Научно-производственное объединение «Припять», 1994. 56 с.

619 Корзун В.Н. Эффективность профилактических средств при одновременном хроническом поступлении в организм цезия-137 и стронция-90. Автореферат дис. на соискание учен. степени канд. наук, Л.: 1970.

620 Короткова Е.И., Дорожко Е.В. 2010, Исследование антиоксидантных свойств биологически активных серусодержащих соединений вольампеметрическим и спектрофотометрическим методами // Химико-фармацевтический журнал, 2010, № 10. С.53-56.

621 Дорожко Е.В. Определение некоторых тиоловых соединений в биологических объектах методом вольтамперометрии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук,2010, Томск.

622 Штаркман И.Н. Антиоксидантные свойства аминокислот и образование долгоживущих радикалов белка под действием рентгеновского излучения. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук , 2008, Пущино, 107 с.

623 Spencer H., Kramer L., Norris C., Samachson J. Certain aspects of radiostrontium metabolism in man //Second Intern. Confer, on strontium metabolism. Glasgow and Strontian, 16-19 august 1972. P. 335-346.

624 Spencer H., Lewin I., Samachson J., Belcher M. J. Effect of aluminium phosphate gel on radiostrontium absorption in man. //Radiation Res., 1969. V. 38. № 2. P. 307-320.

625 Spencer H., Lewin I., Belcher M. J., Samachson J. Inhibition of radiostrontium absorption by aluminium phosphate gel in man and its comparative effect on radiocalcium absorption // Internat. J. Appl. Radiation and Isotop., 1969, V. 20, № 7, P. 507-516.

626 Belot V., Gailledrean G., Kzekiecki R. Sorption of strontium-90 by a naturally occuring aluminium oxide. //Health Phys., 1964, V. 10, № 8, P. 597.

627 Bonner W. P., Bevos H. A., Morgan J. J. Removal of strontium from water by activated aluminia.//Health Phys., 1966. V. 12. № 12, P. 1691 - 1703.

628 Berak L. Activated barium sulphate as a sorbent of small quantities strontium.//Collect, of Czechoslovacia chemical communications, 1965, V. 30, №5. P. 1490-1504.

629 Knajfl J., Smid A. Aktivovany siran barnatyx jako prostredek k zabra- neresopce radioaktivniho stroncia. Zprava 23/64, VLVDU JEP, Hraec Kralove, 1964.

630 Volf V. Retention of Sr-85 in rats, as influenced by calcium-activated barium sulphate.//Internet. J. Radiation Biol., 1964.V. 8. P. 509 -511.

631 Smid A., Knajfl I. Pouziti aktivovaneho siranubarnateho k anizeni resopce radiostroncia z gastrointestinalniho traktu // Cs. fysiob, 1966, V.15. P. 37-38.

632 Knajfl I. Pouziti aktivovaneho siranubarnateho pri peroralni kontaminaei radiostronciem (I. Vlastnostia priprava preparata).//Sbornik vedeckyeh praci: VLVDU JEP Hradec Kralove, 1970, sr. 47, S. 79-99.

633 Knajfl I., Smid A. Snizeni depozice radiostroncia aktivovanum siranebar-natym pri opakovane kontinualni kontaminaci krys per os.//Sbornik vedec-kyehpraei: VLVDU JEP Hradec Kralove, 1969, sr. 41, S. 67-76.

634 Вольф В. Воздействие на стронций перорально вводимых защитных средств непосредственно перед или вскоре после поступления изотопа в желудочно-кишечный тракт // Метаболизм стронция./ Под ред Ленихена и др. Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1971. С. 291-304.

635 Ильин Л. А., Борисов В. П., Кендыш М. М. и др. Результаты испытаний синтетических сорбентов (адсобара и полисурьмина) для ограничения резорбции

радиоактивного стронция.//Материалы Первой радио- биол. конф. соц. стран, 7 - 11 октября, 1974. Шпиндлерув Млын, Бедржихов. ЧССР, С. 132.

636 Volf V. Treatment of radiostrontium uptake in man // Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna, IAEA, 1963, P. 131-144.

637 Neruda O., Knejfl J., Smid A. Poziti aktivovaneho siranu barnateho pfi peroralni kontaminaci radiostronciem (III. Snizeni resorpce u lidi) // Sbornik vedeckych praci VLDU, Hradec Kralove», 1970, sr. 47, P. 113 -123.

638 Neruda O., Knajfl J. Reduction of radiostrontium absorption from human gastro - intestinal tract by activated barium sulfate. Proceedings of th 4-th conference on radiation hygiene. Jasna pod Chopkom. Czechoslovakia 1971, part II, P. 243-250.

639 Haug A., Smidsro O. The effect of divalent metals on the properties alginate solutions //Acta Chem. Scand., 1965, V. 19, P. 341-345.

640 Уолдрен-Эдвард Д., Пол Т. М., Скорина С. Уменьшение резорбции радиоактивного стронция производными альгиновой кислоты // Метаболизм стронция./ Под. ред. Ленихена и др. Пер. с англ. М., Атомиздат, 1971, С. 325-338.

641 Humphreys E. R., Howells G. R. Promotion of excretion of injected Sr^{85}, Ba^{133} and Ra^{224} from the rat by injected of sodium alginate.// Second International conference on strontium metabolism. Glasgow and Strontian, 16 - 19 August 1972. P. 315-332.

642 Skoryna S. C., Hong K. C., Tanaka V., Strasa J. F. Inhibition of radiostrontium absorption by chemically and enzymatically degraded products of alginates. //Second International conference of strontium. Glasgow Strontian, 16-19 August 1972. P. 297 - 307.

643 Haug A., Larsen B., Smidsred O. A study of alginic acid by partial acid hydrolisis.//Acta Chem. Scand., 1966, V. 20, № 2, P. 183-190.

644 Triffitt J. T. Binding of Calcium and Strontium by alginates.//Nature, 1968, V. 217. P. 457-458.

645 Hesp R., Ramsbottom B. Effect of sodium alginate in inhibiting uptake of radiostrontium by the human body. //Nature, 1965, V. 208, № 5017. P. 109-110.

646 Harrison J., McNeill K. G., Janiga A. The effect of sodium alginate on the absorption of strontium and calcium in human subjects. //Canad. Med. Assoc. J., 1966, V. 95. № 3. P. 532-553.

647 Humphreys E. R. Preparation of on oligoguluronide from sodium alginate. // Carbohyd. Res., 1967. V. 4. P. 507-509.

648 Sutton A. Reduction of strontium absorption in man by the addition of alginate to the diet. // Nature, 1967. V. 216, P. 1005-1007.

649 Carr T. E. F., Harrison G. E., Humphreys E. R., Sutton A. Reduction in the absorption and retention of dietary strontium in man by alginate. //Internat. J. Rad. Biol., 1968, V. 14, № 3. P. 225-233.

650 Sutton A., Harrison G. E., Carr T. E. F., Barltrop D. Reduction in the absorption of dietary strontium in children by on alginate derivative. //Internat. J. Rad. Biol., 1971. V. 19, № 1. P. 79-85.

651 Patrick G., Carr T. E. F., Humphreys E. R. Inhibition by alginates of strontium absorption studies in vivo and in vitro. //Internat. J. Rad. Biol., 1967. V. 12, № 5. P. 427-434.

652 Sutton A. Reduction in the retention of radioactive barium in rats followi the addition of sodium alginate derivatives in the diet. //Internat. J. Rad. Biol., 1972, V. 22, № 3, P. 297-300.

653 Humphreys E. R., Howells G. R. The effect of oral sodium alginate on the retention of radioactive barium in the rat. 5 eme Conress int. Contaminati par radionuclides osteotropes et radioprotection. Soc. franc, radioprot. Grenoble 1-5 fevrier, 1971. P. 593-598.

654 Sieva A. J., Fleshman D. G., Shore B. The effect of sodium alginate on the absorption and retention of several divalent cations //Health Phys., 1970, V. 19, № 2. P. 245-251.

655 Hodgkinson A., Nordin B., Hambleton J., Oxby C. B. Radioactive absorption in man: suppression by calcium and by sodium alginate. //Canad. Med. Assoc. J., 1967. V. 97, № 19, P. 1139-1143.

656 Пантелеева А. П. Взаимодействие альгиновой кислоты с катионами двух-, трехвалентных металлов // Радиоактивные изотопы во внешней среде и организме./ Под ред. Ю. И. Москалева. М.: Атомиздат, 1970, С. 243-247.

657 Новиков Б. Г., Белинская Ф. Ф., Матерова **Е.** А. Получение и некоторые свойства кристаллического сурьмяно-кислого катионита. //Вестн. ЛГУ, 1969. № 10, С. 97.

658 Ильин Л. А., Лихтарев И. А., Разумовский Н. О. и др. Эффективность некоторых сорбентов в уменьшении резорбции радиоактивного стронция в желудочно-кишечном тракте человека. //Мед. радиология, 1976, С. 42-49.

659 Новикова Н.В., Хамзамулин Р.О., Шелухина Н.П. и др. //Окружающая среда и здоровье человека. Бишкек, 1992, С.81-85.

660 Овсянникова Л.М., Качалай Д.П., Любенко П.Х., Соболева Л.П. Итоги оценки медицинских аварий на Чернобыльской АЭС// Тез докл. Респ. науч-практ. конф. Киев, 1991. С.164-165.

661 Припутина Л.С. Рациональное питание// Респ. Межвед. Сб. МЗ УССР. "Здоровья" 1991, с. 64-67.

662 Kohn R., Tibensky V. Collection of Czechoslovak Chem Commun 1971, 36, 92-100.

663 Дудкин М.С. Пищевая клетчатка как защита от радиации // Вопр. пит., 1997, № 2. С. 12-14.

664 Чаяло П.П., Береза В.Я., Яцула Г.С. и др. Влияние пектина и пектиносодержащих продуктов на некоторые метаболические показатели крови и ткани печени крыс: подвергшихся внешнему гамма-облучению. //Радиобиология. 1992, Т. 32, № 2., С. 211-217.

665 Щелкунов Л.Ф., Дудкин М.С. Пищевые волокна блокаторы и декорпораторы радионуклидов цезия и стронция.// Гигиена и санитария, 1999, № 2. С.40-44.

666 Bandazhevskaya G.S., Nesterenko V.B., Babenko V.I. et al. Relationship between caesium (^{137}Cs) load, cardiovascular symptoms, and source of food in 'Chernobyl' children - preliminary observations after intake of oral apple pectin . //Swiss Med Wkly., 2004, V. 134, № 49-50, P. 725-729.

667 Алтухова Г.А., Иванников А. Т., Морозов И. А. Попов Б.А. Влияние пищевых волокон на всасывание радионуклидов стронция и цезия из пищеварительного тракта. // Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм./.Под ред. доктора мед.наук В.С. Калистратовой, Москва, 1989. С. 65-73.

668 Калистратова В.С.,Конь И.Я., Заликин Г.А., .Нисимов П.Г., Романова И.Б., Шилина Н.М. Использование алиментарных факторов в рационе для уменьшения поступления радионуклидов в организм. Материалы научной конференции //Проблемы рационального питания детского и взрослого населения, проживающего на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС./ Под ред. Академика РАМН М.Н.Волгарева и члена корр. РАМН В.А.Тутельяна Брянск, 1993. С.47.

669 Калистратова В.С., Конь И.Я., Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Романова И.Б., Шилина Н.М. Экспериментальное обоснование целесообразности применения пектинов в составе рациона в случае хронического поступления радионуклидов в организм детей и взрослых.//IV Международная конференция: Чернобыльская катастрофа: прогноз профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших. Минск 21-23 марта 1995 г. С. 402-405.

670 Корзун В.Н. Проблемы питания в условиях крупномасштабной ядерной аварии и её последствия.// International Journal of Radiation Medicine, 1999, 2 (2): 75-91.

671 Аймухамедова Г.Л., Алиева Д.Е., Шелухина Н.Л. Свойства и применение пектиновых сорбентов. Фрунзе: Илим, 1984, 130 с.

672 Деревяго И.Б., Корзун В.П., Литенко В.А., Циперсон Б.А. Пектино-витаминный порошок как профилактическое средство при попадании радионуклидов и тяжелых металлов в организм человека. //Медицинский журнал Узбекистана, 1991, № 11. С. 57-60.

РАДИОБИОЛОГИЯ
ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ

Под общей редакцией
доктора медицинских наук В.С. Калистратовой

Подписано в печать 16.05.2012 г.
Формат 45x62/16. 29 печ. л.
Печать офсетная.
Тираж 150 экз. № зак. 178

Отпечатано в типографии
ГНЦ РФ ФГБУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»
123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46