

Вплив індикаторних доз радіоактивного стронцію на картину периферичної крові у кроликів

Р. Д. Нікітенко

Застосування променевої енергії, зокрема у вигляді радіоактивних ізотопів, набуло останнім часом настільки широкого масштабу, що важко, мабуть, назвати хоч би одну галузь народного господарства чи науки, де б певне число людей не стикалося з іонізуючим випромінюванням в тих чи інших формах і дозах.

Однак вплив на організм дуже малих, індикаторних доз радіоактивних ізотопів, які застосовуються в численних дослідженнях, проваджуваних за методом «мічених атомів», досі вивчено недостатньо.

В лабораторії, керованій академіком АН УРСР Р. Є. Кавецьким, було показано, що біохімічний (рівень цукру) і морфологічний склад периферичної крові кроликів змінюється навіть під впливом таких незначних доз радіозаліза і радіофосфору, як 3,5—7,5 μC .

Зміни формених елементів в основному стосуються білої крові і полягають у лейкоцитозі з максимумом на другу добу після введення радіоактивного препарату, в лімфопенії, морфологічних явищах розпаду лімфоцитів, гіперсегментозі і каріорексисі гранулоцитів.

В цій праці висвітлені результати аналогічного дослідження з менш вивченим ізотопом — стронцієм-89.

Цей ізотоп, який є бета-випромінювачем з максимальною енергією проміння 1,5 мев, у порівняно великих кількостях міститься в продуктах розпаду урану, що зумовлює можливість його стикання з організмом людини. Це й викликає необхідність його вивчення.

Крім того, здатність радіоактивного стронцію нагромаджуватись і міцно затримуватись у кістках привертає увагу деяких дослідників (Беллоу), які вивчають питання про використання цього ізотопу для лікування кісткових пухлин і кісткових метастазів інших злоякісних новоутворень.

Проте, як відзначають деякі автори (Джекобсон, Лоренц), терапевтичний ефект цього ізотопу супроводжується пошкодженням кісткового мозку. Джекобсон, Маркс і Лоренц вказують на те, що навіть доза в 0,25 μC спричиняє пригнічення гетерофілів (гранулоцитів) у крові щурів.

Ці дані ще більше підвищують інтерес до детального вивчення впливу стронцію-89 і, зокрема, найменших його доз на кровотворну систему.

Ми досліджували зміни периферичної крові у кроликів під впливом 5 μC радіостронцію (стронцію-89) у вигляді його азотнокислої солі. Таку дозу, виготовлену шляхом відповідного розведення препарату фізіологічним розчином, вводили в крайову вену вуха кролика. Кров у піддослідних тварин досліджували не менш як двічі до введення стронцію-89 (востаннє безпосередньо перед введенням), потім через 1 год., 1, 2, 3, 5, 7 і 10 діб після введення. В крові за звичайними методиками ви-

значали РОЕ, вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів в 1 мм^3 і підраховували лейкоцитарну формулу.

Ми вважали доцільним також перевірити реакцію крові на повторне введення такої самої дози. Для цього через тиждень після кінця досліду, коли кров тварин поверталася до норми, їм знову вводили стронцій-89 у тій самій дозі і дослідження повторювали за вже описаною схемою.

У контрольних тварин, яким внутрішньо вводили розчин нерадіоактивного азотнокислого стронцію, дослідження провадилося так само, як і у кроликів в основному досліді.

Дослідження проведене на 14 піддослідних і 12 контрольних тваринах. Повторне дослідження вдалося провести тільки у 8 тварин з основного досліду і у 4 тварин — з контрольного, бо решта кроликів загинула з причин, не зв'язаних з даним експериментом.

Результати дослідів наведені графічно у вигляді кривих, які відображають середньоарифметичні для кожної групи тварин показники картини крові на різних етапах дослідження.

Початкові зміни периферичної крові при першому введенні радіостронцію в основному стосувались клітин лейкоцитарного ряду. Загальна кількість лейкоцитів в 1 мм^3 крові падала вже через 1 год. після введення препарату в середньому на 1300 клітин (на 22%). Потім, на першу, другу або третю добу поступово розвивався лейкоцитоз, кількість лейкоцитів перевершувала вихідний рівень в середньому на 16% (на 600—3300 клітин) з наступним зниженням їх кількості на п'ятий день і поступовим поверненням до вихідних величин на десятий день. Іноді до цього часу кількість лейкоцитів не досягала або трохи перевищувала вихідний рівень.

Ці зміни загальної кількості лейкоцитів повністю відбивали викликані радіостронцієм коливання абсолютного числа лімфоцитів в 1 мм^3 крові. Крива, яка відображає ці коливання, закономірно повторює у всіх кроликів попередню криву. Різниця полягає лише в тому, що навіть на висоті підйому (на першу—третю добу) кількість лімфоцитів не тільки значно не перевищує вихідних величин, а в половини тварин навіть не досягає їх.

Значно менш виражені і більш різноманітні коливання спостерігаються щодо абсолютного числа сегментоядерних нейтрофілів у окремих тварин. Ці клітини, починаючи з першого дослідження, через 1 год. після ін'єкції стронцію-89 і в наступні три доби виявляють кількісне зростання, яке збігається з періодом максимального підвищення загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів. Кількість сегментоядерних нейтрофілів в середньому збільшується на 900 клітин, тобто перевищує вихідний рівень на 45%. В дальшому, на п'ятий день, абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшувалась і на десятий день дослідження поверталась до норми.

Кількість паличкоядерних нейтрофілів істотно не змінювалась, хоч іноді і збільшувалась у перші дні після введення ізотопу. При цьому в крові з'являлись клітини, аналогічні клітинам подразнення Тюрка.

Під впливом радіостронцію відбувались не тільки кількісні, а й якісні зрушення різних груп клітин крові. Щодо лімфоцитів вони полягали в розпаді й амітозі; щодо паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів — у розпаді клітин і гіперсегментозі.

Зміни червоної крові при першому введенні стронцію-89 мало відрізнялись від фізіологічних коливань і полягали в незначному збільшенні (на 500 тис.) числа еритроцитів і вмісту гемоглобіну (на 5—10%) на третій день після введення стронцію-89. В дальшому спостерігалось зниження цих показників з поверненням їх до норми.

Таким чином, через 10 днів після введення стронцію-89 картина

крові
ників.

П
кож н
тварин

Піс
ли на 2
лись та
Які
лейкоци
спостері
нормалі
дження
шилась
збільшу
сягала 1

Заг
лімфоци
після пер
цитів на
здебільш

Кри
першому
загальне
Змін
тер, ніж
різко пад
першому
валась, п

крові у піддослідних тварин майже не відрізнялась від вихідних показників.

При дослідженні на 18-й день після ін'єкції препарату в крові також не виявлялось відхилень від норми в її білому ряді, але у деяких тварин відзначалось зниження кількості еритроцитів (на 1 млн. клітин).

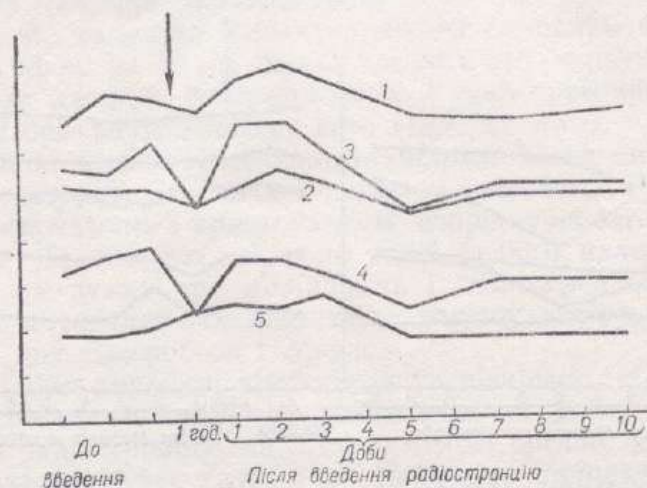


Рис. 1. Зміни периферичної крові у кроликів при первинному введенні $5 \mu\text{C}$ радіоактивного стронцію (Sr^{90}).

Позначення кривих: 1 — кількість гемоглобіну; 2 — кількість еритроцитів; 3 — загальна кількість лейкоцитів; 4 — абсолютна кількість лімфоцитів; 5 — абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів.

Кожна поділка шкали відповідає: для гемоглобіну — 10%; для еритроцитів — 1 млн. клітин в 1 мм^3 крові; для лейкоцитів, лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів — 1000 клітин в 1 мм^3 крові.

Після повторного внутрішнього введення стронцію-89, яке проводили на 21-й день після першої ін'єкції, в периферичній крові спостерігались такі зміни.

Якщо перше введення ізоотопу найбільш відбивалось на клітинах лейкоцитарного ряду, то тепер значні і порівняно більш стійкі зміни спостерігались у червоній крові. Хоч вміст гемоглобіну залишався на нормальному рівні, кількість еритроцитів, яка вже на початку дослідження трохи знизилась, тепер значно (в середньому на 1,5 млн.) зменшилась уже через годину після введення стронцію-89. Дуже повільно збільшуючись, вона на кінець дослідження — через 10 днів — ще не досягала вихідних показників (3,5—4,5 млн.).

Загальний характер змін кількості лейкоцитів і абсолютного числа лімфоцитів не змінювався в порівнянні з відповідними величинами після першого введення радіостронцію. Однак загальна кількість лейкоцитів на першу—третю добу після ін'єкції ізоотопу рідко перевищувала, а здебільшого не досягала вихідних величин.

Криві абсолютного числа лімфоцитів не так закономірно, як при першому введенні ізоотопу, повторювали характер кривих, що відбивають загальне число лейкоцитів, і швидше повертались до вихідного рівня.

Зміни гранулоцитів, зокрема нейтрофілів, мали трохи інший характер, ніж після першого введення радіостронцію. Абсолютна їх кількість різко падала уже через годину після ін'єкції, чого не спостерігалось при першому введенні ізоотопу. В дальшому кількість гранулоцитів збільшувалась, проте на третю добу здебільшого ще не досягала вихідних ве-

личин. У деяких тварин (4) цього підвищення взагалі не було і навіть в кінці дослідження кількість сегментоядерних нейтрофілів значно не досягала норми і вихідного рівня.

Закономірності в зміні кількості паличкоядерних нейтрофілів було важко встановити. Однак молоді клітини міелоїдного ряду з'являлись

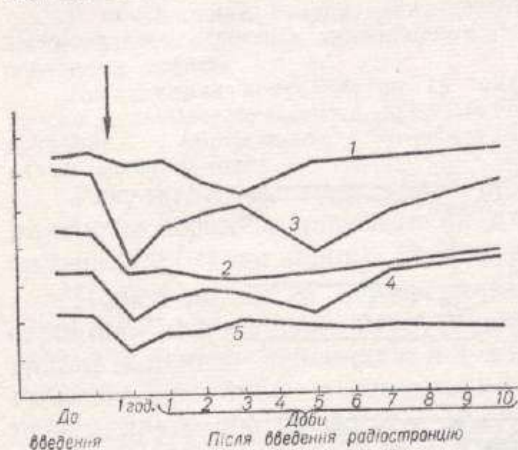


Рис. 2. Зміни периферичної крові у кроликів при повторному введенні 5 μ C радіоактивного стронцію (Sr^{89}).
Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

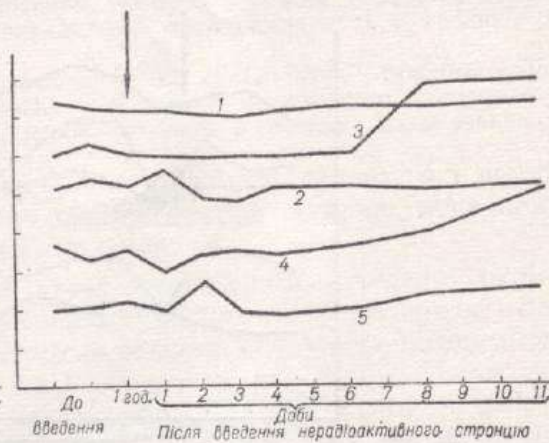


Рис. 3. Контроль I. Зміни периферичної крові у кроликів при первинному введенні нерадіоактивного стронцію ($Sr(NO_3)_2$).
Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

при повторному введенні стронцію-89 значно рідше, ніж при першому введенні.

Морфологічні зміни в основному полягали в розпаді клітин, появі токсичної зернистості, вакуолізації ядер, пікнозії тощо.

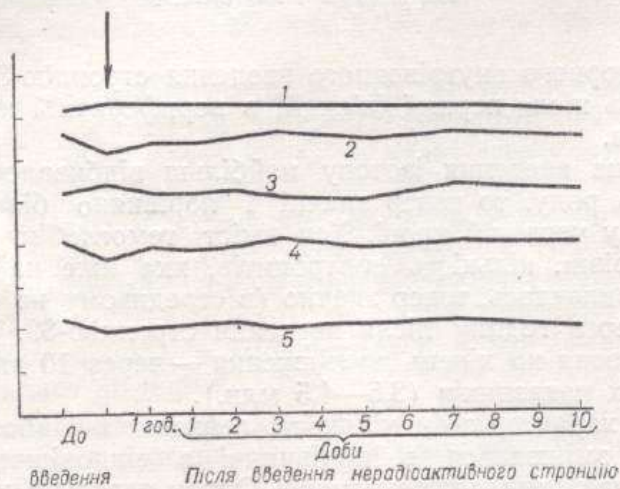


Рис. 4. Зміни периферичної крові у кроликів при повторному введенні нерадіоактивного стронцію ($Sr(NO_3)_2$).

Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

Порівнюючи дані, що характеризують зміни периферичної крові при першому і при повторному введенні стронцію-89, можна відзначити, що, незважаючи на їх спільний характер, є і деякі відмінності. Початкова реакція на радіоактивний препарат в обох випадках проявляється падінням кількості формених елементів крові. При першому введенні ізотопу це падіння в основному стосується лімфоцитів, при повторно-

му — всіх клітинних елементів. Дальші зміни при первинному введенні в основному спостерігаються в лейкоцитарному ряді, а при повторному — стосуються переважно еритроцитів. Коливання абсолютної кількості клітин лейкоцитарного ряду при первинному введенні більше виражені, але швидше і повніше повертаються до вихідного рівня, ніж при повторному введенні радіостронцію.

Загальний же характер змін аналогічний описаним багатьма авторами реакціям крові на вплив більш високих доз іонізуючого випромінювання від інших джерел: рентгенівського і гама-проміння, бета-проміння фосфору-32 при внутрішньому його введенні тощо.

Фазу падіння кількості лейкоцитів відразу після опромінення відзначає багато авторів. Єгоров і Бочкарьов вважають її обов'язковою, але дуже короткочасною і приписують їй нейрогенне, вегетативно-судинне походження. Те, що основна роль у цій реакції належить лімфоцитам, наводить на думку про можливість і безпосереднього впливу випромінювання на ці клітини. Їх підвищену радіочутливість відзначає ряд авторів, серед них Джекобсон і Маркс.

Незначні зміни кількості лімфоцитів на пізніших етапах як первинного, так і особливо повторного дослідження свідчать, очевидно, про менший вплив радіостронцію на лімфопоетичні органи. Джекобсон вважає, що лімфатичні вузли і селезінка майже не підпадають під вплив цього ізотопу.

Дальші зміни при первинному введенні радіостронцію, а саме збільшення кількості нейтрофілів, еритроцитів, з'явлення молодих клітин в руслі крові, слід, очевидно, пояснити реакцією подразнення кісткового мозку.

Всі зміни периферичної крові при повторному введенні стронцію-89 — падіння кількості еритроцитів і нейтрофілів, відсутність вираженого лейкоцитозу на перший-другий день після ін'єкції ізотопу, рідка поява молодих форм і відсутність нормалізації числа еритроцитів і лейкоцитів в кінці дослідження — все це свідчить про інший характер реакції кісткового мозку. Видимо, тут має значення те, що кістковий мозок на цей час відчуває вплив хоч і дуже малої, але тривало (протягом 20—30 днів) діючої дози радіоактивного ізотопу. Це пояснюється тим, що активність тільки первинно введенного стронцію-89 до моменту повторного дослідження не зменшується ще навіть наполовину, оскільки період його напіврозпаду становить 55 днів, а виділення з організму після концентрації в кістках надзвичайно мале — 0,02% на добу (Тарусов).

Висновки

1. Як первинне, так і повторне внутрішнє введення радіоактивного стронцію в малих — індикаторних ($5 \mu C$) дозах спричиняє зміни периферичної крові у кроликів.

2. При первинному введенні препарату найбільш виражені зміни спостерігаються в білій крові, особливо щодо лімфоцитів (лімфопенія). Зміни еритроцитів і нейтрофілів свідчать про тимчасове подразнення кісткового мозку.

3. Повторне введення стронцію-89 викликає найбільші зміни клітин, продукція яких залежить від діяльності кісткового мозку, — еритроцитів і нейтрофілів, кількість яких значно зменшується. Видимо, відбувається пригнічення функціональної діяльності кісткового мозку, викликане кумуляцією радіоактивного ізотопу в кістках.

ЛІТЕРАТУРА

- Егоров А. П., Бочкарев В. В., Кроветворение и ионизирующая радиация, М., Медгиз, 1950.
 Тарусов Б. Н., Биологическое действие излучений, М., Медгиз, 1952.
 Bertram V. A., Low Beer B. V. A., The Clinikal Use of Radioaktive Isotopes, 1950.
 Hamilton I., Radiology, v. 39, 5, p. 541, 1942.
 Jacobson, Simmons E. a. Block M. H., The Journ. of Laboratory a. Clinical Medicine, v. 34, 12, p. 1640, 1949.
 Jacobson, Marks, Lorenz, Radiology, v. 52, 13, p. 371, 1949.
 Jacobson, Amer. Journ. Roentg., v. 72, 4, p. 543, 1954.
 Jacobson, Marks, Radiology, v. 93, 3, p. 286, 1947.
 Pecher C., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., v. 46, p. 86, 1946.
 Київський науково-дослідний рентгено-радіологічний та онкологічний інститут, лабораторія радіоактивних ізотопів.

Влияние индикаторных доз радиоактивного стронция на картину периферической крови у кроликов

Р. Д. Никитенко

Резюме

Изучалось влияние индикаторных доз радиоактивного стронция на картину периферической крови кроликов при однократном и повторном введении изотопа.

Исследование проводилось до и после введения изотопа — через час, на 1, 2, 3, 5, 7 и 10 сутки. Повторно радиоактивный стронций вводили через неделю после конца первого опыта. Исследование крови проводилось по той же схеме.

Как первичное, так и повторное введение стронция-89 вызывает определенные изменения в периферической крови у кроликов. При первичном введении изотопа эти изменения в основном касаются белой крови, особенно лимфоцитов (лимфопения). Изменения нейтрофилов и эритроцитов свидетельствуют о временном раздражении костного мозга.

Повторное введение радиостронция вызывает уменьшение числа клеток, продукция которых зависит от деятельности костного мозга — эритроцитов и нейтрофилов. Это вызвано, очевидно, угнетением костного мозга в результате кумуляции радиоактивного изотопа в костях.

Общий характер изменений крови соответствует нарушениям, вызванным большими, не индикаторными дозами изотопов.

Вплив

Пост
 можливіс
 ція в тих
 нити «під
 нення в
 іншого па
 Число
 гіперергіч
 різномані
 зв'язане з
 Фенол
 свідчить і
 клінічними
 нізму мікр
 Ряд д
 співробітн
 патогенезі
 хворюванн
 З'ясує
 типом фер
 Питав
 Шварцман
 про вплив
 Так, В. А.
 Шварцман
 мінюванні
 деяких ви
 В. Ф.
 ликах з ві
 палу пром
 ся. Дані В
 нізму при
 Динаміка
 залежно ві
 Бекер
 деяких кро
 загального
 строків від
 В цій
 мінень на