

DOI 10.12737/article_5a251dd2e01c02.38141187

**Е.С. Жорова, И.К. Беляев, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова,
Г.С. Тищенко, В.П. Сапрыкин, А.С. Самойлов**
**ДИОКСИД ПЛУТОНИЯ-239 В ЛЕГКИХ. СООБЩЕНИЕ 2: ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ КРЫС,
ИНДУЦИРОВАННАЯ ИНТРАТРАХЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ДИОКСИДА ПЛУТОНИЯ-239**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: Elezhorova@yandex.ru

Е.С. Жорова – в.н.с., к.б.н.; И.К. Беляев – зав. лаб., к.б.н.; В.С. Калистратова – в.н.с., д.м.н.; И.М. Парфенова – н.с.;

Г.С. Тищенко – н.с.; В.П. Сапрыкин – зав. лаб., д.м.н.; А.С. Самойлов – ген. директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, д.м.н.

Реферат

Цель: Изучение патологии легких, индуцированной интратрахеальным введением диоксида плутония-239 и получение экспериментальных данных о дозозависимом профиле отдаленных последствий.

Материал и методы: Диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) вводили белым нелинейным крысам-самцам однократно интратрахеально в количестве 100 кБк/кг массы тела. Подопытных животных наблюдали в течение всей жизни. Использованы радиометрические, гистоавторадиографические, гистологические и статистические методы исследования. Показателями патологии легких служили воспалительные, склеротические, предопухолевые и опухолевые изменения легких.

Результаты: Расчет индивидуальных поглощенных доз в легких показал их разброс от 1 до 400 Гр. Представлен количественный анализ отдаленной патологии легких по группам со средними поглощенными дозами от 7 до 306 Гр. Введение $^{239}\text{PuO}_2$ значительно увеличило частоту склеротических изменений легких по сравнению с интактными крысами (11 и 46 % соответственно). Опухоли в легких обнаружены у 20 % интактных крыс и у 51 % крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$. Преобладали злокачественные новообразования эпителиального генеза, которые сформировались у 9 % крыс биологического контроля и у 41 % крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$. Выявлена зависимость частоты патологических изменений легких от поглощенной в органе дозы.

Заключение: Однократное интратрахеальное введение $^{239}\text{PuO}_2$ увеличило частоту патологических изменений легких крыс по сравнению с интактными животными. С возрастанием поглощенной дозы в легких увеличивается доля крыс с пневмосклерозами, опухолями эпителиального генеза и множественными опухолями. Наиболее показательны аденокарциномы и плоскоклеточные раки. С возрастанием поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей. Зависимость доза – вероятность эффекта для каждого типа неопухолевой и опухолевой патологии имеет собственный характер. Для опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, локализованных в легких, выявлена противоположная, чем для опухолей эпителиального генеза, зависимость частоты их образования от поглощенной дозы.

Ключевые слова: диоксид плутония, интратрахеальное введение, крысы, поглощенные дозы, патология легких

Поступила: 29.11.2016. Принята к публикации: 09.11.017

Введение

В атомной индустрии по-прежнему актуальной остается проблема безопасности работ с плутонием – особо радиотоксичным радионуклидом. Согласно многочисленным экспериментальным и эпидемиологическим исследованиям, наибольшую опасность для здоровья представляют труднорастворимые или легкогидролизующиеся при рН организма низкотранспортабельные соединения плутония, в том числе диоксид плутония-239 [1–3].

Основным путем его поступления в организм человека как при глобальных атмосферных выпадениях, так и в профессиональных условиях в процессе промышленного получения и применения, являются органы дыхания. Региональное отложение аэрозолей ^{239}Pu в дыхательной системе зависит, главным образом, от размера частиц. Диоксид ^{239}Pu относится к классу У согласно модели МКРЗ (публикация 19). Модель предусматривает удержание аэрозолей диоксида ^{239}Pu в легких в течение нескольких лет и предсказывает, что после ингаляции в кровь переходит около 5 % [3, 4].

При рассмотрении значимости ингаляционного пути поступления ^{239}Pu в организм человека необходимо выделить следующее:

- плутоний быстро окисляется, и поэтому нерастворимый диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) будет наиболее распространенной формой радионуклида в воздухе;
- физические свойства (дисперсность) и химическая растворимость аэрозолей плутония определяют задержку радионуклида в легких и скорость его перехода в кровь;

– медленный легочный клиренс труднорастворимого диоксида определяет высокие уровни облучения этого органа по сравнению с другими [4].

Одним из основных детерминированных эффектов радиационного воздействия является плутониевый пневмосклероз. Описаны основные патогенетические звенья формирования плутониевого пневмосклероза при ингаляции соединений плутония разного класса транспортабельности [4].

Наиболее значимой формой отдаленных последствий поражения трансурановыми радионуклидами является бластомогенный эффект. Образование опухолей после инкорпорации радионуклидов наблюдается в широком диапазоне доз, в том числе при дозах, не сокращающих продолжительность жизни животных и не приводящих к изменениям в клеточном составе периферической крови [3]. Факторами влияния на избыточную частоту злокачественных опухолей легкого при внутрилегочной инкорпорации α -излучателей являются пути поступления, химическая форма и природа радионуклидов [5].

Каждый опыт с диоксидом плутония уникален, поскольку абсолютно точное воспроизведение условий эксперимента практически невозможно.

Цель работы – изучение патологии легких, индуцированной интратрахеальным введением диоксида плутония-239 и получение фактических данных о дозозависимом профиле отдаленных последствий.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 270 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 70 сут. Диоксид плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) с размером частиц 1–2 мкм получен прокаливанием оксалата плутония при 600 °С. Содержание примесного ^{241}Am составляло 1,2 % общей α -активности.

Диоксид плутония вводили крысам однократно интратрахеально в объеме 0,2 мл в количестве 100 кБк/кг массы тела с помощью шприца и металлического изогнутого зонда с оливообразным утолщением на конце [6].

Количественное содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в органах, тканях и экскрементах животных определяли по примесному ^{241}Am на спектрометре Gamma-Trac или на жидкостном сцинтилляционном счетчике Delta-300 фирмы Tracor (США) по методу И.А. Бочвар, описанному в работе [7].

Поглощенные дозы на лёгкие рассчитаны за время жизни каждой крысы после введения $^{239}\text{PuO}_2$ при использовании кривых легочного клиренса согласно уравнению из работ [8, 9] с учетом трех эффективных периодов полувыведения радионуклида.

Животных наблюдали в течение всей жизни. Павших крыс вскрывали, легкие подвергали гистологической обработке. Анализировали показатели патологии легких животных, переживших 200 сут от начала эксперимента.

Для гистологического исследования кусочки легких фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, затем подвергали обычной гистологической обработке с заливкой в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Экспериментально установлено, что у крыс при интратрахеальном введении $^{239}\text{PuO}_2$ распределение индивидуальных поглощенных доз приближается к логарифмически нормальному, продолжительность жизни – к распределению χ^2 . Все показатели характеризуются существенным количественным варированием. В связи с этим для продолжительности жизни рассчитывали среднее гармоническое, а для поглощенных доз в легких – среднее геометрическое [10]. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали критерии Стьюдента, χ^2 , двусторонний критерий Фишера, Шеллинга–Вольфейля и критерий знаков [11]. Для обработки данных использовали пакет прикладной статистики в составе Microsoft office Excel 2003 и пакет программ «Статистика» версии 6.

Анализ патологических последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония проводили по группам, сформированным на основании значений индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок с возвращением вариант в генеральную совокупность [12].

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) крыс биологического контроля составила ~ 633 сут. Введение диоксида плутония в количестве 100 кБк/кг массы тела на продолжительность жизни животных влияния не оказало. Наличие воспалительных заболеваний легких у крыс, павших в возрастном диапазоне от 10 до 27 мес, отмечено у 77 и 88 % интактных и получивших $^{239}\text{PuO}_2$ животных соответственно (табл. 1). Гистологический анализ легких позволил дифференцировать их как

Таблица 1

Характеристика состояния легких крыс интактных и получивших однократно интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$ в количестве 100 кБк/кг массы тела

Показатель		Биоконтроль		$^{239}\text{PuO}_2$	
Количество обследованных крыс		44		194	
Средняя гармоническая продолжительность жизни, сут		633±55		547±25	
Частота		абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания лёгких		34	77	172	88*
Пневмоклероз		5	11	90	46*
Лимфоидная ткань	гипоплазия	0	0	13	7
	гиперплазия	11	24	32	16
Гиперплазия эпителия бронхов		10	22	35	18
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		2	4	11	6
Мета-, гипер- и неопластические изменения эпителия легких		13	29	102	53*
Количество крыс с опухолями		9	20	98	51*
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:**		4	9	80	41*
плоскоклеточным раком		1	2	44	23*
аденокарциномами		0	0	48	25*
анапластическим раком		2	5	12	6
Индекс реализации эпителиальных опухолей, %		38		78	
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:		5	11	21	11
лимфосаркомаами и ретикулосаркомаами		3	7	15	8
лейкозаами		2	5	6	3
Фибросаркомаами		0	0	3	2
С множественными опухолями		0	0	27	14

Примечание: * – различия по отношению к биоконтролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$;

** – количество крыс с различными типами эпителиальных опухолей может не совпадать с их суммой вследствие наличия иных редких видов опухолей или новообразований разных типов у одной крысы;

± – доверительный интервал при уровне значимости 0,01

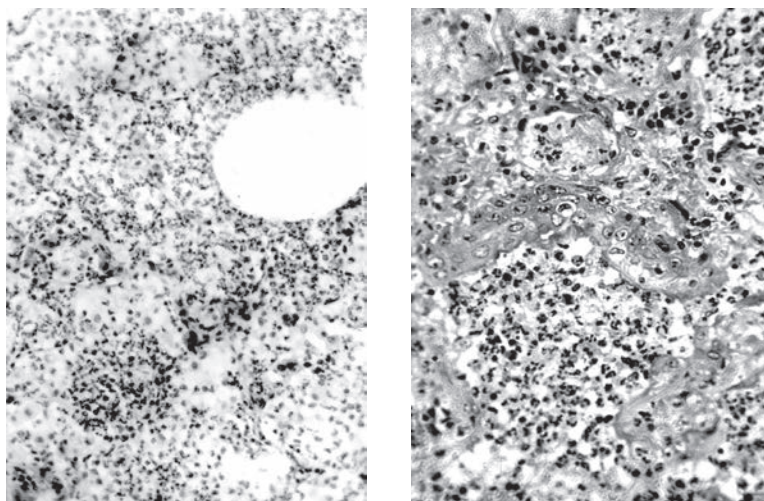


Рис. 1. Гнойно-некротическая пневмония в легких крыс, получивших диоксид плутония интратрахеально

острые и хронические пневмонии, бронхиты, абсцессы, бронхоэктазы и гнойно-некротические пневмонии (рис. 1).

В легких экспериментальных крыс отмечены изменения со стороны бронхоассоциированной лимфоидной ткани как гипо-, так и гиперпластического характера. Гипопластические изменения с уменьшением количества лимфоцитов, центров размножения и с преобладанием плазматических клеток в перибронхиальной лимфоидной ткани наблюдались только у животных после введения $^{239}\text{PuO}_2$. Гипоплазию лимфоидной ткани, отсутствующую у интактных животных, можно расценивать как неспособность органной иммунной системы адекватно реагировать на воспалительные процессы в легких, возникшую в результате как прямого радиационного воздействия, так и опосредованных факторов. Гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани имела место как у интактных, так и у опытных крыс. Такая гиперплазия с увеличением количества лимфоидных клеток, с крупными активными «светлыми» центрами, большим количеством бластных форм может быть или проявлением ответной реакции местной иммунной системы на

комплекс патологических процессов, развивающихся в легких, или предопухолевым состоянием лимфоидной ткани органа.

Согласно литературным данным, при поражении крыс плутонием ^{238}Pu соотношение воспалительных заболеваний легких и реакции лимфоидной ткани иное, чем у интактных животных. Воспалительные процессы в легких интактных крыс сопровождаются гиперплазией и активизацией В-зависимых зон бронхоассоциированной лимфоидной ткани. В лимфоидной ткани легких у крыс, получивших плутоний, деструктивные изменения сочетаются с гиперплазией и пролиферацией иммунобластов и плазматических клеток. По мере усиления деструктивно-воспалительных изменений легких нарастает гипоплазия, атрофия или плазматизация лимфоидной ткани. Это свидетельствует об отсутствии корреляции между состоянием лимфоидной ткани легкого и регионарных лимфатических узлов со стадией воспалительного процесса у крыс-носителей ^{238}Pu , то есть об изменении иммунологической активности у этих животных [13].

Введение $^{239}\text{PuO}_2$ статистически значимо привело к увеличению количества крыс со склеротическими

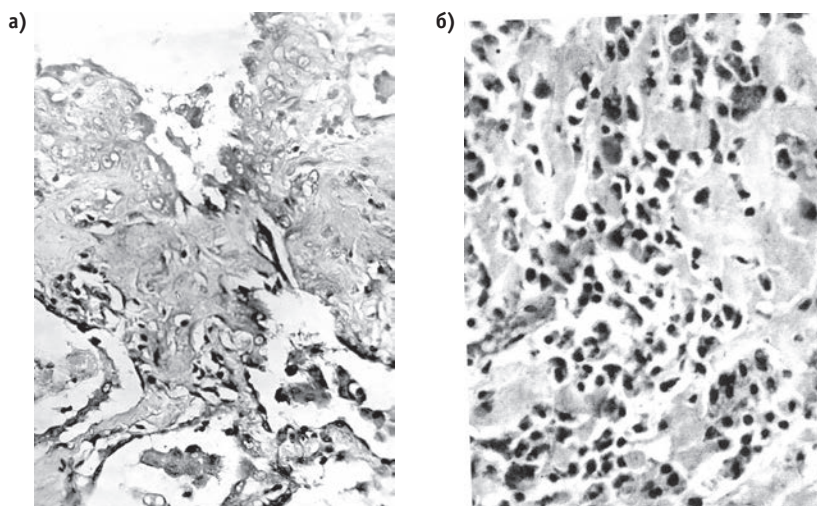


Рис. 2. Очаги пневмосклероза в легочной паренхиме (а) и бронхоассоциированной лимфоидной ткани (б)

изменениями легких по сравнению с интактными крысами (табл. 1). В легких интактных крыс склеротические изменения имели исключительно мелкоочаговый характер, тогда как у крыс-носителей диоксида плутония встречались обширные склеротические участки, которые были представлены грубыми гиалинизированными бесклеточными участками и диффузным склерозом межальвеолярных перегородок (рис. 2а). В генезе склеротических изменений легких значительную роль играет прямое повреждение легочной паренхимы α -излучением ^{239}Pu , нарушение гемодинамики и воспалительные процессы. Участки склерозирования и плазматизации стромы встречались и в перибронхиальной лимфоидной ткани (рис. 2б).

У крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, частота формирования злокачественных новообразований, локализованных в легких, достоверно превышала уровень биологического контроля. Опухоли в легких обнаружены у 20 % интактных крыс и у 51 % крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$. Преобладающими были опухоли эпителиального генеза (плоскоклеточные раки, аденокарциномы, анапластические раки), которые сформировались у 9 % крыс биологического контроля и у 41 % крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ (табл. 1).

Развитию аденокарцином и анапластических раков предшествуют различные типы гиперпластических и метапластических изменений паренхимы легких – гиперплазия эпителия бронхов с образованием сосочковых структур и аденоматозных разрастаний, возникновение микроскопических «гнезд» из атипичных клеток, очаговая метаплазия эпителия альвеол.

Гиперплазия эпителия – одно из первых морфологически идентифицируемых изменений эпителия бронхов, которое часто предшествует развитию опухоли [14, 15].

В нашем эксперименте гиперпластические и метапластические процессы в эпителиальной ткани бронхов и альвеол встречались как у интактных, так и у опытных крыс (табл. 1). В паренхиме легких отмечали плоскоклеточную метаплазию эпителия бронхов и

альвеол с различными вариантами дифференцировки клеток (рис. 3).

Плоскоклеточные раки состояли из участков плоского эпителия различного размера неправильной формы, иногда с фокусами распада и ороговением. Выражены атипизм, полиморфизм и пролиферация клеток. Фокусы плоскоклеточного рака нередко были мультицентрическими, связанными с очагами пневмосклероза. Аденокарциномы легких представляли собой узлы из различной формы железистых структур из атипичных клеток, с более или менее оформленной стромой (рис. 4). Анапластический рак выглядел как пласт полиморфных клеток без признаков специфической дифференцировки со скудной стромой. В единичных случаях в опухолевый процесс была вовлечена соединительная ткань легких.

Наблюдали и высокую частоту формирования опухолей неэпителиального генеза, в том числе в группе интактных животных (рис. 5). Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани (гематосаркомы) представлены лимфо- и ретикулосаркомаами легких и лимфатических узлов и миелоидными лейкозами. Массивные очаговые и диффузные инфильтраты из незрелых пролиферирующих миелоидных клеток нами расценивались как морфологическое подтверждение миелоидного лейкоза. Соотношение опухолей лимфоидной ткани и лейкозов составило 71 и 29 %. Аналогичные данные (63,4 и 29,3 % соответственно) были получены Sanders С.Л. в эксперименте с интратрахеальным введением нитрата плутония-238 [цит. по 16].

У крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$, частота патологических изменений в легких зависела от поглощенной в органе дозы. Фактически диапазон индивидуальных поглощенных доз составил 0,16–419 Гр. При средних поглощенных дозах в группах от 7 до 306 Гр зависимости средней продолжительности жизни от дозы не отмечено. Достоверное увеличение количества крыс с воспалительными заболеваниями легких по сравнению с группой биологического контроля обнаружено при дозах 32, 87 и 128 Гр (табл. 2).

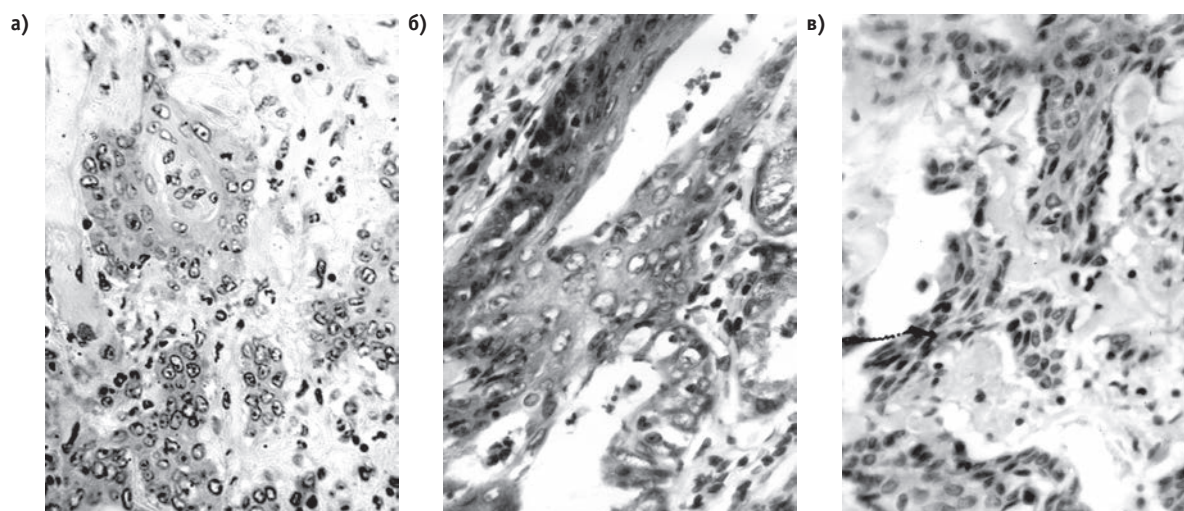
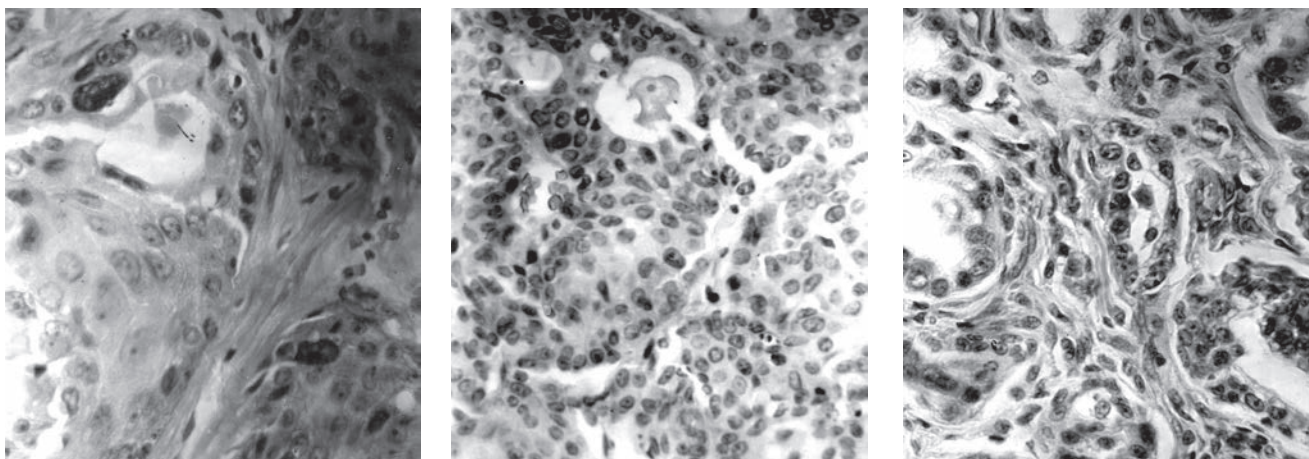


Рис. 3. Варианты плоскоклеточной метаплазии эпителия: метаплазия эпителия альвеол (а), гиперплазия эпителия бронхов (б), образование сосочковых структур (в)



Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки клеток

Аденокарцинома легких

Рис. 4. Опухоли легких эпителиального генеза

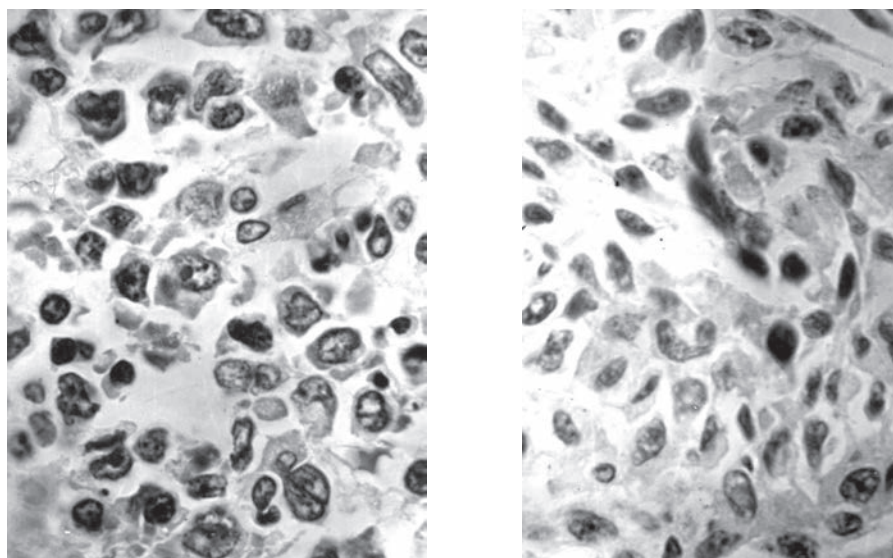
В исследуемом диапазоне поглощенных доз отмечена тенденция уменьшения частоты гиперпластических и увеличение частоты гипопластических изменений бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Это соответствует представлениям о соотношении воспалительных заболеваний легких и реакции лимфоидной ткани у крыс с внутрилёгочной инкорпорацией плутония [8].

Отмечена зависимость частоты развития пневмосклерозов от поглощенной дозы в легких (табл. 2, рис. 6). Статистически значимое по отношению к биоконтролю увеличение количества крыс с пневмосклерозом имеет место во всем исследованном диапазоне средних доз от 7 до 306 Гр. С возрастанием поглощенной дозы количество крыс с пневмосклерозом увеличивается. Максимальная частота развития пневмосклероза (56 %) отмечена в группе крыс со средней поглощенной дозой 212 Гр. При средних поглощенных дозах более 60 Гр процесс склерозирования активизируется и выражается в образовании в легких массивных соединительно-тканых полей.

Предопухолевые изменения в виде гиперплазии и метаплазии эпителия бронхов и альвеол в легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ встречались во всех исследованных диапазонах поглощенных доз. Гиперплазия эпителия бронхов отмечена у 11–24 % крыс, получивших диоксид плутония (у интактных крыс – 23 %). Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов и альвеол наблюдалась у 4–7 % животных. Зависимости этих процессов от поглощенной дозы не выявлено (табл. 2).

У крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, частота формирования злокачественных новообразований, локализованных в легких, достоверно превышала уровень биологического контроля во всем исследованном диапазоне поглощенных доз. Максимальное количество крыс с опухолями, локализованными в легких (69 %), отмечено в группе со средней поглощенной дозой 212 Гр (табл. 2).

С увеличением поглощенной дозы возрастает количество крыс с опухолями эпителиального генеза (плоскоклеточным раком и аденокарциномами). Максимальная суммарная частота опухолей этого типа



Лимфосаркома

Фибросаркома

Рис. 5. Опухоли неэпителиального генеза, локализованные в легких крыс

Таблица 2

Характеристика патологических изменений в легких крыс после внутритрахеального введения ²³⁹PuO₂

Показатель		Количество крыс с данным видом патологии легких							
Средняя геометрическая поглощенная доза, Гр		0	7,1±7,6	32±5	60±3	87±5	128±8	212±19	306±43
Фактический диапазон индивидуальных поглощенных доз, Гр		0	0,16–24,5	10–51	46–77	68–110	100–172	151–330	246–419
Число крыс в группе		44	15	45	45	45	45	45	15
СПЖ (гармоническая) с момента введения ²³⁹ PuO ₂ , сут		633±55	546±96	539±50	504±51	528±49	538±55	605±47	660±82
Воспалительные заболевания легких		34/76	14/93	42/93*	36/80	42/93*	42/93*	38/84	13/87
Пневмосклероз		5/11	5/33	17/38*	19/42*	22/49*	23/51*	25/56*	8/53
Лимфоидная ткань легкого	гипоплазия	0/0	2/13	4/9	3/7	5/11	1/2	2/4	1/7
	гиперплазия	11/24	3/20	11/24	7/16	4/9	9/20	7/16	0
Гиперплазия эпителия бронхов		10/23	2/13	6/13	8/18	5/11	7/16	11/24	5/33
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		2/5	0	3/7	2/4	3/7	2/4	3/7	0
Мета-, гипер- и неопластические изменения эпителия легких		13/30	4/27	19/42	24/53	20/44	26/58	32/71	11/73
Индекс реализации эпителиальных опухолей, %		31	50	68	65	75	100	88	64
Число крыс с опухолями:		9/20	7/47	20/44*	21/47*	18/40	25/56*	30/69*	9/60
С опухолями эпителиального генеза**:		4/9	2/13	13/29*	16/33*	15/33*	25/56*	28/62*	7/47
плоскоклеточным раком		1/2	0	6/13	12/27*	8/18*	13/29*	12/27*	4/27
аденокарциномами		0/0	2/13	8/18*	6/13*	7/16*	16/36*	23/51*	5/33
анапластическим раком		2/5	0	1/2	3/7	1/2	4/9	4/9	1/7
гематосаркомами:		5/11	5/33	9/20	6/13	4/9	2/4	4/9	1/7
лимфо- и ретикулосаркомами		3/7	3/20	8/18	5/11	2/4	1/2	3/7	1/7
лейкозами		2/5	2/13	1/2	1/2	2/4	1/2	1/2	0
фибросаркомами		0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/7	0
С множественными опухолями:		0	0	3/7	5/11	2/4	8/18	14/31*	4/27
Количество злокачественных опухолей в легких		9	7	24	28	20	34	49	13
Индекс множественности опухолей относительно количества	крыс в группе	0,2	0,47	0,53	0,62	0,44	0,76	1,09	0,87
	крыс с опухолями	1	1	1,20	1,33	1,11	1,36	1,56	1,44

Примечание: В числителе количество крыс с данным видом патологии, в знаменателе % от количества крыс в группе;

* – различия по отношению к биоконтролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при p ≥ 0,05;

** – количество крыс с различными типами эпителиальных опухолей может не совпадать с их суммой вследствие наличия иных редких видов опухолей или новообразований разных типов у одной крысы;

± – доверительный интервал при уровне значимости 0,01

составляет 62 % в группе со средней поглощенной в дозой легких 212 Гр. Частота развития плоскоклеточного рака статистически значимо увеличена по сравнению с биологическим контролем в диапазоне доз от 46 до 330 Гр. Максимум (29 %) приходится на дозу 128 Гр. Частота формирования аденокарцином легкого увеличивалась с 18 % в группе с дозой 32 Гр до 51 % в группе с дозой 212 Гр. По частоте образования анапластического рака различий между группами крыс-носителей ²³⁹PuO₂ и интактными, а также зависимости от поглощенной дозы не обнаружено (табл. 2, рис. 7).

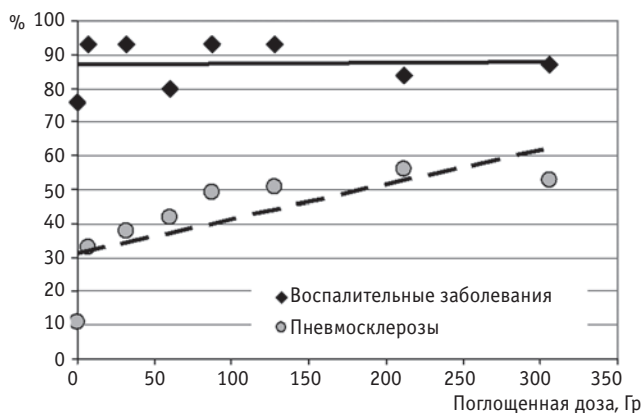


Рис. 6. Зависимость частоты воспалительных и склеротических изменений легких от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе

Под суммарной частотой потенциальных опухоленосителей мы имели в виду общее количество крыс с мета- гипер- и неопластическими изменениями эпителия бронхов и альвеол. Такие крысы в биоконтроле составляют 30 %. При инкорпорации диоксида плутония их количество зависит от поглощенной дозы в легких и возрастает с 27 до 73 % при увеличении дозы от 7 до 306 Гр. В табл. 2 индекс реализации опухолей – отношение количества крыс с опухолями эпителиального генеза к числу потенциальных опухоленосителей, выраженное в процентах. У интактных животных он

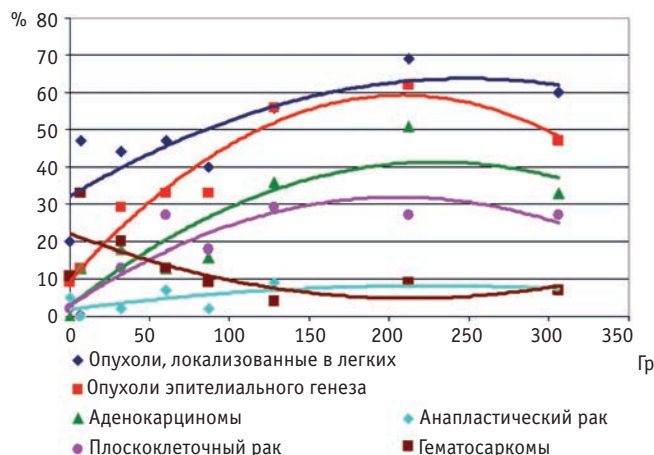


Рис. 7. Зависимость частоты опухолей легких от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе

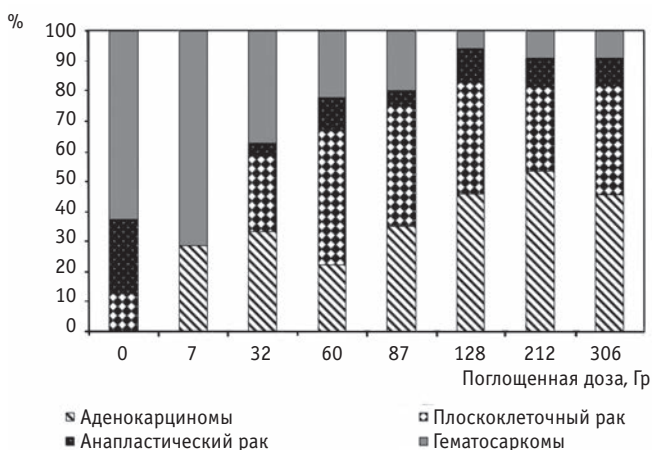


Рис. 8. Соотношение различных типов опухолей легких в зависимости от дозы, поглощенной в органе. По оси ординат – отношение числа данного вида опухоли к общему количеству опухолей, %

составляет 31 %, а у крыс, получивших диоксид плутония, – 65–100 %. Это наблюдение свидетельствует о том, что инкорпорированный в легких диоксид плутония способствует реализации неопластического потенциала эпителиальных тканей легкого, причем в зависимости от поглощенной дозы.

Зависимость частоты образования опухолей лимфоидной ткани и лейкозов от поглощенной дозы и статистически значимые отличия от интактных крыс выявить при использовании двустороннего критерия Фишера не удалось. Тем не менее, установлена обратно пропорциональная зависимость их частоты от поглощенной дозы. У крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$, частота опухолей кроветворной (лейкозы) и лимфоидной (лимфо- и ретикулосаркомы) тканей с увеличением поглощенной дозы в легких с 7 до 306 Гр снижалась с 33 до 7 %.

К сожалению, некоторые авторы исключают из рассмотрения опухоли кроветворной и лимфоидной ткани при инкорпорации плутония, по-видимому, ввиду их малочисленности. В частности, в работе Э.Р. Любчанского и соавт. сказано об отсутствии зависимости возникновения гематосарком от поглощенной дозы [5]. Накопление и обобщение данных по этому вопросу способствовало бы формированию истинных представлений о роли лимфоидных органов в реализации отдаленной патологии. Вопрос о возможности развития опухолей лимфоидной ткани при инкорпорации трансураниевых нуклидов заслуживает более серьезного внимания, так как при высоких дозах, вследствие концентрации их в лимфатических узлах, должно превалировать канцероцидное, а не канцерогенное действие альфа-излучения [17].

В зависимости от поглощенной дозы меняется спектр опухолей, локализованных в легких – увеличивается относительная доля опухолей эпителиального генеза и уменьшается частота опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (рис. 8). Максимальная частота

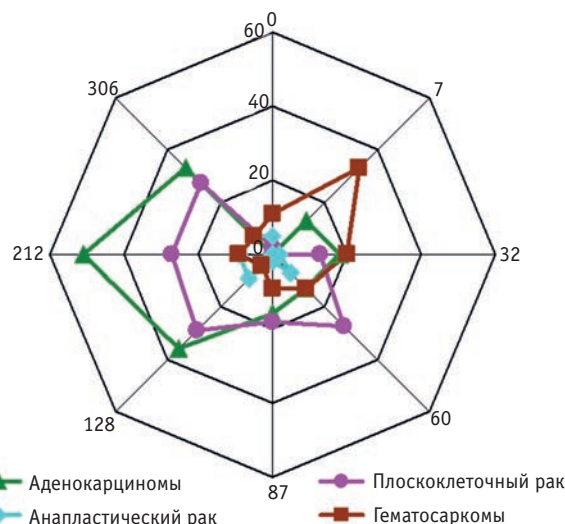


Рис. 9. Распределение опухолей согласно поглощенным дозам. По радиусам – % крыс с данным видом опухоли от количества крыс в группе. По внешнему контуру – доза, поглощенная в легких, Гр

аденокарцином наблюдалась при поглощенной дозе 212 Гр, а гематосарком – при дозе 7 Гр (рис. 9).

Фибросаркомы обнаружены в легких крыс только в группе с поглощенной дозой 212 Гр (табл. 2).

В зависимости от поглощенной дозы наблюдается увеличение количества крыс с множественными опухолями. Крысы, в легких которых сформировалось по 2 и более разных опухолей, в группе биоконтроля составляли 5 %. При инкорпорации плутония этот показатель возрастал с 7 до 31 % с увеличением дозы от 32 до 212 Гр (рис. 10). Опухолевые ткани различного типа могли локализоваться в одном опухолевом узле, или формировать собственные узлы.

Заключение

Таким образом, однократное интратрахеальное введение $^{239}\text{PuO}_2$ увеличивало частоту и выраженность воспалительных, склеротических и неопластических изменений легких крыс по сравнению с интактными животными. Выявлена зависимость частоты патологических изменений легких от поглощенной в органе дозы. С возрастанием поглощенной дозы в легких увеличивается как частота и выраженность пневмосклерозов, так и количество крыс с опухолями эпителиального генеза и множественность опухолей. Наиболее показательны плоскоклеточные раки и аденокарциномы. С изменением поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей. Зависимость доза – вероятность эффекта для каждого типа неопухолевой и опухолевой патологии имеет собственный характер. Для опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, локализованных в легких, выявлена противоположная, чем для опухолей эпителиального генеза, зависимость частоты их образования от поглощенной дозы.

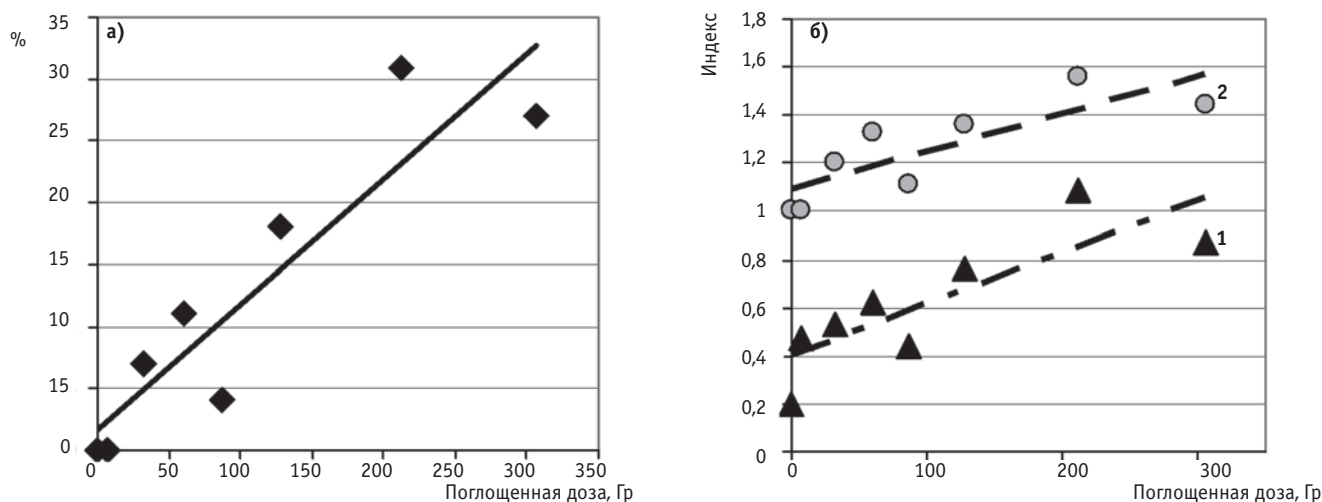


Рис. 10. Зависимость развития множественных опухолей легких у крыс от дозы, поглощенной в органе. (а) – количество крыс с множественными опухолями легких, % от числа крыс в дозовой экспериментальной группе. (б) – индекс множественности опухолей легких: 1 – отношение количества опухолей к количеству крыс в группе; 2 – отношение количества опухолей к количеству крыс с опухолями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. – М.: Энергоатомиздат.1989. 264 с.
2. Булдаков Л.А., Василенко И.Я., Калистратова В.С. и соавт. Радионуклиды и производственная деятельность человека. – М. 1999. 160 с.
3. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Под ред. В.С. Калистратовой. – М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2012. 464 с.
4. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2005. 416 с.
5. Любчанский Э.Р., Кузьменко О.В., Осовец С.В., Соколова С.Н. Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия α-излучателей (^{234,235}U, ²³⁷Np, ²³⁹Pu, ²⁴¹Am) в лёгких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных, полученных на различных биологических моделях. – Озёрск. 2011. 304 с.
6. Беляев И.К., Елатонцева Н.Б., Зарайский А.В., Попов Б.А. Количественные закономерности модели внутритрахеального введения в эксперименте // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 3. С. 396–400.
7. Бочвар И.А., Пашкова Т.А. Рекомендации по определению активности плутония-239 в пробах органов и тканей экспериментальных животных с помощью автоматического жидкостного счетчика Дельта-300. – ИБФ МЗ СССР. Инв. № Р-362. М. 1984. 5 с.
8. Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Inhalation carcinogenesis of high-fired ²³⁹PuO₂ in rats // Radiat. Res. 1976. Vol. 68. № 2. P. 349–360.
9. Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from ²³⁹PuO₂ // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа. 1980. 293 с.
11. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1982. 178 с.
12. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1981. 176 с.
13. Жорова Е.С., Заликин Г., Нисимов П.Г. Гистопатология легких крыс при поражении ²³⁸Pu // Радиобиология. 1989. Т. 29. № 2. С. 202–206.
14. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung // Resp. Res. 2002. Vol. 3. № 1. P. 1–10.
15. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // Fol. Histochem. Cytobiol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 65–74.
16. Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г. и соавт. Проблемы радиобиологии ²³⁸Pu. – М.: Энергоатомиздат. 1990. 168 с.

DOI 10.12737/article_5a251dd2e01c02.38141187

Plutonium-239 Dioxide in the Lung. Report 2: Pathology of the Lungs of Rats Induced by Intratracheal Injection of Plutonium-239 Dioxide

**E.S. Zhorova, I.K. Belyaev, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova,
G.S. Tischenko, V.P. Saprykin, A.S. Samoylov**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: elezhorova@yandex.ru

E.S. Zhorova – Leading Researcher, PhD Biol.; I.K. Belyaev – Head of Lab., PhD Biol.; V.S. Kalistratova – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.;
I.M. Parfenova – Research Fellow; G.S. Tischenko – Researcher Fellow; V.P. Saprykin – Head of Lab., Dr. Sc. Med., Prof.;
A.S. Samoylov – Director General of FMBC, Dr. Sc. Med.

Abstract

Purpose: The study of lung pathology induced by intratracheal injection of plutonium-239 dioxide and obtaining actual data on the dose-dependent profile of the remote consequences.

Material and methods: The plutonium dioxide was introduced into nonlinear white male rats once intratracheally in the amount of 100 kBq/kg body weight. Experimental animals were observed during their whole life. Radiometric, histoautoradiographical, histological and statistical research methods were used. Indicators of lung pathology were inflammatory, sclerotic, precancerous and neoplastic changes in the lungs.

Results: The calculation of absorbed doses in the lungs showed their variety from 1 to 400 Gy. The paper presents a quantitative analysis of remote lung pathology according to the groups with average absorbed doses from 7 to 306 Gy. The introduction of $^{239}\text{PuO}_2$ significantly increased the frequency of sclerotic changes of the lungs compared with intact rats (11 and 46 %, respectively). Tumors were found in the lungs of 20 % of intact rats and of 51 % of the rats that received $^{239}\text{PuO}_2$. Malignant neoplasm of epithelial origin prevailed. They were formed in 9 % of the biological control rats and in 41 % of the rats, carriers of $^{239}\text{PuO}_2$. The dependence of the frequency of pathological changes in the lungs from absorbed dose in the organ was revealed.

Conclusion: A single intratracheal introduction of $^{239}\text{PuO}_2$ has increased the frequency of pathological changes in the lungs of rats compared with intact animals. With the increase of the absorbed dose in the lungs the number of rats with pneumosclerosis, tumors of epithelial origin and multiple tumors has grown. Most indicative are adenocarcinoma and squamous-cell carcinomas. With the increasing of absorbed dose not only the frequency, but a spectrum of tumors varies. Dose response – probability of effect for each type of non-neoplastic and neoplastic pathology has its own character. For tumors of hematopoietic and lymphoid tissue, localized in the lungs, the opposite from tumors of epithelial origin, dependence of the frequency of their formation from the absorbed dose has been revealed.

Key words: *the plutonium dioxide, intratracheal injection, rats, absorbed doses, pathology of the lungs*

REFERENCES

- Moskalev Yu.I. Radiobiologiya inkorporirovannykh radionuklidov. – M.: Energoatomizdat. 1989. 264 pp.
- Buldakov L.A., Vasilenko I.YA., Kalistratova V.S. et al. Radionukidy i proizvodstvennaya deyatel'nost' cheloveka. – M. 1999. 160 pp.
- Kalistratova V.S., Belyaev I.K., Zhorova E.S. et al. Radiobiologiya inkorporirovannykh radionuklidov. Pod red. V.S. Kalistratovoj. – M.: Izdatel'stvo FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii. 2012. 464 pp.
- Plutonijs. Radiacionnaya bezopasnost'. Pod red. L.A. Il'ina. – M.: Izdat. 2005. 416 pp.
- Lyubchanskij E.R., Kuz'menko O.V., Osovec S.V., Sokolova S.N. Prognoznye ocenki metabolizma i kancerogennoho dejstviya α -izluchatelej ($^{234,235}\text{U}$, ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) v lyogkih i skelete cheloveka: obobshchenie ehksperimental'nykh dannyh, poluchennykh na razlichnykh biologicheskikh modelyah. – Ozyorsk. 2011. 304 pp.
- Belyaev I.K., Elatonceva N.B., Zarajskij A.V., Popov B.A. Kolichestvennye zakonomernosti modeli vnutritrahealnogo vvedeniya v ehksperimente // Radiobiologiya. 1988. T. 28. № 3. P. 396–400.
- Bochvar I.A., Pashkova T.A. Rekomendacii po opredeleniyu aktivnosti plutoniya-239 v probah organov i tkanej ehksperimental'nyh zhivotnyh s pomoshch'yu avtomaticheskogo zhidkostnogo schetchika Del'ta-300. – IBF MZ SSSR. Inv № R-362. M. 1984. 5 pp.
- Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Inhalation carcinogenesis of high-fired $^{239}\text{PuO}_2$ in rats // Radiat. Res. 1976. Vol. 68. № 2. P. 349–360.
- Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from $^{239}\text{PuO}_2$ // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
- Lakin G.F. Biometriya. – M.: Vysshaya shkola. 1980. 293 pp.
- Maleta Yu.S., Tarasov V.V. Neparаметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – M.: Izd-vo Mosk. un-ta. 1982. 178 pp.
- Maleta Yu.S., Tarasov V.V. Matematicheskie metody statisticheskogo analiza v biologii i medicine. – M.: Izd-vo Mosk. un-ta. 1981. 176 pp.
- Zhorova E.S., Zalikin G., Nisimov P.G. Gistopatologiya legkih krysv pri porazhenii ^{238}Pu // Radiobiologiya. 1989. T. 29. № 2. P. 202–206.
- Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung // Resp. Res. 2002. Vol. 3. № 1. P. 1–10.
- Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // Pol. Histochem. Cytobiol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 65–74.
- Moskalev Yu.I., Zalikin G.A., Nisimov P.G. et al. Problemy radiobiologii ^{238}Pu . – M.: Energoatomizdat. 1990. 168 pp.