

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

ДИОКСИД ПЛУТОНИЯ-239 В ЛЕГКИХ. СООБЩЕНИЕ 3: РАЗНОНАПРАВЛЕННОСТЬ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНОВ А, С И БЕТА-КАРОТИНА НА ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНКОРПОРАЦИИ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: 9424159@bk.ru

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

Реферат

Цель: Анализ экспериментальных материалов о влиянии L-аскорбиновой кислоты, ретинола пальмитата и β -каротина на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония-239.

Материал и методы: Диоксид плутония-239 вводили 628 белым нелинейным крысам-самцам однократно интратрахеально в количестве 100 кБк/кг массы тела. Рацион животных обогащали L-аскорбиновой кислотой, ретинола пальмитатом или синтетическим β -каротином. Подопытных животных наблюдали в течение всей жизни. Использованы радиометрические, гистологические и статистические методы исследования. Показателями патологии органа дыхания служили воспалительные, склеротические, предопухолевые и опухолевые изменения легких.

Результаты: Применение исследованных препаратов не повлияло на продолжительность жизни крыс с внутрилегочной инкорпорацией диоксида плутония-239 и на процесс формирования поглощенных доз. Выявлено разнонаправленное влияние витаминов А, С и β -каротина на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$. Витамин А и β -каротин активизировали склеротические процессы в органе дыхания, причем витамин А в большей степени, чем β -каротин. При обогащении рациона животных исследованными витаминными препаратами сохранилась закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких. С возрастом поглощенной дозы от диоксида плутония в диапазоне доз от 30 до 200 Гр отмечено как положительное, так и негативное влияние на радиационный канцерогенез или отсутствие эффекта в зависимости от поглощенной дозы.

Выводы: Витамин А и β -каротин стимулируют развитие пневмосклероза у интактных и пораженных $^{239}\text{PuO}_2$ крыс. Применение витаминов А, С и β -каротина оказало разнонаправленное (благоприятное и негативное) действие на формирование опухолей легких, индуцированных $^{239}\text{PuO}_2$, в различных диапазонах поглощенных доз. В исследованных формах, дозах и схемах назначения витамины А, С и β -каротин не могут быть рекомендованы для профилактики спонтанных и индуцированных $^{239}\text{PuO}_2$ патологических изменений легких.

Ключевые слова: диоксид плутония-239, интратрахеальное введение, крысы, легкие, отдаленные последствия, витамин С, витамин А, β -каротин

Поступила: 11.05.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Основным путем снижения риска ранних и отдаленных последствий воздействия на организм радиоактивных веществ остается ускорение их выведения из органов и тканей, в результате чего достигается снижение поглощенных радиационных доз. До настоящего времени в арсенале медицины отсутствуют эффективные средства и способы ускорения выведения из организма ряда труднорастворимых радиоактивных соединений (в т.ч. $^{239}\text{PuO}_2$).

Установлено, что ионизирующее облучение вызывает уменьшение содержания витаминов в организме, в т.ч. при внутрилегочном поступлении диоксида плутония-239 [1]. Наблюдается снижение содержания аскорбиновой кислоты в крови и тканях облученных животных при разных условиях экспериментов, сроках облучения и большом диапазоне доз. Имеются литературные данные об уменьшении усвоения каротина и разрушении ретинола в организме облученных животных, а экзогенная витаминизация способствует повышению радиорезистентности [2].

Данные обстоятельства свидетельствуют о целесообразности апробации использования витаминных препаратов в качестве средств неспецифической профилактики отдаленных последствий внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$.

Вместе с тем, в отечественных и зарубежных экспериментальных и эпидемиологических исследованиях получены неоднозначные результаты модификации

витаминными препаратами отдаленных последствий, вызванных внешним облучением и инкорпорацией радионуклидов, а именно как отсутствие, так и наличие профилактического эффекта или увеличение частоты патологических изменений [3–7]. Как положительное, так и отрицательное влияние β -каротина на отдаленные последствия было получено при инкорпорации соединений ^{90}Sr [8, 9], ^{238}Pu [10], ^{131}I [11, 12].

Целью настоящей работы является анализ экспериментальных материалов о влиянии L-аскорбиновой кислоты, ретинола пальмитата (РП) и β -каротина (БК) на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$.

Материал и методы

Исследования выполнены на 628 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 2–2,5 мес. Диоксид плутония-239 с размерами частиц 1–2 мкм получен прокаливанием оксалата плутония при 600 °С [13]. Содержание примесного ^{241}Am составляло 1,2 % общей α -активности. Суспензию $^{239}\text{PuO}_2$ в дистиллированной воде вводили крысам однократно интратрахеально с помощью шприца и изогнутого металлического зонда с оливообразным утолщением на конце в объеме 0,2 мл в количестве 100 кБк/кг массы тела.

Обогащение рациона животных осуществлялось через 20 или 200 сут после внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ в течение всей жизни:

- L-аскорбиновой кислотой (витамин С) при свободном доступе к ее 0,07 % раствору в питьевой воде (доза превышала лечебную, рекомендованную для человека (0,5 г/сут) в 3,5 раза [14];
- синтетическим β -каротином (БК) в форме пасты с 30 % содержанием БК на основе подсолнечного масла с добавлением 5 % пальмитиновой кислоты, стабилизированным антиоксидантами – БОТ (бутилокситолуол-2,6-ди-третбутил-4-метилфенол) и БОА (4,4'-тиобис (6-третбутил-3-метил-фенил) из расчета соответственно 2,8 и 5,6 мг на 1 г БК, 3 раза в нед через день с творогом в дозе 1 или 0,1 мг/крысу. На основании отсутствия достоверных различий в эффективности применения БК в дозировках 1,0 и 0,1 мг/крысу группы объединили;
- ретинола пальмитатом (витамин А) (5,5 % раствор в масле перорально в дозе 714 МЕ/крысу в объеме 0,2 мл 1 раз в месяц. Использованная доза витамина А соответствует рекомендованной для человека [14].

Количественное содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в легких животных определяли по примесному ^{241}Am на спектрометре Gamma-Trac. Поглощенные дозы на легкие были рассчитаны за время жизни каждой крысы после введения $^{239}\text{PuO}_2$ на основе кривых легочного клиренса согласно модифицированному уравнению [15, 16] с учетом наличия трех эффективных периодов полувыведения радионуклида.

На основании отсутствия достоверных различий по средней продолжительности жизни, по поглощенным в легких дозам и показателям патологии легких между экспериментальными группами неотложного (через 20 сут) и отсроченного (через 200 сут) назначения витаминных препаратов указанные группы для дальнейшего анализа объединили.

Животных наблюдали в течение всей жизни. Исследовали показатели патологии легких животных, переживших 200 сут после введения $^{239}\text{PuO}_2$. Павших крыс вскрывали. Для гистологического исследования фрагменты легких крыс фиксировали в 10 % нейтральном формалине, 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, а продолжительности жизни – к распределению « χ -квадрат». Все показатели характеризуются существенным разбросом [13]. В связи с этим для определения продолжительности жизни рассчитывали среднюю гармоническую, а для поглощенных доз в легких – среднюю геометрическую величины [17]. Анализ патологических последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония проводили по группам, сформированным на основании индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок с возвращением вариант в генеральную совокупность [18].

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали критерии Стьюдента,

χ^2 , двусторонний критерий Фишера, Шеллинга–Вольфейля и критерий знаков [19]. Для обработки данных использовали пакет прикладной статистики в составе Microsoft Office Excel 2003 и пакет программ «Статистика» версии 6.

Результаты и обсуждение

Длительное потребление витаминов С, А и БК интактными крысами не повлияло на продолжительность жизни животных (табл. 1).

Выявлено статистически значимое увеличение количества крыс со склеротическими изменениями паренхимы легких в группах крыс, получавших витамин А и БК (рис. 1, табл. 1).

У крыс, получавших витаминные препараты, реже встречались гиперпластические изменения эпителия бронхов и альвеол, а также лимфоидной ткани легкого. Достоверно реже наблюдалась гиперплазия бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани – у 24 % интактных крыс и у 6 % крыс, потреблявших БК или витамин А.

В группе интактных крыс обнаружены опухоли легкого эпителиального генеза – плоскоклеточный (2 %) и анапластический (9 %) рак. Из 38 крыс, получавших витамин С, в 1 случае выявлен плоскоклеточный рак и в 1 – аденокарцинома. У крыс, получавших БК и витамин А, опухоли эпителиального генеза отсутствовали. Из новообразований, локализованных в легких, значительную часть составляли опухоли лимфоидной и кроветворной тканей – лимфосаркомы и лейкозы. Их общая частота составила 11 % у интактных крыс и 13 % при применении витамина С и БК. Потребление витамина А увеличило количество крыс с гематосаркомами до 24 % за счет возникновения лимфосарком (табл. 1).

На суммарную частоту всех типов опухолей легкого потребление исследованных препаратов статистически значимого влияния не оказало. Количество крыс с опухолями, локализованными в легких, в сравниваемых экспериментальных группах составило 13–24 %.

В эксперименте с длительным применением витаминов С, А и БК после интратрахеального введения крысам диоксида плутония установлено отсутствие влияния исследованных витаминных препаратов на метаболизм двуокиси плутония-239, описанный нами ранее в сообщении 1 [20]. Характер и неравномерность внутрилегочного распределения $^{239}\text{PuO}_2$, параметры легочного клиренса диоксида плутония и кинетика

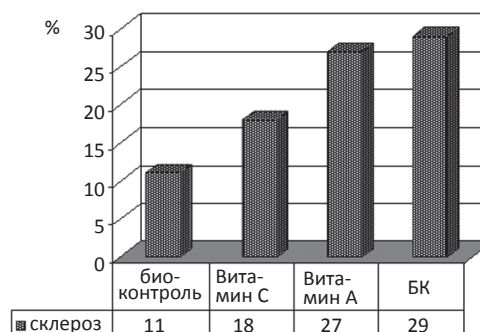


Рис. 1. Частота пневмосклерозов у интактных и получавших витаминные препараты крыс

Таблица 1

Влияние витаминов С и А и β-каротина на патологические изменения легких интактных крыс

Показатель		Количество крыс с данным видом патологии легких							
		Биоконтроль		Витамин С		β-каротин		Витамин А	
Количество обследованных крыс		44		38		31		33	
Продолжительность жизни, сут		633±146		590±178		557±204		648±180	
Частота		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания легких		34	77	27	71	29	94	29	83
Пневмосклероз		5	11	7	18	9	29*	9	27*
Лимфоидная ткань	гипоплазия	0	0	0	0	1	3	2	6
	гиперплазия	11	24	5	13	2	6*	2	6*
Гиперплазия эпителия бронхов		10	23	3	8	6	19	3	9
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		2	5	0	0	1	3	1	3
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:		4	9	2	5	0	0	0	0
плоскоклеточным раком		1	2	1	3	0	0	0	0
аденокарциномами		0	0	1	3	0	0	0	0
анapластическим раком		4	9	0	0	0	0	0	0
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:		5	11	5	13	4	13	8	24
лимфосаркомами		3	7	5	13	3	10	8	24
лейкозами		2	5	0	0	1	3	0	0
Число крыс с опухолями		9	20	8	21	4	13	8	24

Примечание: ± – стандартное отклонение;

* – различия по отношению к биоконтролю по критерию Шеллинга–Вольфеля статистически значимы при $p \geq 0,05$

очищения трахеи и долей легких крыс от радионуклида в группах контрольных и опытных животных не отличались. По динамике содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в легких и в регионарных лимфоузлах, значениям периодов эффективного полувыведения (Т) и долей (С) вклада экспонент выведения из легких диоксида плутония различия между группами отсутствовали.

Применение исследованных препаратов не оказало существенного влияния на формирование поглощенных доз в легких и продолжительность жизни крыс, получивших интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$. Статистически значимым по сравнению с контролем оказалось увеличение частоты пневмосклерозов в группе животных, потреблявших витамин А. При обогащении рациона

питания витамином А частота пневмосклероза возросла с 46 % в контроле (только $^{239}\text{PuO}_2$) до 67 % (табл. 2).

В связи с большим разбросом значений индивидуальных поглощенных доз анализ влияния длительного применения витаминов А, С и БК на патологию легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ проводили по группам, сформированным на основании индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок. Сравнительный анализ показал зависимость всех типов изменений легких от поглощенной дозы.

Частота склеротических изменений легких после инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ в диапазоне средних поглощенных доз от 32 до 212 Гр возрастала от 38 до 56 %.

Таблица 2

Влияние витаминов С и А и β-каротина на патологические изменения легких крыс, получивших однократно интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$

Показатель		Количество крыс с данным видом патологии легких							
		$^{239}\text{PuO}_2$		$^{239}\text{PuO}_2$ + витамин С		$^{239}\text{PuO}_2$ + β-каротин		$^{239}\text{PuO}_2$ + витамин А	
Количество обследованных крыс		194		96		109		83	
Продолжительность жизни, сут		547±135		535±138		525±124		554±139	
Поглощенная в легких доза, Гр		84±82		79±48		102±63		77±61	
Диапазон доз, Гр		0,2÷419		0,2÷419		21÷346		17÷282	
Частота		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания легких		172	88	81	84	97	89	79	95
Пневмосклероз		90	46	36	38	62	57	56	67*
Лимфоидная ткань	гипоплазия	13	7	6	6	3	3	8	10
	гиперплазия	32	16	14	15	14	13	17	20
Гиперплазия эпителия бронхов		35	18	23	24	22	20	20	24
Плоскоклеточная метаплазия эпителия		11	6	9	9	6	6	4	5
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:		80	41	40	42	39	36	27	33
плоскоклеточным раком		44	23	17	18	16	15	13	16
аденокарциномами		48	25	23	24	27	25	16	19
анapластическим раком		12	6	5	5	3	3	2	2
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:		21	11	8	8	14	13	10	12
лимфосаркомами		15	8	7	7	10	9	5	6
лейкозами		6	3	2	2	5	5	3	4
Фибросаркомы		3	1,5	5	5	0	0	0	0
Число крыс с опухолями		98	51	48	50	48	44	35	42

Примечание: ± – стандартное отклонение;

* – различия по отношению к контролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$

Таблица 3

Влияние витаминов С и А и β -каротина на патологические изменения в легких крыс – носителей $^{239}\text{PuO}_2$ в зависимости от поглощенной дозы

Показатель	Количество крыс с данным видом патологии легких				
Средняя доза, Гр	32	60	87	128	212
Склеротические изменения легких					
$^{239}\text{PuO}_2$	17/45(38)	19/45(42)	22/45(49)	23/45(51)	25/45(56)
+ витамин С	2/9(22)	15/45(33)	15/45(33)	18/39(46)	5/7(71)
+ β -каротин	2/4(50)	24/38(63)	23/41(56)	26/46(57)	15/21(71)
+ витамин А	8/15(53)	28/45(62)	34/44(77)*	28/35(80)*	9/12(75)
Опухоли легких					
$^{239}\text{PuO}_2$	20/45(44)	21/45(47)	18/45(40)	25/45(56)	31/45(69)
+ витамин С	3/9(33)	17/45(38)	21/45(47)	26/39(67)	7/7(100)
+ β -каротин	1/4(25)	19/38(50)	21/41(51)	19/46(41)	12/21(57)
+ витамин А	5/15(33)	15/45(33)	19/44(43)	19/35(54)	8/12(67)
Опухоли эпителиального генеза					
$^{239}\text{PuO}_2$	13/45(29)	15/45(33)	15/45(33)	25/45(56)	28/45(62)
+ витамин С	2/9(22)	12/45(27)	19/45(42)	23/39(59)	7/7(100)
+ β -каротин	1/4(25)	13/38(34)	17/41(41)	15/46(33)	10/21(48)
+ витамин А	2/15(13)	11/45(24)	15/44(34)	15/35(43)	8/12(67)
Аденокарциномы					
$^{239}\text{PuO}_2$	8/45(18)	6/45(13)	7/45(16)	16/45(36)	23/45(51)
+ витамин С	1/9(11)	8/45(18)	12/45(27)	12/39(31)	5/7(71)
+ β -каротин	1/4(25)	8/38(21)	8/41(20)	11/46(24)	7/21(33)
+ витамин А	1/15(7)	3/45(7)	9/44(20)	12/35(34)	6/12(50)
Плоскоклеточный рак					
$^{239}\text{PuO}_2$	6/45(13)	12/45(27)	8/45(18)	13/45(29)	12/45(27)
+ витамин С	1/9(11)	5/45(11)	7/45(16)	10/39(26)	2/7(29)
+ β -каротин	0/4(0)	7/38(18)	11/41(27)	5/46(11)*	4/21(19)
+ витамин А	1/15(7)	8/45(18)	7/44(16)	5/35(14)	3/12(25)
Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани					
$^{239}\text{PuO}_2$	9/45(20)	6/45(13)	4/45(9)	2/45(4)	4/45(9)
+ витамин С	2/9(22)	5/45(11)	2/45(4)	2/39(5)	1/7(14)
+ β -каротин	1/4(25)	7/38(18)	4/41(10)	6/46(13)	2/21(10)
+ витамин А	3/15(20)	4/45(9)	4/44(9)	6/35(17)	2/12(17)
Множественные опухоли легких					
$^{239}\text{PuO}_2$	3/45(7)	5/45(11)	2/45(4)	8/45(18)	14/45(31)
+ витамин С	1/9(11)	4/45(9)	2/45(4)	4/34(10)	3/7(43)
+ β -каротин	1/4(25)	4/38(11)	4/41(10)	4/46(9)	2/21(10)*
+ витамин А	0/15(0)	2/45(4)	2/44(5)	4/35(11)	3/12(25)

Примечание: В числителе количество крыс с данным видом патологии, в знаменателе количество крыс в группе, в скобках – %.

* – различия по отношению к контролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$

Тенденция увеличения частоты пневмосклерозов с повышением поглощенной дозы имела место во всех экспериментальных группах. Назначение витамина А статистически значимо увеличило частоту пневмосклерозов по сравнению с контролем при средних поглощенных дозах 87 и 128 Гр с 49 и 51 % до 77 и 80 % соответственно.

Анализ зависимости частоты возникновения пневмосклерозов от поглощенной дозы с применением критерия знаков показал, что частота пневмосклерозов по сравнению с контролем при назначении:

- витамина С – снизилась на ~10 % в диапазоне поглощенных доз в легких 48–130 Гр;
- БК – возросла на ~12 % в диапазоне поглощенных доз 32–212 Гр;
- витамина А – возросла на ~20–30 % в диапазоне поглощенных доз 70–200 Гр.

При дозах 60, 87 и 128 Гр в группах крыс, получавших витамин А или БК, пневмосклерозы возникали чаще, чем у животных, потреблявших витамин С (табл. 3, рис. 2).

Как в контроле, так и в группах с применением витаминных препаратов при увеличении поглощенной дозы наблюдалось повышение частоты гиперпла-

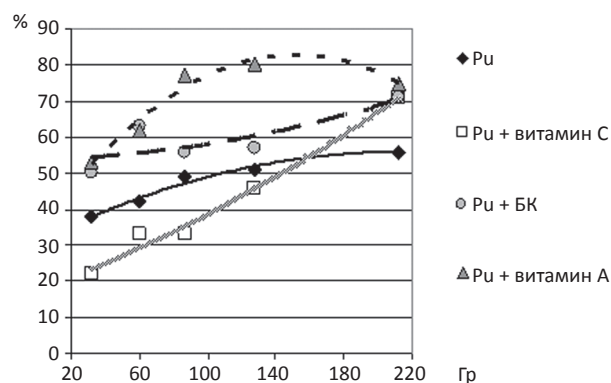


Рис. 2. Влияние витаминов С, А и β -каротина на частоту развития пневмосклерозов в легких крыс после внутритрахеального введения $^{239}\text{PuO}_2$. По оси абсцисс – средняя геометрическая величина поглощенной дозы в легких к моменту гибели крыс, Гр. По оси ординат – частота пневмосклерозов, %

стических изменений эпителия бронхов. Введение витаминных препаратов в рацион крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, существенно не повлияло на частоту развития гиперпластических и метастатических изменений эпителия альвеол и бронхов в исследованном диапазоне поглощенных доз. При применении витамина А отмечено достоверное, согласно критерию знаков, превышение уровня контроля частоты гиперплазии эпителия бронхов на ~10–15 % в интервале поглощенных доз от 60 до 140 Гр.

Потребление животными витаминных препаратов не изменило закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких, при возрастании поглощенной дозы от диоксида плутония. С увеличением поглощенной дозы от 30 до 200 Гр количество крыс с опухолями легких возросло в контроле с 44 до 69 %, при потреблении витамина С – с 33 до 100 %, БК – с 25 до 57 % и витамина А – с 33 до 67 %.

Анализ материалов с применением критерия знаков со статистической значимостью показал, что при применении витамина С в диапазоне поглощенных доз от 45 до 65 Гр опухоли возникали на ~6 % реже, а в диапазоне 95–130 Гр на 10–15 % чаще, чем у контрольных животных, и при дозе 128 Гр – на 26 % чаще, чем у крыс, получавших БК. Полученная закономерность обусловлена опухолями эпителиального генеза (табл. 3).

Частота аденокарцином в диапазоне поглощенных доз от 32 до 212 Гр в контрольной группе возросла с 18 до 51 %. Между контрольной группой и группами крыс, получавших витаминные препараты, по количеству крыс с аденокарциномой различий не выявлено в соответствии с двойным критерием Фишера. При применении витамина А возрастание частоты образования аденокарцином соответственно дозе сохранялось и составило от 7 до 50 %. При применении витамина С статистически значимое по критерию знаков 5 % превышение уровня контроля отмечено в диапазоне доз 80–140 Гр. Эффект применения БК в зависимости от поглощенной дозы варьирует. При применении БК в диапазоне доз от 50 до 100 Гр выявлено 5–10 % превышение частоты возникновения аденокарцином по сравнению с контролем, тогда как в диапазоне доз от 150 до 250 Гр, наоборот, отмечен защитный эффект 15–30 % (табл. 3).

В группе крыс, получивших диоксид плутония, частота образования плоскоклеточного рака легких возросла с 13 до 27 % с увеличением поглощенной дозы с 32 до 212 Гр. В исследованных диапазонах поглощенных доз по частоте формирования плоскоклеточного рака легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$, получавших и не получавших витаминные препараты, достоверных различий по двойному критерию Фишера выявить не удалось.

Применение витамина А не привело к значимым изменениям частоты плоскоклеточного рака по сравнению с контролем. В легких крыс, получавших витамин С, плоскоклеточный рак обнаружен в 11 % случаев в группе с дозой 32 Гр и 29 % при дозе 212 Гр. Анализ материалов с применением критерия знаков позволил

выявить статистическую значимость снижения частоты плоскоклеточного рака на 10–15 % при применении витамина С в диапазоне поглощенных доз от 35 до 80 Гр.

При применении БК в группе со средней поглощенной дозой 128 Гр плоскоклеточный рак встречался достоверно реже, чем у крыс, получивших только $^{239}\text{PuO}_2$ (11 и 29 % соответственно). Обработка данных методом критерия знаков выявила статистически значимое сокращение частоты плоскоклеточного рака на 10–15 % в диапазоне доз 125–225 Гр (табл. 3).

Для анапластического рака дозовая зависимость не выявлена. В диапазоне доз 32–212 Гр его частота составляла в контроле 2–9 %, при применении витаминных препаратов – 0–14 %. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами отсутствуют.

Опухоли соединительной ткани – фибросаркомы, отсутствующие у интактных животных, сформировались у 3 (1,5 %) и 5 (5 %) крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ в контроле и с потреблением витамина С соответственно.

У крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$, частота опухолей кроветворной (лейкозы) и лимфоидной (лимфо- и ретикулосаркомы) тканей с увеличением поглощенной дозы в легких с 32 до 212 Гр снижалась с 20 до 9 %. При назначении витаминных препаратов статистически значимых различий по двухстороннему критерию Фишера между контрольными и опытными группами во всем исследованном диапазоне доз не обнаружено. При потреблении витамина С сохраняется тенденция снижения частоты гематосарком с увеличением поглощенной дозы. Критерий знаков позволил выявить 5 % превышение частоты опухолей этого типа у крыс, получавших БК по сравнению с контролем при дозах 50–200 Гр. При применении витамина А зависимость частоты этих образований от дозы в исследованном диапазоне не отмечена. Анализ данных по критерию знаков выявил статистически значимое увеличение частоты образования гематосарком на ~10 % у крыс, получавших витамин А, по сравнению с контролем в диапазоне доз 140–200 Гр (табл. 3).

Оценка достоверности наблюдаемых различий по критерию знаков позволила выявить ряд статистически значимых различий и доказать разнонаправленность влияния витаминов С, А и БК на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ (рис. 3).

Положительное или отрицательное влияние витаминных препаратов в различных диапазонах поглощенных доз показано на примерах общего количества опухолей при применении витамина С, аденокарцином в случае потребления БК и гематосарком при назначении витамина А. Как видно на графиках, в определенных диапазонах поглощенных доз имеет место то позитивное, то негативное действие витаминных препаратов на канцерогенез. Отклонение в сторону благоприятных или негативных эффектов при назначении исследованных препаратов составило ~10–30 % в определенных диапазонах поглощенных доз.

С увеличением поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей, локализован-

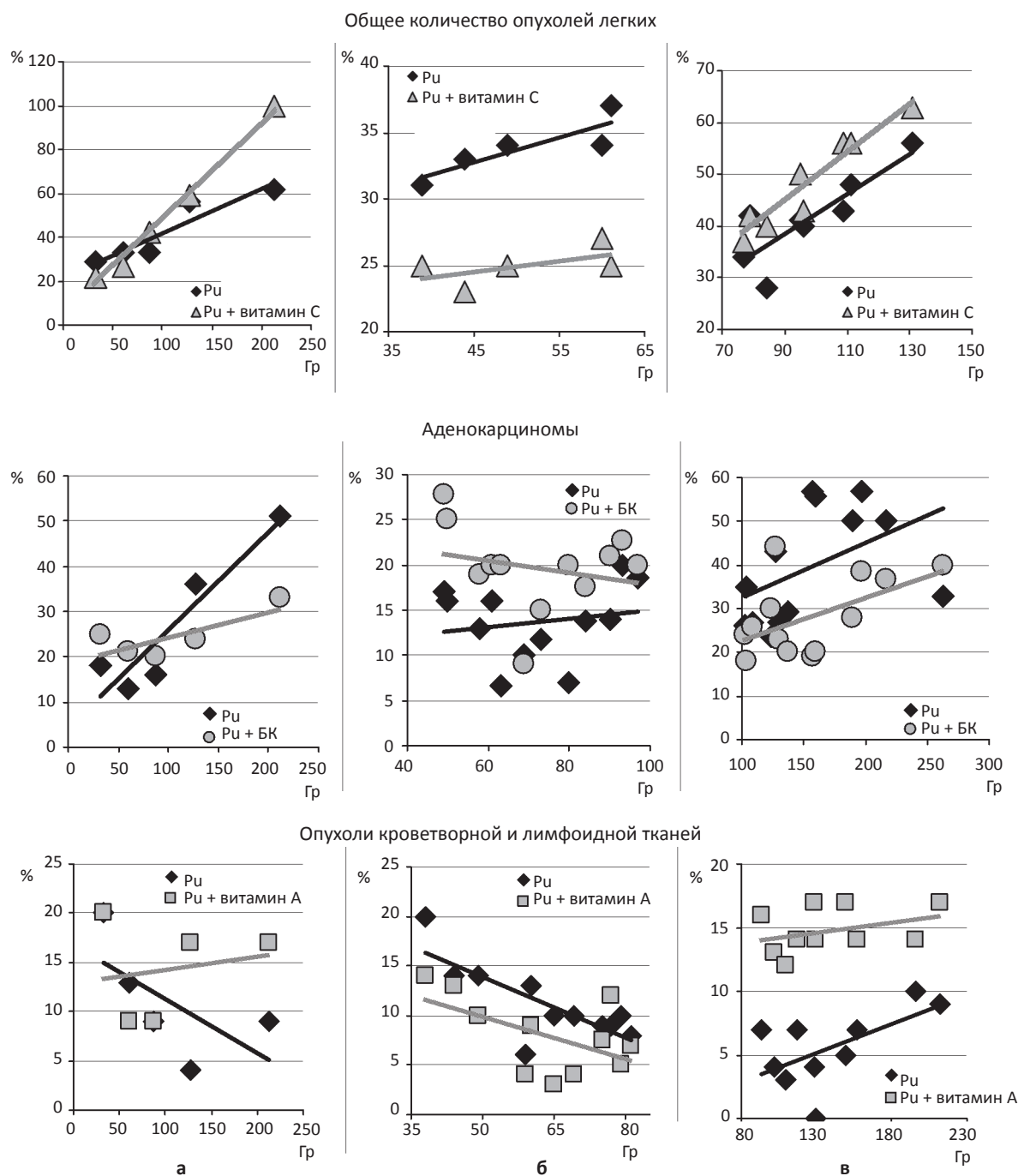


Рис. 3. Разнонаправленное действие витаминных препаратов. Анализ во всем диапазоне доз (а) и в указанных диапазонах (б, в) По оси абсцисс – поглощенная доза в легких к моменту гибели, Гр; по оси ординат – % от числа крыс в экспериментальной группе

ных в легких. На фоне возрастания общего количества опухолей увеличивается количество крыс с опухолями эпителиального генеза и уменьшается с гематосаркомами (рис. 4).

В легких крыс наблюдалось сочетание 2–3 опухолей различного типа. Опухолевые ткани различного генеза могли локализоваться в одном опухолевом узле или формировать собственные узлы. С увеличением поглощенной дозы с 32 до 212 Гр наблюдается увеличение количества крыс с множественными опухолями. В контрольной группе множественность опухолей возросла с 7 до 31 %, при применении витаминов С и А – с

11 до 43 % и с 4 до 25 % соответственно. Потребление БК в группах со средней поглощенной дозой 212 Гр статистически значимо снизило этот показатель по сравнению с контролем. В диапазоне доз от 140 до 260 Гр защитный эффект составил ~20 %.

Таким образом, общим для исследованных витаминных препаратов является разнонаправленность их действия в различных диапазонах поглощенных доз от инкорпорированного в легкие крыс диоксида плутония-239.

В радиобиологических экспериментах при остром внешнем γ -облучении и внутреннем поражении окси-

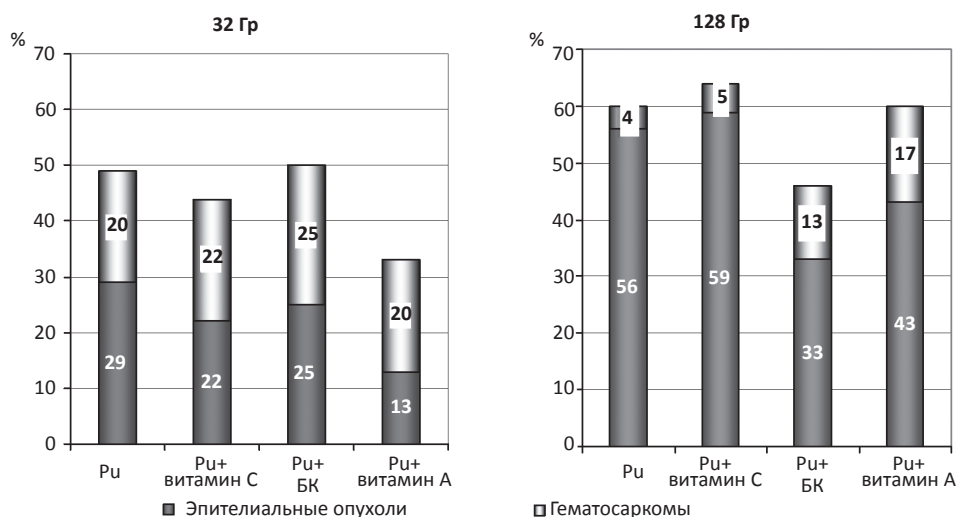


Рис. 4. Соотношение частоты раков легкого и гематосарком при применении витаминных препаратов у крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ при накопленных в легких дозах 32 и 128 Гр

дом трития получены положительные эффекты применения БК или их отсутствие в зависимости от дозы облучения [21, 22].

При поражении йодом-131 выявлены радиозащитные эффекты и профилактика канцерогенеза [23]. В одном и том же эксперименте отмечены разнонаправленные влияния на разные процессы. Например, потребление БК крысами, получившими ^{131}I , на фоне уменьшения количества опухолей щитовидной железы усилило их малигнизацию [11]. Введение БК в рацион крыс-носителей ^{238}Pu способствовало увеличению продолжительности жизни и задержке формирования злокачественных опухолей, но не повлияло на кумулятивную частоту опухолей критических органов и позволило выявить тенденцию ускорения развития опухолей гипофиза [10]. При инкорпорации ^{90}Sr отмечена как защита БК сперматогенеза [24], так и сокращение продолжительности жизни и увеличение частоты возникновения остеосарком [5].

Широкомасштабные рандомизированные клинические исследования были проведены в Финляндии (ATBS – Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study), и США (CARET – Caroten and Retinol Efficacy Trial). Попытка предотвратить рак легких в группе пациентов высокого риска (курильщиков среднего возраста и людей, которые имели профессиональный контакт с асбестом) при помощи БК и витамина А привела к увеличению смертности от рака и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди тех, кто получал эти препараты [6, 7]. Поскольку исследования не дали положительных результатов, можно заключить, что антиоксидантные витамины не могут быть рекомендованы как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рака [25].

Таким образом, рекомендации [26] принимать витаминные средства «...для профилактики первичного рака повсеместно всеми возрастными группами населения... для повышения защитных функций организма к неблагоприятным факторам среды и как

лечебно-профилактическое средство в онкологии...» необоснованны.

Результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что к группам риска при назначении витаминных антиоксидантов, наряду со злостными курильщиками и работниками асбестовых производств, следует отнести и лиц, подвергшихся внутреннему радиационному воздействию.

Заключение

Экспериментальное исследование влияния витаминов А, С и БК при их потреблении в течение всей жизни интактных крыс показало отсутствие статистически значимого влияния на продолжительность жизни и спонтанную патологию легких, однако выявило как активизацию процессов пневмосклерозирования в группах крыс с применением профилактических средств, так и статистически значимое увеличение количества крыс с пневмосклерозом в результате потребления витамина А и БК.

У крыс, получивших интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$, применение исследованных препаратов не изменило процесс формирования поглощенных доз в легких и продолжительность жизни.

Витамин А и БК активизировали склеротические процессы в органе дыхания.

При обогащении рациона животных витаминными препаратами сохранилась закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких, с возрастанием поглощенной дозы от диоксида плутония в диапазоне от 30 до 200 Гр.

Применение витаминных препаратов оказало разнонаправленное действие на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония в различных диапазонах поглощенных доз. Отмечено как положительное, так и негативное влияние на радиационный канцерогенез или отсутствие эффекта в зависимости от поглощенной дозы. Отклонения в сторону благоприятных или негативных эффектов при назначе-

нии исследованных препаратов составили ~10–30 % в определенных диапазонах поглощенных доз.

С увеличением поглощенной дозы от 32 до 212 Гр менялась не только частота, но и спектр опухолей, локализованных в легких. На фоне возрастания общего количества опухолей увеличилось количество крыс с опухолями эпителиального генеза и уменьшилось с гематосаркомами. В то же время наблюдалось увеличение количества крыс с множественными опухолями. При применении витаминов эти тенденции сохранялись.

Учитывая разнонаправленное действие витамина С на патологические процессы в легких, не рекомендуется применять его при поглощенных дозах выше 100 Гр. Выявленное в исследованных диапазонах поглощенных доз увеличение частоты пневмосклерозов и модифицирующее действие бета-каротина и витамина А на радиационный blastomagenesis не позволяет рекомендовать исследованные формы, дозы и схемы назначения бета-каротина и витамина А для профилактики как спонтанной патологии легких, так и отдаленных последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония.

Представленные результаты исследований предполагают взвешенное отношение к применению неспецифических профилактических средств, в т.ч. витаминов с антиоксидантной активностью для профилактики отдаленных последствий радиационных воздействий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляев И.К. Оценка и коррекция С-витаминного статуса в проблеме экспериментальной модификации отдаленных последствий радиационных воздействий // Радиобиология. 1991. Т. 31. № 6. С. 819–823.
2. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация (Обзор) // Хим. фарм. журнал. 1990. № 1. С. 4–12.
3. Булакова Е.Б., Алексеенко А.В., Молочкина Е.М. и соавт. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука. 1975. 211 с.
4. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация (Обзор. Часть II) // Хим.-фарм. журнал. 1990. № 2. С. 4–11.
5. Беляев И.К., Жорова Е.С., Заликин Г.А. и соавт. Проблемы модификации бета-каротином радиационного канцерогенеза в эксперименте // В сб. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 142–151.
6. Omenn G., Goodman G., Thornquist M. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial // J. Natl. Cancer Instit. 1996. Vol. 88. P. 1550–1559.
7. Rapola J., Virtamo J., Ripatti S. et al. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1715–1720.
8. Беляев И.К., Жорова Е.С., Зарайский А.В. Модифицирующие эффекты средств неспецифической защиты в проблеме профилактики отдаленных последствий радиационных воздействий // I Всесоюзный симпозиум «Молекулярно-клеточные механизмы хронического (внешнего и внутреннего) действия ионизирующих излучений на биологические системы» 3–6 дек. 1990 г. Пушино. 1990. С. 20–21.
9. Беляев И.К., Жорова Е.С., Ильин Л.А. Модификация синтетическим бета-каротином отдаленных последствий инкорпорации ^{90}Sr // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев, 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 101–102.
10. Жорова Е.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Модификация каротином blastomagenesis, индуцированного инкорпорацией

Pu-238 // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев. 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 359–360.

11. Калистратова В.С., Иванов А.А., Померанцева М. и соавт. Модификация отдаленных последствий, вызванных инкорпорацией ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu , при помощи пищевых добавок // В кн. «Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения». Под ред. И.Я. Василенко и Л.А. Булдакова. – М.: Медицина. 2004. С. 155–165.
12. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Профилактика радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина (экспериментальные и клинические исследования) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 3. С. 65–78.
13. 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.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина. 2011. 1216 с.
15. 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.
16. Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
17. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа. 1980. 293 с.
18. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1981. 176 с.
19. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1982. 178 с.
20. Беляев И.К., Самойлов А.С., Жорова Е.С. и соавт. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 1: Метаболизм $^{239}\text{PuO}_2$ при внутритрахеальном введении // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 12–19.
21. Лемберг В.К., Кириллова Е.Н., Рогачева С.А. и соавт. Профилактическое противоопухолевое и радиозащитное действие бета-каротина // В сб. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 127–130.
22. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 1. С. 121–125.
23. Калистратова В.С., Тищенко Г.С., Павленко-Михайлов Ю.Н. Значение возрастного фактора при разработке методов профилактики отдаленных последствий, вызванных радиоактивным ^{131}I при помощи бета-каротина // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев. 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 430–431.
24. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Профилактика бета-каротином радиационных (^{90}Sr) поражений гонад // В кн. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 151–159.
25. Плавинский С.Л., Плавинская С.И. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека // Медицина. 2013. № 1. С. 41–54.
26. Шашкина М.Я., Сергеев А.В., Сергеева Т.И. и соавт. Витаминное средство для повышения естественной резистентности организма и профилактики рака. Заявка: 93037029/14, 21.07.1993. Опубликовано: 10.04.1997.

Для цитирования: Беляев И.К., Жорова Е.С., Калистратова В.С., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 3: Разнонаправленность влияния витаминов А, С и бета-каротина на отдаленные последствия инкорпорации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 5–14. DOI: 10.12737/article_5ac618209e5301.92255096

Dioxide Plutonium-239 in the Lung. Report 3: Different Effect of Vitamins A, C and β -carotene on the Long-term Consequences of Incorporation

I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: 9424159@bk.ru

I.K. Belyaev – Head of Lab., PhD Biol.; E.S. Zhorova – Leading Researcher, PhD Biol.; V.S. Kalistratova – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; I.M. Parfenova – Research Fellow; G.S. Tischenko – Research Fellow

Abstract

Purpose: Testing of vitamin preparations as a means of prophylaxis long-term effects of destruction of incorporated radionuclides. Analysis of experimental material about the influence of L-ascorbic acid, retinol palmitate and β -carotene on the long-term effects inside the lungs of incorporation dioxide plutonium-239.

Material and methods: The studies were performed on 628 white nonlinear male rats.

Plutonium dioxide was administered to white nonlinear male rats once intratracheally in the amount of 100 kBq/kg body weight. The diet was enriched by L-ascorbic acid, retinol palmitate or synthetic β -carotene. The analysis of pathological effects inside the lungs of incorporation of the plutonium dioxide was carried out by groups formed based on individual absorbed doses in the range of their geometric means between 32 and 212 Gy.

Test animals were observed for life. Radiometric, histological and statistical methods were used. Indicators of the pathology of the organ of respiration were inflammatory, sclerotic, premalignant and malignant changes in the lungs. Indicators of breathing pathology: inflammatory, sclerotic, premalignant and malignant changes in the lungs are quantified.

Results: Long-term consumption of vitamins C, A and β -carotene in intact rats did not affect the life span of animals and the total frequency of the identified types of lung cancer. We found a significant increase in the frequency of pneumosclerosis in groups of rats received vitamin A (27 %) or β -carotene (29 %) compared with intact animals (11 %). Multidirectional effect of vitamins A, C and β -carotene on selected indicators of long-term effects inside the lungs of incorporation $^{239}\text{PuO}_2$ has been marked. Vitamin A and β -carotene intensified the sclerotic processes in the organ of respiration, and vitamin A largely (67 %) than β -carotene (57 %) with 46 % in controls. When enriching the ration of animals with the studied vitamin preparations, the regularity of increasing the number of rats with tumors localized in the lungs was preserved. Both positive and negative influence on radiation carcinogenesis and the lack of effect depending on the absorbed dose was noted. With the increase of absorbed dose from 32 to 212 Gy not only the frequency but also the spectrum of tumors localized in the lungs has varied. Against the background of increasing the total number of tumors has increased the number of rats with tumors of epithelial origin and decreased with gematosarcoma. No effect is investigated vitamin preparations on the metabolism of plutonium dioxide-239 installed. Consumption of the studied drugs did not affect the lifespan of rats with intra-lungs the introduction of dioxide of plutonium-239 and the process of formation of absorbed doses in the lungs.

Conclusions: Vitamin A and β -carotene stimulate the development of pulmonary fibrosis in rats of intact and affected $^{239}\text{PuO}_2$ ones. The result of the use of vitamins A, C and β -carotene showed the different (positive and negative) effect on the formation of lung tumors induced $^{239}\text{PuO}_2$ in various ranges of absorbed doses. In the studied forms, doses and schemes assign vitamins A, C and β -carotene cannot be recommended for the prevention of spontaneous and $^{239}\text{PuO}_2$ -induced pathological changes in the lung.

Key words: plutonium-239 dioxide, intratracheal administration, rats, lungs, long-term effects, vitamin C, vitamin A, beta-carotene

REFERENCES

- Belyaev IK. Assessment and correction of C-vitamin status in the problem of experimental modification of the long-term consequences of radiation effects. Radiobiology. 1991;31(6): 819-823. (In Russ.).
- Kondrusev AI, Spirichev VB, Chertkov KS, Rymanenko TV. Vitamins and ionizing radiation (Review). Chem Farm J. 1990;(1):4-12. (In Russ.).
- Burlakova EB, Alekseenko AV, Molochkina EM, et al. Bioantioxidants in radiation damage and malignant growth. Moscow: Science. 1975. 211 p. (In Russ.).
- Kondrusev AI, Spirichev VB, Chertkov KS, Rymarenko TV. Vitamins and ionizing radiation (Review Part II). Chem Farm J. 1990;(2):4-11. (In Russ.).
- Belyaev IK, Zhorova ES, Zalikin GA, et al. Problems of beta-carotene modification of radiation carcinogenesis in the experiment // In collection. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". In: Buldakova and S Kalistratova. – Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:142-151. (In Russ.).
- Omenn G, Goodman G, Thornquist M, et al. Risk Factors for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-carotene and Retinol Efficacy Trial. J. Natl. Cancer Institute. 1996;88:1550-1559.
- Rapola J, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomized Trial of Alpha-tocopherol and Beta-carotene Supplements on Incidence of Major Coronary Events in Men with Previous Myocardial Infarction. Lancet. 1997;349:1715-1720.
- Belyaev IK, Zhorova ES, Zaraisky AV. Modifying Effects of Nonspecific Protection Means in the Problem of Prevention of Long-Term Effects of Radiation Effects. All-Union Symposium Molecular Cell Mechanisms of Chronic (External and Internal) Action of Ionizing Radiations on Biological Systems. Dec. 3-6, 1990. Pushchino. 1990:20-21. (In Russ.).
- Belyaev IK, Zhorova ES, Ilyin LA. Synthetic beta-carotene modification of the long-term effects of ^{90}Sr incorporation. Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts. Pushchino. 1993:101-102. (In Russ.).
- Zhorova ES, Belyaev IK, Nisimov PG. Carotinyln modification of blastomogenesis induced by incorporation of Pu-238. Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts. Pushchino. 1993:359-360. (In Russ.).
- Kalistratova VS, Ivanov AA, Pomerantseva M, et al. Modification of the long-term consequences caused by the incorporation of ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu with food additives. Radionuclide pollution of the environment and public health. Ed. I.Ya. Vasilenko and L.A. Buldakova. M.: Medicine. 2004:155-165. (In Russ.).
- Kalistratova VS, Belyaev IK, Zhorova ES, et al. Prophylaxis of radiation and chemical carcinogenesis with the help of vitamin A and its precursor beta-carotene (Expert and clinical studies). Med. Rad. and Rad. Safety. 2015;60(3):65-78. (In Russ.).
- Belyaev IK, Elatontseva NB, Zaraisky AV, Popov BA. Quantitative patterns of the model of intratracheal administration in the experiment. Radiobiology. 1988;28(3):396-400. (In Russ.).
- Mashkovsky MD. Medicinal products. M.: Medicine. 2011. 1216 p. (In Russ.).

15. Sanders CL, Dagle GE., Cannon WC, et al. Inhalation Carcinogenesis of High-Fired $^{239}\text{PuO}_2$ in Rats. *Radiat. Res.* 1976;68(2):349-360.
16. Sanders L, Mahaffey JA. Action of vitamin C on Pulmonary Carcinogenesis from Inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. *Health Phys.* 1983;45(3):794-798.
17. Lakin GF. *Biometrics*. Moscow: High school. 1980. 293 p. (In Russ.).
18. Maleta YuS, Tarasov VV. *Mathematical methods of statistical analysis in biology and medicine*. Moscow: Izd-vo Mosk. Un-ta. 1981. 176 p. (In Russ.).
19. Maleta YuS, Tarasov VV. *Nonparametric methods of statistical analysis in biology and medicine*. Moscow: Izd-vo Mosk. Un-ta. 1982. 178 p. (In Russ.).
20. Belyaev IK, Samoilov AS, Zhorova ES, et al. Plutonium dioxide-239 in the lungs. Message 1: Metabolism $^{239}\text{PuO}_2$ with intratracheal introduction. *Med. Rad. and Rad. Safety.* 2017;62(1):12-19. (In Russ.). DOI: 10.12737/25029
21. Lemberg VK, Kirillova EN, Rogacheva SA, et al. Prophylactic antitumor and radioprotective action of beta-carotene // In collection. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". Ed. LA Buldakov, VS Kalistratova. Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:127-130. (In Russ.).
22. Belyaev IK, Zhuravlev VF, Stepanov SV, Zaisky AV. Radioprotective efficiency of carotinil with external and internal acute irradiation. *Radiobiology.* 1992;32(1):121-125. (In Russ.).
23. Kalistratova VS, Tishchenko GS, Pavlenko-Mikhailov YuN. The importance of the age factor in the development of methods for preventing long-term consequences caused by radioactive ^{131}I with beta-carotene. *Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts.* Pushchino. 1993:430-431. (In Russ.).
24. Belyaev IK, Zaisky AV, Vakulova LA, et al. Prophylaxis of beta-carotene radiation (^{90}Sr) gonad lesions. In the book. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". Ed. LA Buldakov, VS Kalistratova. Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:151-159. (In Russ.).
25. Plavinsky SL, Plavinskaya SI. The role of antioxidants in the treatment and prevention of human diseases. *Medicine.* 2013;(1):41-54. (In Russ.).
26. Shashkina MYa, Sergeev AV, Sergeeva TI, et al. Vitamin means for increasing the natural resistance of the body and preventing cancer. Application: 93037029/14, July 21, 1993. Published: 10.04.1997. (In Russ.).

For citation: Belyaev IK, Zhorova ES, Kalistratova VS, Parfenova IM, Tishchenko GS. Dioxide Plutonium-239 in the Lung. Report 3: Different Effect of Vitamins A, C and β -carotene on the Long-term Consequences of Incorporation. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2):5-14. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac618209e5301.92255096