

*А.Э.Али-Риза, М.В.Самсонова***К ВОПРОСУ О РАДИАЦИОННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Современные популяционные исследования основываются на принципах эпидемиологических исследований, поэтому термины “популяционные” и “эпидемиологические” исследования являются практически синонимами. Исследования по профессиональной, краевой и географической патологии являются вариантами популяционных исследований обычно с несколько ограниченными задачами [2,14].

Эпидемиологические исследования в настоящее время широко проводятся в отношении многих распространенных заболеваний (сердечно-сосудистых, бронхолегочных, онкологических, психических, нервных, аллергических и др.). Основными задачами их являются: количественная оценка распространения болезни и предболезни в популяции, изучение естественного развития заболеваний, описание характеристики здоровых лиц данной популяции, формирование и проверка гипотез этиологии и патогенеза болезни, разработка программы профилактических мероприятий [1,20,62,67].

Сегодня уже не вызывает сомнения, что прогрессирующий рост онкологических заболеваний, зафиксированный во всем мире, обусловлен интенсивным развитием технической оснащенности современной экономики и развитием при этом совершенно новых производств, так или иначе вызывающих глобальное и локальное повышение содержания канцерогенов во внешней среде [18,71].

Важнейшим условием проведения популяционных исследований является получение патологами репрезентативных (представительных) материалов, отражающих изучаемую популяцию населения [14]. Цели исследования определяют необходимый уровень представительности выборки: исследование популяции в целом или только конкретной ее части [1]. Одним из условий исследований по популяционной патологии является участие патологов в проведении клинических эпидемиологических исследований. Такие исследования представляют особую ценность, так как патология изучается у хорошо обследованных групп лиц с установленными факторами риска, количественной оценкой последних [14].

Эпидемиология, этиология и патогенез рака легких

Число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования увеличилось за 1991—1996 гг. на 7% и достигло 422 тыс. человек, что соответствует регистрации одного заболевания в среднем каждые 1,3 мин. К 2000 г. ожидается рост числа новых случаев заболеваний до 480 тыс. В

период 1975—1995 гг. смертность от рака легкого увеличилась на 76% среди мужчин и на 135% среди женщин [15,56,85].

В последние годы рак легких стал наиболее распространенной формой злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости всего населения нашей страны рак легкого занимает 2-е место, а у мужчин — 1-е место (26,5%). По данным расчетов НИИ клинической онкологии ОНИ РАМН с 1985 по 2000 г. ожидается увеличение числа заболевших всеми злокачественными новообразованиями на 25,4%. Число больных раком легкого возрастет при этом на 44,4%, а смертность — на 34,4% [40,42]. Среднегодовой прирост заболеваемости раком легкого для всего населения составляет 3,8%, а у мужчин — 3,9% [9,38], причем прирост показателей заболеваемости и смертности от рака легкого у женщин в последние годы опережает таковой у мужчин. В 1998 г. в России рак легкого в структуре заболеваемости у мужчин занимает 1-е место, у женщин — 7-е, заболеваемость составила соответственно 82,3 и 13,7%. Максимальный показатель заболеваемости раком легкого у мужчин в возрастной группе 65—75 лет составил 53,8%, у женщин в возрастной группе 70—74 года — 66,8%. Практически у 2/3 первично выявленных в России больных диагностируется рак легкого III—IV стадии. В большинстве западных стран заболеваемость раком легких у мужчин достигает 90—95%. В течение первого года умирают 80%, лишь около 10% больных раком легких имеют шанс прожить более 5 лет. Статистика, как известно, с большой долей вероятности подтверждает, что эта опухоль станет основной причиной смертности в начале будущего столетия. Об экологической обусловленности этой тенденции свидетельствует ее повсеместность. Прослеживается тенденция к росту этого показателя в геометрической прогрессии [40]. В США к 2000 г. предполагается возникновение до 300 тыс. новых случаев рака легкого в год. Повышение заболеваемости раком легких объясняется не только улучшением диагностики, но и, главным образом, увеличением потребления сигарет и загрязненностью атмосферного воздуха в крупных городах [43,57,61].

В настоящее время интерес к проблеме рака легкого настолько велик и попытки к ее разрешению настолько многочисленны, что срабатывает эффект информационного “ослепления”. Количество публикаций таково, что даже при использовании современных компьютерных систем сложно выделить наиболее перспективное на-

правление. Взгляды и установки быстро меняются. Открывающиеся новые технические возможности увлекают теоретиков и клиницистов. Существенная, кажущаяся на первый взгляд принципиальной, разница в результатах различных групп авторов в большинстве случаев объясняется градиентом достоверности в определении истинной распространенности процесса. А методологически выдержанные корректные кооперированные исследования столь трудно распознаваемы, что в нескончаемом потоке информации созданы условия для игнорирования продуктивных методов недостаточного использования современных возможностей диагностики и эффективности помощи больному [40].

Основными этиологическими факторами рака легкого признано считать экологические проблемы (загрязнение окружающей среды канцерогенами, в первую очередь полициклическими углеводородами) и табак, изобилующий смолами, никотином и целым рядом химических канцерогенов. Курение (как активное, так и пассивное) ответственно за появление рака легкого у 80% мужчин. Число курящих в России увеличивается, причем особенно быстро среди молодежи и женщин. Национальная программа борьбы с курением разрабатывается, изменяется и дополняется уже на протяжении нескольких лет и, судя по всему, в ближайшие годы не будет принята. Поэтому можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости и смертности от рака легкого [38,40,43].

Учитывая канцерогенный потенциал целого ряда производственных факторов — канцерогенных химических веществ, соединений никеля, кобальта, хрома, оксидов железа, соединений серы, радиоактивных веществ, асбеста, радона, вредностей, неизбежных при добыче полиметаллических руд в металлургической промышленности (Норильск, Магнитогорск), — можно говорить о раке легкого как о профессиональном заболевании, которое занимает важное место в общей онкологии и среди профессиональных заболеваний человека [18,70].

По некоторым сведениям [84], до 90% существующего уровня заболеваемости раком легкого и другими формами рака среди населения земного шара обусловлено загрязнением биосферы. В начале 90-х годов нынешнего столетия было высказано мнение о том, что в США большинство смертей от рака легкого были обусловлены эманацией природного радона [46]. По данным комиссии по атомной энергии США, в 70% наблюдений радиационные поражения людей происходят в результате ингаляции радиоактивных аэрозолей [18].

Результаты популяционных исследований патологии, связанной с профессиональными, экологическими, социальными и другими факторами, представляют несомненный интерес для практического здравоохранения.

Участие патологов в этих исследованиях позволяет не только более точно идентифицировать заболевания с выраженными клиническими проявлениями, но и изучать весь спектр развития болезни — от проявлений предболезни, ранних доклинических стадий до выраженных клинических стадий, их связь с разнообразными факторами. При этом для изучения вопросов

популяционной патологии могут использоваться все виды патоморфологических исследований, позволяющие охарактеризовать самые ранние проявления болезней и их механизмы развития [14]. По некоторым сведениям [18,84], значительную часть заболевших раком легкого, по-видимому, составляют работники уранодобывающей и перерабатывающей промышленности. Однако точные сведения об этом отсутствуют, поскольку известные до сих пор эпидемиологические данные о профессиональном раке легких различной этиологии относятся лишь к некоторым отдельным случаям данного заболевания. Кроме того, некоторые из них по тем или иным причинам не подвергаются патолого-анатомическому исследованию и поэтому остаются не уточненными или ошибочно бывают отнесены по клиническим данным к другим заболеваниям, например, таким, как туберкулез, силикоз или другие виды пылевых болезней, пневмосклероз [18]. Кроме того, те же авторы высказывают мнение, что профессиональные опухоли нередко развиваются или проявляются клинически спустя длительное время после прекращения работы заболевшего во вредных условиях. Следовательно, из вышесказанного можно сделать вывод, что в таких случаях не всегда может быть установлена связь патологического процесса с действием производственных факторов. Тем не менее, в литературе накопилось немало сообщений о радиационном канцерогенезе у человека.

H. Checkoway et al. (1988) обследовали 9781 рабочего завода по переработке ядерных отходов в США, работавших в 1947—1979 гг. и подвергшихся воздействию γ - и α -облучения. Авторы установили повышение уровня смертности от рака легкого и опухолей головного мозга по сравнению с населением США. Была подтверждена зависимость частоты развития рака легкого от полученной кумулятивной дозы и α - и β -излучения для рабочих данного производства [69].

Рак легкого среди 2346 рабочих радиохимического производства ("Маяк"), подвергшихся радиоактивному воздействию плутония, встречается в несколько раз чаще, чем это рассчитано для населения.

Резкий рост заболеваемости раком легкого в Алтайском крае начал регистрироваться с 1948 г., когда стали испытывать ядерное оружие на Семипалатинском полигоне [66]. Число больных раком легкого возросло в 50 раз.

G. R. Howe (1995) полагает, что риск развития рака легкого от малых доз радиации ничуть не меньше, чем при облучении высокими дозами. Он сравнил риск развития рака легкого среди 64 172 пациентов туберкулезного диспансера, получавших облучение низкой энергии в результате регулярного радиологического обследования, и 75 991 пострадавшего от атомной бомбардировки, подвергшихся облучению высокой энергии. Авторы показали, что риск развития рака легкого при внешнем облучении низкой энергии не связан с его дозой и составляет 1,00 на 1 Sv [76].

С воздействием экзогенных факторов связывают возникновение плоско- и мелкоклеточного рака легкого. К эндогенным факторам принято относить возраст

старше 40—50 лет, наличие хронических легочных заболеваний — пневмонии, туберкулеза, бронхита, локализованного пневмофиброза. К генетическим факторам риска относится первичная множественность злокачественных опухолей, наличие рака легкого у трех кровных родственников и более [25,40].

Среди работников радиохимического предприятия, подвергшихся профессиональному хроническому облучению и заболевших раком легкого, увеличен удельный вес аденокарциномы до 46% против 33% в группе сравнения. Этот сдвиг наиболее выражен среди лиц с “профессионально обусловленным” (плутониевым) раком легкого, где частота аденокарциномы составляет 74%. Возникновение аденокарциномы более всего связано с инкорпорацией плутония: величина отношения шансов (ОШ) для инкорпорации плутония и плутониевого пневмосклероза составила 6,9; ОШ для курения — 4,3. Возникновение плоскоклеточного рака в большей степени было связано с непрофессиональными факторами, главным образом с курением (ОШ 6,8), затем с ХНЗЛ (ОШ 3,9) и уменьшением массы тела (ОШ — 2,1). ОШ для инкорпорации плутония составило 4,2 [54]. Отношение шансов, т. е. вероятность заболеть раком легкого возрастает в 6,6 раза для курящих по сравнению с некурящими, в 3 раза — для носителей плутония по сравнению с теми, у кого инкорпорация отсутствует или не превышает 5,5 КБк, в 4,6 раза — для больных плутониевым пневмосклерозом по сравнению с не имеющими этого заболевания, в 1,6 раза — при суммарной дозе внешнего γ -облучения более 100 сГр по сравнению с меньшим облучением или его отсутствием; в 2 раза — для лиц с ХНЗЛ по сравнению с лицами без ХНЗЛ [53].

Критерии формирования группы риска по раку легкого

Для пациентов, не имеющих признаков легочного заболевания:

- мужской пол и возраст старше 50 лет;
- контакт с производственными вредностями в настоящем или прошлом;
- злоупотребление табаком;
- наличие хронических заболеваний легких: хронический бронхит, туберкулез легких, очаговый и диффузный пневмосклероз.

Для пациентов с неясным диагнозом:

- наличие таких симптомов, как упорный кашель, изменение тембра голоса, появление крови в мокроте, повышение температуры тела, ускоренная СОЭ, лейкоцитоз;
- сочетание этих симптомов с впервые выявленной при рентгенологическом исследовании деформацией корней легких с диффузным и очаговым пневмосклерозом.

(Нормантович В.А., 1998)

Морфологическая оценка предраковых изменений

Развитию центрального рака легкого может предшествовать базально-клеточная гиперплазия, затем плос-

коклеточная метаплазия и дисплазия, которые являются факультативными предраками. Дисплазия III степени трудноотличима от рака *in situ*. При периферической опухоли предрак представлен базально-клеточной гиперплазией, плоскоклеточной метаплазией, дисплазией I, II, III степени. Отмечена склонность к папилломатозу. Предраковые изменения эпителия в бронхиолах и альвеолах, замурованных в рубце, представлены гиперплазией без признаков атипии, дисплазией в виде образования аденоматозных структур. Электронно-микроскопическая картина клеточного состава дисплазий сложная: встречаются пневмоциты II типа, клетки Клара, цилиндрические, слизистые, базальные, реснитчатые клетки. Дискутируется вопрос о том, что аденоматозная гиперплазия является предраком [13, 40,55].

Остается сложной цитологическая дифференциальная диагностика недифференцированных форм опухолей. Так, использование морфометрии позволяет уточнить форму опухоли: установлено, что наибольшая площадь клетки, ядра и цитоплазмы в карциноидах и плоскоклеточном раке легкого, а наименьшая — у мелкоклеточного рака легкого, ядерно-цитоплазматическое соотношение наименьшее у карциноида и наибольшее — у мелкоклеточного рака легкого. Электронная микроскопия позволила расширить возможности морфологической диагностики. Углубленное изучение плоскоклеточного, железистого и мелкоклеточного рака позволяет выявить многообразие форм этих опухолей и выделить различные прогностические группы [13, 40,55].

Патоморфология радиационно-индуцированных изменений в органах дыхания

В решениях национальных и международных комитетов по действию атомной радиации систематически указывается на необходимость изучать специфику развития радиационных опухолей, связанную с их органной локализацией. Однако сведения о радиационном канцерогенезе в легких у людей и соответствующие данные литературы о концентрации радиоактивных веществ в органе все еще нуждаются в существенном уточнении [18].

В отношении любого фактора, независимо от его природы, необходимо выделять два основных компонента воздействия на организм: неспецифический, ведущий к широкому спектру патологических состояний и заболеваний, и специфический, характеризующийся узкодетерминированным патогенезом. Стало очевидным и то, что определение риска возникновения радиационного рака легкого у человека невозможно без четкого представления о кинетике распределения инспирированных радиоактивных веществ в органе [18,58]. В числе многих вопросов радиационного канцерогенеза особое место занимает изучение закономерностей возникновения рака легких, так как наиболее вероятным путем попадания в организм человека радиоактивных веществ при чрезвычайных обстоятельствах, в обычных условиях определенных производств и в результате глобального радиационного загрязнения внешней среды

являются органы дыхания. Тем не менее патогенез радиационного рака легких изучен недостаточно полно [18].

Необходимость изучения влияния малых доз ионизирующего излучения на организм человека вызвана бурно развивающейся в последние десятилетия атомной технологией, испытанием ядерного оружия и поставившими последствиями загрязнения огромных территорий искусственными радионуклидами [29].

Является ли облучение единственным этиологическим фактором в неоплазмозогенезе или в его возникновении играют роль и другие факторы, пока не установлено точно. В последующие годы теоретически ожидается увеличение числа наблюдений радиогенных злокачественных новообразований разной локализации. Доказательства радиогенной природы новообразований, как и других последствий облучения, можно получить лишь на популяционном уровне при тщательно спланированных эпидемиологических исследованиях. Детерминистские последствия облучения диагностируют индивидуально с обязательным учетом поглощенной дозы. По-прежнему актуальными остаются задачи точного установления причин смерти человека и получения достоверных данных о смертности населения [31, 34, 37].

Остаются актуальными эпидемиологические исследования среди лиц, имеющих контакт с различными соединениями плутония, которые могут дать полезную информацию для оценки канцерогенного риска внутреннего облучения и проверки надежности современных гигиенических нормативов. Только с момента широкого внедрения достижений ядерной физики в различные области человеческой деятельности и с началом соответствующих разработок урановых месторождений проблема радиационного канцерогенеза в легких приобрела определенное практическое значение, поскольку наиболее возможным путем инкорпорирования радионуклидов в условиях контакта с ними являются органы дыхания [18].

Высокая бластомогенная опасность плутония установлена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [8, 26, 35, 82]. Особого внимания заслуживают данные об учащении вызываемого им рака легкого при дозах, принятых в настоящее время в качестве предельно допустимых [26].

В этом плане эпидемиологическое исследование среди лиц, имеющих профессиональный контакт с различными соединениями плутония, может дать полезную информацию для оценки канцерогенного риска внутреннего облучения и проверки надежности современных гигиенических нормативов [25].

Среди многих проблем, возникших после аварии на Чернобыльской АЭС, одной из важных является проблема о долгосрочных эффектах в малых дозах [5]. Для выяснения причинной связи между эффектом и облучением необходимо знать поглощенные дозы, величина которых определяется как физическими, так и биологическими методами. Наиболее совершенным методом биологической дозиметрии облучения считают оценку хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови [6, 72].

По мнению *Лушниковой Е.Ф.* (1997), организационные проблемы поставлены в число первоочередных, поскольку они не были решены ни в 1986 г. в СССР, ни в последующие годы после его распада в России. Патолого-анатомическая служба страны, с одной стороны, является элементом системы здравоохранения, а с другой, сама является системой с особой формой организации и ответственности. Практическая служба не имеет ни целей, ни возможностей изучить радиационную патологию. Патологи некоторых научных учреждений, наоборот, нацелены на решение специальных задач и имеют для этого определенные возможности. Следовательно, необходимо объединить работу практических и научных учреждений в рамках единых конкретных целей с представлением материальных, финансовых, информационных и других необходимых ресурсов. К сожалению, ни на областных, ни на федеральном уровнях этого не происходит в первую очередь из-за отсутствия единого координирующего органа. Государственные программы по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС не содержали ни научных проблем, ни практических задач морфологического характера. Если в настоящее время не имеется возможности обеспечить ресурсами патологов для выполнения всей текущей и целенаправленной работы, то необходимо хотя бы создать условия для выполнения приказа Минздравмедпрома № 236 от 11 августа 1995 г. Согласно этому приказу для формирования Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [31, 59, 60] вводится "Карта причин смерти лица, подвергшегося воздействию радиации в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС". Карта заполняется ежегодно на всех умерших, занесенных при жизни в регистр. Поэтому органы здравоохранения посредством регистра во взаимодействии с патолого-анатомами и судебно-медицинскими экспертами имеют возможность накопить достоверную информацию о причинах смерти лиц, подвергшихся воздействию радиации [31].

В силу того, что атомная промышленность большинства стран в период 1960—1980 гг. была связана с ядерным военным потенциалом, огромный медицинский опыт, накопленный за указанное время, являлся достоянием узкого круга врачей и ученых. Немногие публикации по указанной проблеме также не привлекали должного внимания медиков и биологов, чья практическая деятельность не была непосредственно связана с оценкой здоровья людей, подвергшихся воздействию радиации [11].

Вместе с тем уже в этих публикациях, справочниках и руководствах обобщены данные, позволяющие с высокой степенью надежности прогнозировать частоту и структуру потерь среди персонала и населения при авариях различного типа [3, 11, 12, 41].

Какие же проблемы радиационной патологии являются актуальными для будущих разработок? По мнению *Лушниковой Е.Ф.* (1997), таких проблем три: 1) сбор достоверной информации о радиационных эффектах; 2) углубление знаний о зависимости доза — эффект и выяснение механизмов развития эффектов; 3) орга-

низация исследований, направленных на получение научных данных для улучшения системы медицинской помощи населению загрязненных радионуклидами районов и ликвидаторам [31].

Учитывая разнообразие клинико-анатомических вариантов, патогенетических и морфогенетических механизмов лучевых поражений, необходимо специальное обсуждение сложного вопроса о нозологической самостоятельности этих поражений. В международной статистической классификации болезней IX пересмотра лучевая болезнь (ЛБ) включена в XVII класс (травмы и отравления) и имеет рубрику 990 "Воздействие радиации не уточненное". В эту рубрику не включают случаи уточненного неблагоприятного воздействия радиации (ожог, дерматит, лейкоз, пневмония). В дополнительную классификацию (код E) включены лучевые поражения при радиологических процедурах и терапии (E 879.2), действие электромагнитного излучения (E 926.3) и радиоактивных изотопов (E 926.5). В классификации X пересмотра ЛБ отведена рубрика T 66, в которую не включены лучевой ожог, гастроэнтерит и колит, пневмония и солнечный ожог. Как видно, в классификациях обоих пересмотров ЛБ считают самостоятельной нозологической формой, не разделяя на острую и хроническую. Острая ЛБ, хотя и объединяет несколько синдромов, как самостоятельная нозологическая единица особых возражений не вызывает. Хроническая ЛБ в отличие от острой не имеет столь четких границ ни в величине дозы, ни в клинико-морфологических проявлениях, ни в механизмах развития. Поэтому вопрос о выделении хронической ЛБ в виде самостоятельной нозологической формы остается открытым. Остается открытым также сложный вопрос о характере лучевой патологии отдельных органов и тканей при внешнем и внутреннем облучении, а следовательно, о возможности выделения самостоятельных нозологических форм [17,19,27,31].

Чувствительной мишенью для физико-химических воздействий различной природы, в том числе ионизирующей радиации, являются мембранные структуры клеток, которые вносят значительный вклад в лучевое поражение клетки из-за высокой радиохимической чувствительности фосфолипидов. Это дает основание рассматривать систему биомембран как вторую после хроматина ядра мишень лучевого поражения клетки [4,36].

Ионизирующее излучение различной степени интенсивности может вызвать различные иммуномодулирующие эффекты. К настоящему времени установлено, что цитокины типа интерлейкинов-6, -1, фактора некроза опухоли α , иммунного интерферона, с одной стороны, стимулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а с другой — усиливают синтез белков острой фазы воспаления в печени [75,81,83]. Лейкоцитарный и иммунный интерферон активируют естественные киллеры клетки как основной фактор противоопухолевой защиты и через Fc-рецептор усиливают функцию фагоцитов. У лиц, получивших малые дозы облучения в зонах Чернобыльской катастрофы, выявлена активации Т-хелперов с дисбалансом субпо-

пуляционного состава Т-лимфоцитов [49]. При клинико-иммунологическом исследовании в отдаленном периоде после пролонгированного профессионального γ -облучения у работников предприятия "Маяк", подвергшихся 35—40 лет назад внешнему воздействию в дозах от 1,0 до 9,95 Гр за 1—5 лет и инкорпорации ^{239}Pu , установлено дозозависимое снижение иммунорегуляторной субпопуляции (Т-хелперов). Изменение остальных иммунологических параметров обусловлено факторами нерадиационной природы [35].

Большое внимание в настоящее время уделяется влиянию различных антропогенных воздействий на возникновение патологических процессов в легких. Особое место среди них занимают радиационные поражения, исследование которых в нашей стране и за рубежом индуцировано Чернобыльской катастрофой. Органы дыхания являются одной из главных мишеней при радиационном воздействии [39,66]. Почти у 70% ликвидаторов выявлен хронический гнойный или катарально-склеротический бронхит, а у 25% — атрофический бронхит [64]. В связи с этим в отечественной литературе недавно появились первые клинико-морфологические работы по малоизученной патологии легких, возникающей под влиянием радионуклидов [10,24]. В то же время с помощью различных методов разрабатываются критерии оценки экологического риска [23,51].

Воздействие радиоактивных аэрозольных частиц на легочную ткань может привести либо к перерождению, либо к гибели отдельных клеток и появлению в данном месте рубцовой или обызвествленной ткани [7,45]. Медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС связаны с возможностью ингаляционного поступления в организм частиц с высокой удельной активностью. В альвеолярных макрофагах пациентов найдены сложные инородные частицы, содержащие элементы ядерного топлива и композиционных материалов атомной станции (плутоний, цезий, америций, церий, цирконий и др.), попавшие аэрозольным путем при ликвидации аварии, — так называемая "чернобыльская пыль" [28,33,47,52,64]. Это требует пристального внимания из-за значительной распространенности радиоактивных частиц, особенностей их химического состава и физико-химических свойств [45].

В экспериментальных условиях обнаружено [79,80], что подавляющее большинство ингалированных радиоактивных частиц урана (U) и плутония (Pu) длительное время остается в структурах легких и только незначительная часть концентрируется в других органах. При этом суммарная радиоактивность поверхности трахеи значительно ниже, чем радиоактивность поверхности мелких бронхов. Морфологические исследования показали, что суммарная радиоактивность эпителиальной поверхности бронхов формируется за счет частиц ^{239}Pu , располагающихся в просветах перибронхиальных альвеол [80]. В условиях длительного эксперимента установлено, что $^{239}\text{PuO}_2$ стимулирует развитие хронического воспаления в легких [74]. При трансмиссионной электронной микроскопии выявлено, что более половины общей популяции альвеолярных макрофагов (малые, средние, большие)

ликвидаторов аварии на ЧАЭС содержат в цитоплазме крупные, оптически плотные, полигональные частицы [65]. Ультразвуковые характеристики ингазированной смеси (U, Pu) O₂ в эксперименте установили возможность содержания этих частиц как внутри фагосом с двухконтурной мембраной, так и свободно лежащими в цитоплазме альвеолярных макрофагов [74]. Феномен обнаружения у пациента повышенного содержания ¹³⁷Cs в легких спустя 7 лет с момента неоднократных эпизодов ингаляции радиоактивных частиц говорит в пользу предположения о депонировании в легких радионуклидов [65].

Экспериментальные исследования характера радиоактивного загрязнения территории Белоруссии показали, что значительное количество радиоизотопов присутствует в виде радиоактивных ("горячих") частиц, которые можно подразделить на два типа: топливные, характеризующиеся α -, β - и γ -излучением, и конденсационные, являющиеся продуктами конденсации радиоизотопов, конструкционных и других материалов [44]. "Горячие частицы" (ГЧ), с одной стороны, обладают достаточно высокой химической устойчивостью, а с другой — под воздействием различных химических, механических и природных факторов из них могут выделяться отдельные радионуклиды. Эти два свойства взаимно увеличивают опасность частиц для человека. Однако результаты исследований, проведенных Власовым П.А. и Квачевой Ю.Б., 1998 [65] показали, что чернобыльские ГЧ поступали в легкие человека и в течение какого-то времени задерживались там. Наиболее часто и в наибольшем количестве их обнаруживали в легких свидетелей аварии, существенно реже и меньше — в легких ликвидаторов последствий ее. Для жителей загрязненных территорий риск попадания ГЧ был многократно ниже. Не останавливаясь на величине дозовых нагрузок, авторы полагают, что для жителей загрязненных территорий они не должны быть значимыми. (даже с учетом раннего поставарийного содержания ГЧ) для показателей здоровья. Подтверждением этого являются патоморфологические исследования, которые не позволили выявить какие-либо биологические эффекты в легких, достоверно связанные с ГЧ [30, 65].

С.П. Ярмоненко (1993) сравнивает радиацию с двуликим Янусом. Одним из примеров диалектического единства противоположностей в физике является радиация. Она — и благо и зло. Ракоформирующих факторов так много, что чаще всего невозможно выяснить истинную причину ракового заболевания, радиогенному же фактору в этом ряду отводится не более 4%. Существует мнение о том, что рак — одно из естественных проявлений старения, а потому любые попытки патогенетической его терапии могут рассматриваться как одно из направлений общей геронтологии. Что касается влияния радиации на продолжительность жизни, то данные здесь противоречивы. В конечном счете, использование большого набора клинико-лабораторных, физиологических, функциональных и морфологических тестов, считающихся информативными для процессов старения, помогло установить,

что у переживших атомную бомбардировку ускорения процессов старения по большинству индексов инволюции не отмечено [68]. Однако это не значит, что случаи преждевременного старения исключены: все во власти случайности, вероятности, индивидуальности организмов. Но общая статистическая закономерность установлена четко: облучение персонала атомных предприятий, бомбардировка Хиросимы и Нагасаки, атомные аварии не дали фактического материала о вредном влиянии излучения в дозах до 0,5 Гр на жизнь и деятельность людей.

Комплексный морфологический анализ бронхиальных биоптатов у жителей экологически контрастных районов Алтайского края с различным уровнем радиационного загрязнения, вызванного многолетними ядерными испытаниями на Семипалатинском полигоне [23], позволил выделить следующие морфологические варианты реакций слизистой оболочки бронхов: ограниченный бронхит дренирующего бронха и диффузные поражения бронхиального дерева по типу атрофического бронхита или бронхопатии первично дистрофического генеза. Общим в морфологической картине атрофического бронхита и бронхопатии являлись прогрессирующие дистрофически-атрофические изменения бронхиального эпителия, значительный склероз собственной пластинки слизистой оболочки и постоянная при бронхитах или факультативная при бронхопатиях хроническая воспалительная клеточная инфильтрация стромы [39]. В данном исследовании проведен также анализ количественно-качественных реорганизаций капилляров при бронхопатии, который показал, что высокий уровень поверхностно-объемных отношений капилляров связан с аномальной перестройкой микрососудов слизистой оболочки бронхов, сопровождающейся выраженной деформацией просвета, складчатостью стенки с множественными инвагинациями, значительным снижением биосинтетических реакций в эндотелиоцитах, что в целом отражает развитие пластической недостаточности капилляров [39, 57]. Таким образом, в отдаленные сроки после радиационного воздействия среди населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах, выявляется диффузная перестройка бронхиального дерева, имеющая фенотип атрофии. Морфологические проявления процесса атрофии сопровождаются значительным снижением метаболических и пролиферативных реакций клеточных популяций стенки бронхов и своеобразной пространственной реорганизацией структур слизистой оболочки, отражающими в целом состояние пластического дефицита. В регионах с неблагоприятной экологической обстановкой выявленные в бронхобиоптатах нарушения процессов дифференцировки бронхиального эпителия с возникновением атрофии и метаплазии эпителиоцитов могут служить морфологическим критерием экологического риска [39, 50].

В массовой информационной литературе описываются самые невероятные случаи. Эти данные не заслуживают доверия. К глубокому сожалению, биологические и медицинские наблюдения и исследования часто проводятся на очень низком научно-методическом уровне.

не. Нарушаются элементарные правила ведения и оформления экспериментальных наблюдений, нет эквивалентных подборок особей, нет статистической обработки данных, расчетов погрешностей и т.д. Здесь же авторы призывают тех, кто проводит подобные исследования, неукоснительно помнить общее научное требование: без доказательств статистической достоверности ни один экспериментальный результат не может быть принят и отвергается наукой со всей категоричностью.

Последствия атомной бомбардировки Нагасаки и Хиросимы дали и дают обильный экспериментальный материал для проблемы “человек и радиация”, однако его недостаточно, чтобы установить достоверные количественные закономерности. Для статистической достоверности нужны сотни тысяч объектов и столь же многочисленная контрольная подборка, только тогда можно было бы вывести “спонтанный” и “радиационный” фон раковых заболеваний.

Точно так же, из-за невозможности собрать достаточно многочисленный статистический ансамбль, существует принципиальная неопределенность в оценке онкологического риска при воздействии малых доз радиации. Еще один неразрешенный спор: есть или нет пороговая доза излучения? По мнению некоторых авторов [68], этот спор не имеет практического значения. Вероятность возникновения рака при дозах острого облучения более 1 Гр для одного человека определяется беспороговой концепцией и составляет порядка 10^{-5} Гр⁻¹ чел.⁻¹ год⁻¹ (сверх естественного радиационного фона). Это достаточно малая цифра, чтобы вызывать панику. Иными словами, массовой заболеваемости раком при реальных катастрофических условиях быть не может. В силу вероятности природы канцерогенеза ни один прогноз не в состоянии предсказать, кто из облученных людей пострадает от радиационно индуцированного рака.

При изучении нестохастических (детерминированных) эффектов длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах обнаружено, что не следует ожидать этих эффектов от радиационного фактора у здорового трудоспособного человека при воздействии на него ионизирующего излучения в течение 50 лет с мощностью дозы до 0,5 сГр/год [32].

При использовании методики выделения плутония из биопроб у жителей загрязненных районов Брянской области с конечным определением радиоактивности методом спектрометрии тонкослойных препаратов было показано, что концентрация плутония в трахеобронхиальных лимфатических узлах варьирует в пределах 150—700 мБк/кг; кроме того, при сравнении содержания нуклида в легких и лимфоузлах установлено, что значение отношения Pu (лимфоузлы)/Pu (легкие) колеблется от 4 до 83. Двадцатикратная вариабельность этого параметра определяется в основном легкими. Эти данные (по мнению авторов) однозначно свидетельствуют о существовании “чернобыльской” добавки в концентрационную нагрузку плутония на легочные лимфатические узлы.

Основной путь поступления плутония в организм, в том числе и после аварии на ЧАЭС, — поступление аэрозолей через дыхательные пути в результате вторичного загрязнения атмосферы от земной поверхности. Этот процесс обусловлен свойствами носителей активности — пылевыми (почвенными) частицами, которые попадают в приземной слой воздуха за счет конвекции и ветрового подъема. Анализ индексов относительной радиационной опасности загрязнения воздуха основными радионуклидами выявил приоритет трансурановых нуклидов [63,77].

Существующие методы оценки дозы внутреннего излучения изотопами плутония (с помощью регистрации активности на воздушных фильтрах на основе корреляционных соотношений между содержанием нуклида в пыли на поверхности почвы и концентрацией его в воздухе) нельзя считать достаточно корректными. Это связано с тем, что существует вероятность превышения ожидаемого уровня поступления радионуклида в организм под влиянием размеров частиц аэрозоля и пространственного распределения частиц различных размеров по удельной активности. Поэтому для определения плутония в организме жителей загрязненной территории важно установить реальное его содержание в дыхательной системе [73]. В результате глобальных выпадений от испытаний ядерного оружия в дыхательных путях человека обнаруживаются хотя и незначительные, но измеримые количества плутония. Так что отложение “чернобыльского” плутония в дыхательном тракте происходит на фоне депонированного глобального радионуклида.

Данные относительно количества глобального плутония в различных отделах дыхательной системы немногочисленны и их анализ показывает достаточно высокую вариабельность концентрационных нагрузок плутония в легочной ткани и лимфатических трахеобронхиальных узлах: 1 — 50 мБк/кг и 2 — 360 мБк/кг соответственно [77,78].

По концентрационной нагрузке плутония лимфатические узлы занимают первое место среди других органов и тканей, в которых депонируется данный радионуклид. Концентрация глобального плутония в лимфатических узлах примерно на порядок выше, чем в ткани легкого. ²³⁹Pu в среде организма легко образует гидроокиси с тканевыми белками, которые активно захватываются ретикулоэндотелиальными клетками. Поэтому кинетика распределения и задержки плутония в легочной ткани при поступлении через дыхательные пути в значительной степени определяется химическими свойствами его соединений. Плохо растворимые соединения в основном задерживаются в легких, тогда как легко растворимые в большем количестве резорбируются в кровь. При вдыхании плохо растворимой двуокиси ²³⁹Pu в лимфатических узлах накапливается большое количество радионуклида. Следовательно, трахеобронхиальные лимфатические узлы можно считать одним из индикаторов поступления аварийной фракции плутония в организм жителей загрязненных территорий [63].

Заключение

Несмотря на неуклонный рост злокачественных новообразований легких, связанных с неблагоприятными экологическими факторами, остается множество нерешенных вопросов о влиянии радиации на возникновение рака легкого. Для решения этого вопроса необходимы достоверные эпидемиологические, клинические и патолого-анатомические исследования, установление зависимой дозы радиации на возникновение рака, поиск биологических маркеров рака в условиях экологических катастроф, продолжение исследований по описанию предраковых состояний у лиц, подвергшихся радиационному воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса человека. М.: Медицина; 1970.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
3. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. Острая лучевая болезнь человека от резко неравномерного облучения как модель комбинированных радиационных поражений: вопросы прогнозирования. Мед. радиол. 1982; 27 (11): 41—44.
4. Барабой В.А., Орел В.Э., Каранаух И.М. Перекисное окисление и радиация. Киев; 1991.
5. Бочков Н.П. Аналитический обзор цитогенетических исследований после Чернобыльской аварии. Вестн. РАМН 1993; 6: 51—55.
6. Бочков Н.П. Хромосомы и облучение. М.: Атомиздат; 1971.
7. Булдаков Л.А. Радиоактивные вещества и человек. М.: Медицина; 1990.
8. Проблемы токсикологии плутония-239 / Булдаков Л.А., Москалев Ю.И., Любчанский Э.Р. и др. М.: Атомиздат; 1969.
9. Вагнер Р.И., Барчук А.С., Блинов Н.Н. Диагностика рака легких в поликлинических условиях. М.: Медицина; 1986.
10. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черников В.П. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки (первое сообщение). Пульмонология 1993; 4: 81—85.
11. Гуськова А.К. Современные проблемы клинической радиационной медицины. Клин. мед. 1992; 2: 3—7.
12. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина; 1971.
13. Денисов Л.Е., Перельман М.И., Одинцов С.В. Рак легкого: перспективы заболеваемости и улучшение диагностики до 1995 г. Грудная хир. 1988; 6: 57—59.
14. Жданов В.С. Популяционная патология — новое направление патологоанатомических исследований. Арх. пат. 1996; 3: 15—18.
15. Завражина И.Н. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке распространенности рака легкого. Мед. радиол. 1995; 1: 69—73.
16. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге / Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб.; 1996.
17. Иванов А.Е. Патологическая анатомия лучевой болезни человека на современном этапе ее изучения. Арх. пат. 1991; 8: 3—7.
18. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого. М.: Медицина; 1990.
19. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина; 1981.
20. Каган А.Р., Стернби Н.Г., Уемура К. и др. Связь атеросклероза с туберкулезом и хроническими болезнями легких. Бюл. ВОЗ 1977; 53 (5—6): 515—530.
21. Коган Е.А., Штабский А.Б., Секамова С.М. и др. Экспрессия и коэкспрессия клеточных онкогенов в ходе опухолевой прогрессии в нейроэндокринных опухолях легких. Арх. пат. 1994; 2: 16—21.
22. Коган Е.А., Штабский А.Б., Секамова С.М. и др. Экспрессия ядерных онкобелков при предраке и раке легкого на разных стадиях опухолевой прогрессии (по данным световой и электронной иммуногистохимии). Там же 6: 44—49.
23. Колядо В.Б., Уланов А.Н., Доцицин Ю.П. и др. Медико-демографический анализ здоровья населения Алтайского края на основе изучения индикаторной патологии за 40-летний период (1950—1990 гг.). В кн.: Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Барнаул; 1993; т. 4, ч. 1: 230.
24. Косенко М.М. Анализ патологии органов дыхания у населения, облучившегося на Южном Урале. Пульмонология 1993; 4: 70—77.
25. Кошурникова Н.А., Болотникова М.Г., Ильин Л.А. и др. Риск рака легкого при облучении от инкорпорированного плутония. Мед. радиол. 1996; 6: 50—56.
26. Кошурникова Н.А., Терновский И.А., Хохряков В.Ф. Радиационная безопасность на предприятиях атомной промышленности (гигиенические, клинические и токсикологические вопросы) / Под ред. Л.А. Булдакова. М.; 1983; 216—277.
27. Лазюк Г.И. Общая патология человека: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина; 1990; т. 2: 149—198.
28. Легеза В.И. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС — 10 лет. Тер. арх. 1998; 1: 77—79.
29. Ломакина Е.Б., Дубовая Т.К., Коган Э.М. Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов в норме и при действии малых доз радиации. Бюл. экспер. биол. 1997; 11: 591—592.
30. Лоцилов Н.А., Куринный В.А., Кашипаров В.А., Михаэлян А.И. Особенности радиационных и физико-химических характеристик радиоактивных выпадений, образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Всесоюзный радиобиологический съезд, 1-й. М.; 1989; т. 5: 1203—1204.
31. Лушников Е.Ф. Десятилетие после Чернобыля: последствия аварии и актуальные проблемы радиационной патологии. Арх. пат. 1997; 4: 42—46.
32. Лютых В.П., Долгих А.П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах. Мед. радиол. 1997; 3: 51—58.
33. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8—12.
34. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов Айфека и соответствующих национальных программ: Науч. отчет: Международная программа по медицинским последствиям Чернобыльской аварии (Айфека). ВОЗ. Женева; 1995.
35. Международный симпозиум "Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов". (Челябинск. 9—13 янв. 1995 г.). Мед. радиол. 1996; 2: 69—76.
36. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
37. Милованов А.П., Фокин Е.И., Нежданова Г.А. и др. В кн.: Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных. Обнинск; 1994; вып. 2: 122—127.
38. Напалков П.Н., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф. и др. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период 1970—1980 гг. Вопр. онкол. 1982; 10: 28—71.
39. Непомнящих Г.И., Шойхет Я.Н., Непомнящих Л.М. и др. Патоморфология радиационно-индуцированных изменений в бронхах в отдаленные сроки после воздействия. Бюл. экспер. биол. 1995; 1: 91—95.
40. Нормантович В.А. Рак легкого: тенденции в диагностике и лечении. Рус. мед. журн. 1998; 6 (10): 634—642.
41. Организация медицинского наблюдения за работающими с излучением / Под ред. А. К. Гуськовой. М.: Медицина; 1975.
42. Орлов Л.Л., Воробьев Л.П., Маев И.В. и др. Труднодиагностируемые формы рака легких в практике терапевта. Клин. мед. 1997; 1: 50—52.
43. Петерсон Б.Е. Рак легкого. М.: Медицина; 1971.

44. Петряев Е.П., Лейнова С.Л., Данильченко Е.М. и др. В кн.: Всесоюзный радиобиологический съезд, 1-й: Тез. докл. М.; 1989; т. 2: 473.
45. Петряев Е. П., Соколик Г. А., Лейнова С. Л. и др. Распространенность активных частиц на территории Белоруссии и содержание их в легких. Пробл. туб. 1993; 3: 7—10.
46. Радиационная защита: Рекомендации МКРЗ: Пер. с англ. М.: Атомиздат; 1978.
47. Рева Ю.П., Портянко Н.М., Иванов А.С., Чучалин А.Г. Выявление методами растровой электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа локализации в легких человека "горячих частиц", образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 56—59.
48. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60, часть 1: Пер с англ. / Под ред. И.В.Кеирим-Маркуса. М.: Энергоиздат; 1994.
49. Семенов В.Ф., Когновицкая А.И., Артемьева О.А. и др. Влияние малых доз облучения на иммунологическую реактивность. Бюл. exper. биол. 1997; 11: 556—558.
50. Сидорова Л.Д., Наумова Л.А., Непомнящих Г.И. Клинические и структурно-метаболические особенности атрофических форм хронического бронхита. Тер. арх. 1994; 3: 38—42.
51. Соколов В.Ю. Микробиологические критерии оценки экологического риска. Бюл. exper. биол. 1994; 117 (6): 636—638.
52. Татарский А.Р., Марачева А.В. Результаты комплексного программного лечения ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих заболеваниями органов дыхания. Тер. арх. 1996; 3: 30—33.
53. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д. Оценка вклада радиационных и нерадиационных факторов в развитие рака легкого у работников радиохимического предприятия. Вопр. онкол. 1994; 2—4: 165—170.
54. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д., Аристов В.П. Влияние радиационных и нерадиационных факторов на возникновение различных гистологических типов рака легкого у работников радиохимического предприятия. Там же; 1996; 1: 43—47.
55. Трапезников Н.Н., Церковный Г.Ф., Билетов В.В., Двойрин В.В. (ред.) Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках: Статистический справочник. М.: Медицина; 1989; ч. 1—2.
56. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России в 1996 г. Рус. мед. журн. 1998; 10: 616—618.
57. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1987.
58. Тукаев Р.Д. Постановка проблемы экологических болезней. Подходы к этиопатогенезу, систематике и диагностике экологических болезней химической природы. Медицина труда и пром. ecol. 1996; 11: 21—28.
59. Цыб А.Ф., Иванов В.К. Результаты медицинских и дозиметрических исследований населения и ликвидаторов, подвергшихся воздействию радиации вследствие чернобыльской катастрофы. Вестн. РАМН 1993; 6: 58—64.
60. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др. Государственный регистр лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС: дозиметрические, прогностические и эпидемиологические возможности. Мед. радиол. 1992; 1: 46—50.
61. Чаклин А.В., Грицютё Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе рака легкого. Вопр. онкол. 1982; 2: 3—9.
62. Чаклин А.В., Осечинский И.В. В кн.: Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А.М.Вихерта, А.В.Чаклина. М.; 1990. 211—254.
63. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред / Под ред. Ю.А.Израэля. Л.: Гидрометеиздат; 1990.
64. Чучалин А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 5—7.
65. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: ГРАНТЬ; 1998.
66. Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Алгазин А.И. и др. Ядерные испытания на Семипалатинском полигоне и здоровье населения Алтайского края. Пульмонология 1993; 4: 77—80.
67. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний / Блэкберн Дж. и др.; пер. с англ. М.: 1984.
68. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация. М.: ИздАТ; 1993.
69. Checkoway H., Pearce N., Crawford-Brown D.J., Cragle D.L. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am. J. Epidemiol. 1988; 127 (2): 255—266.
70. Cohen B.L. Radon daughter exposure to uranium miners. Hlth Phys. 1982; 42 (4) 449—457.
71. De Villiers A.J., Windich J.P. Lung cancer in fluorspar mining community. I. Radiation, dust, and mortality experience. Br. J. Industr. Med. 1964; 21: 94—109.
72. Evans H.J., Buckton K., Carothers A. Radiation-induced chromosome aberrations in nuclear-dockyard workers. Nature 1979; 277: 531—534.
73. Fiseine J.M., Cohen N., Neton J.W., Perry P. Fallout plutonium in human tissues from New York City. Radiat. Res. 1980; 39: 245—255.
74. Galvin J.B., Bice D.E., Guilmette R.A. et al. Pulmonary immune response of dogs after exposure to $^{239}\text{PuO}_2$. Int. J. Radiat. Biol. 1989; 55 (2): 285—296.
75. Holda J.H., Maier T., Claman H.N. Natural supressor activity in graft-vs-host spleen and normal bone marrow is augmented by IL-2 and interteron gamma. J. Immunol. 1986; 137: 3538—3543.
76. Howe G.P. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canada fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. Radiat. Res. 1995; 142 (3): 296—304.
77. Kawamura H., Tanaka G. Actinides concentration in human tissues. Hlth Phys. 1983; 44 (suppl.): 451—456.
78. Massalo H., Yaakola T., Miettinen J.K. Distribution of fallout plutonium in Southern finns. Ibid. 1980; 39: 245—255.
79. Muller H.L., Drosselmeyer E., Hotz G. et al. Behaviour of sperical and irregular (U, Pu) O_2 particles after inhalation or intratracheal instillation in rat lung and during in vitro culture with bovine alveolar macrophages. Int. J. Radiat. Biol. 1989; 55 (5): 829—842.
80. Muller H.L., Drosselmeyer E., Hotz G. et al. Cellular aspects of retention and transport of inhaled soluble and insoluble actinide compounds in the rat lung. Sci. Total Environ. 1989; 83: 239—251.
81. Nissen M.A., Larsen J.K., Plesner T. et al. Alpha-interferon induces enhanced expression of HLA-ABC antigens and β_2 -microglobulin in vivo and in various subsets of human lymphoid cells. Clin. Exp. Immunol. 1987; 69: 632—638.
82. Sanders C.L., McDonald K.Y., Mahaffey J.A. Lung tumor response to inhaled Pu and its implications for radiation protection. Hlth Phys. 1988; 65 (2): 455—462.
83. Toyonaga T., Hino O., Sugai S. et al. Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-gamma in the liver. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 614—618.
84. Watkin S.W. Bronchoscopic "resection" of small cell carcinoma. Lung Cancer 1989; 5 (2—3): 69—81.

Поступила 22.09.2000