

УДК: 539.12:616-001.28

В. А. Сушко*, В. П. Терещенко, С. С. Зинабадинова, В. Е. Лавриненко

*Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины”,
ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина*

О ВЕРОЯТНОЙ ПОВРЕЖДАЮЩЕЙ РОЛИ НАНОЧАСТИЦ У ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

В работе обоснована вероятная роль наночастиц в развитии патологических процессов у пострадавших от Чернобыльской катастрофы на примере заболеваний органов дыхания. Задействовано более 400 наблюдений.

Ключевые слова: наночастицы, “малые дозы” ионизирующей радиации, медико-биологические эффекты, Чернобыльская катастрофа.

Технологические характеристики Чернобыльской катастрофы предусматривают образование значимых количеств наноразмерных веществ [1]. Поэтому документированные результаты влияния комплекса факторов аварии на ЧАЭС на живые организмы существенно обусловлены действием наночастиц [2, 3].

На рис. 1 мы изложили наши представления о методической со-праженности понятий “малые дозы низкой интенсивности” ионизирующей радиации и других техногенных поллютантов и “нанопатология”, используя накопленный опыт многолетних исследований (прежде всего морфологических) медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы.

Цель: обосновать возможную роль наночастиц в развитии патологических процессов у пострадавших от аварии на ЧАЭС на примере заболеваний органов дыхания.

Материалы и методы. В исследовании были использованы биоптаты слизистой оболочки сегментарных и субсегментарных бронхов, полученные при диагностической бронхоскопии у ликвидаторов аварии

* Сушко Віктор Олександрович, e-mail: pulmorad@i.ua
© Сушко В. А., Терещенко В. П., Зинабадинова С. С., Лавриненко В. Е., 2012

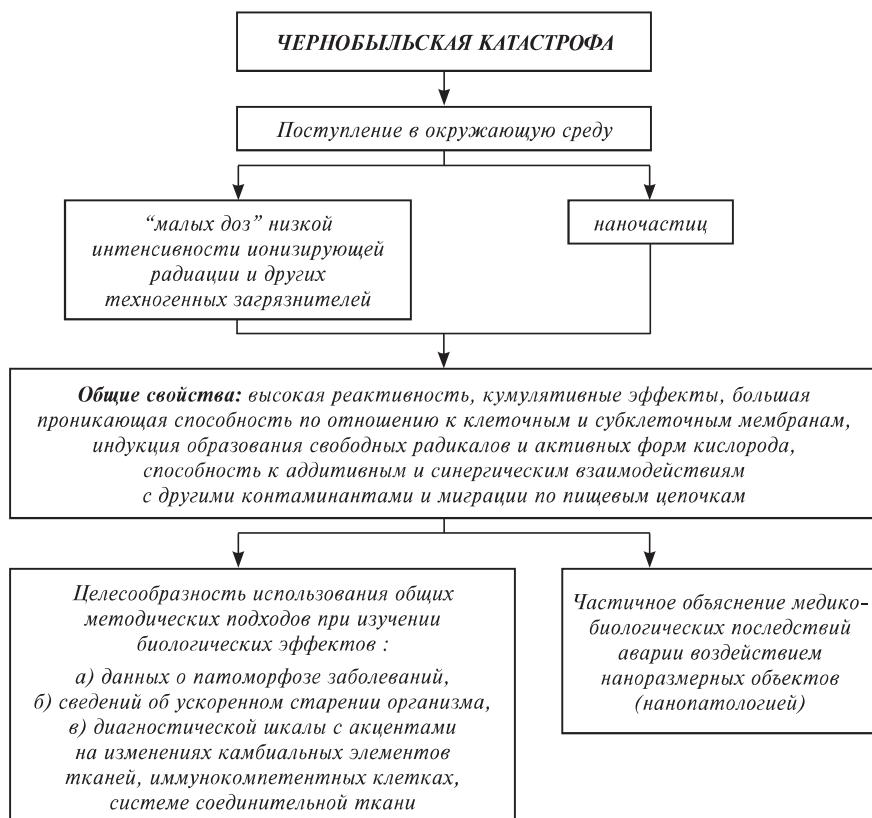


Рис. 1. Методологическая сопряженность понятий “малые дозы низкой интенсивности” ионизирующей радиации и других техногенных поллютантов и “нанопатология” на примере медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы [1]

на ЧАЭС, а также аутопсийный материал. Всего 406 наблюдений. Применен комплексный метод морфологического анализа.

Результаты и их обсуждение. На основании данных многолетних комплексных исследований влияния на человеческий организм факторов Чернобыльской катастрофы показано, что “малые дозы” низкой интенсивности техногенных загрязнителей окружающей среды обычно действуют не так, как большие, т. е. без сохранения зависимости “доза-

эффект". Поэтому для оценки их реализации были найдены другие методические подходы, которые, с нашей точки зрения, ограниченно приемлемы и для клинических и токсикологических исследований наноматериалов, так как (опираясь на уже известные данные) малые дозы низкой интенсивности (растянуты во времени) и наночастицы обладают следующими общими свойствами: высокой реакционной способностью; кумулятивными эффектами; высокой проникающей способностью относительно клеточных и субклеточных мембран; индукцией образования свободных радикалов и активных форм кислорода; способностью к аддитивному (взаимодополняющему) и синергичному (взаимоусиливающему) действию с другими контаминалтами [3, 4].

Поскольку наше внимание сосредоточено на патологии дыхательных путей упомянем о наиболее значимых вероятных источниках поступления наночастиц в органы дыхания. Таковыми являются: 1) пламя (костры, бытовые и производственные приборы и агрегаты, пожары и т. д.); 2) использование транспорта (выхлопы, трение шин, тормоза); 3) эрозии горных пород, миграция грунтов (в т. ч. — песчаных) под влиянием ветра и т. п.; 4) вулканические извержения, эрозия потоков лавы дождем, ветрами и температурными колебаниями; 5) взрывы (особенно с использованием обедненного урана, вольфрама и т. п.); 6) эксплуатация ТЭС и АЭС (и, конечно же, аварийные ситуации на этих объектах); 7) бытовые и промышленные аэрозоли. Безусловно, этот список не исчерпывает все возможные варианты ингаляционной инкорпорации наночастиц. Кроме того, как свидетельствует опыт изучения медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы, где речь шла об инкорпорации радионуклидов [5], техногенные поллютанты, поступившие в организм с вдыхаемым воздухом, с заглатываемыми мокротой и слюной могут продолжить свой путь, но уже по желудочно-кишечному тракту. В целом, наночастицы (наноматериалы) могут поступать в человеческий и другие сложные организмы экзогенно и эндогенно, а также мигрировать в них.

Исходя из свойств наночастиц, они прежде всего представляют опасность в качестве канцерогенных факторов (табл. 1).

Основываясь на "чернобыльском" опыте, предполагаем, что чувствительными к канцерогенным эффектам наночастиц будут непрерывно делящиеся и покоящиеся клетки.

Так, в свое время высказывалось предположение о повышенном риске онкогенеза в структурных компонентах воздухоносных путей при хроническом бронхите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Таблиця 1. Вероятні фактори канцерогенеза в тканих при інкорпорації наночастиц

Інтегровані патологіческі ефекти	Возможні піти реалізації
Физико-хіміческа нестабільність ДНК	Ізвращення фенотипа клеток Вероятна экспресія теломерази з обов'язком клонами непрерывно пролиферуючими клетками Возможний синтез неоантигенів клетками з зміненим фенотипом Активізаціяprotoонкогенів з-за їх мутацій і/чи транслокацій в більш активну частину генома і амплифікацій (продуціонання многократних копій protoонкогенів) Вероятна депрессія (потеря супрессорного контролю)
Активізація реакцій пероксидазії з повреждением мембрани	Конформаційні процеси в белках, які можуть сприяти виникненню новообразувань, зокрема, відігравати роль в промоції Блокада теломерази свободними радикалами з "розблокуванням" старіння клеток Пораження складаючих місцевої імунної захисту з нарушенням іммунного надзoru, що в зокрема, сприяє персистенції вірусів і їх дальнейшому "вмешанню" в процеси канцерогенеза Патологічні зміни в оточуючих тканинах (не маючи контактів з наночастицями) з-за порушень енергетических, пластических, інформаційних механізмів в мікрорегіонах; наступне формування порочих циклів

[6], яке, к сожалінню, оправдалось. Пациєнти-ліквідатори, як відомо, підверглись дії унікального "чорнобильського аерозоля", де а) канцерогене і токсичне дії були усилені посередством аддитивних і синергіческих ефектів його радіаційної і хімічної складової; б) вихід з технологіческих характеристик катастрофи, в аерозолі присутствували наночастиці.

Согласно результатам дослідження, сукупність структурних змін в слизистій оболонці бронхів у всіх досліджених пацієнтів відповідала хронічному катарально-склеротичному або склеротичному бронхіту. Патологічні картини захворювань у пацієнтів-ліквідаторів були характерні для певних

особенности, т. е. отличия от общеизвестных и контрольных характеристик, что составляло структурный базис патоморфоза (нозоморфоза). В этом аспекте заслуживали внимания дисрегенерационные изменения поверхностного эпителия бронхов, которые всегда сопровождают хронический бронхит. Они у ликвидаторов, по сравнению с нозологическим (по заболеванию) контролем, характеризовались большими распространностью, выраженностю и мозаичностью. Типичным явлением на протяжении всего периода наблюдений была гиперплазия базальных (камбиальных) клеток, которая часто сочеталась с секреторноклеточной гиперплазией, уменьшением количества реснитчатых клеток, а также с обширными очагами плоскоклеточной метаплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки бронхов. В локусах базальноклеточной гиперплазии нередко выявлялись диспластические изменения, клеточный полиморфизм и атипия, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения и стратификация эпителия. В дистальных отделах воздухоносных путей дисрегенерация бронхиолярного (на уровне бронхиол) эпителия характеризовалась существенным изменением представительства клеток Клара (зато они появлялись в верхних отделах), участками гиперплазии слизистых эпителиоцитов.

Морфогенетическая роль подобных нарушений кинетики клеточных популяций неоднозначна.

Во-первых, изменение клеточных фенотипов поверхностного эпителия определяет нарушенную функцию барьерных механизмов бронхолегочной системы, что существенно в развитии экологической патологии органов дыхания вообще, в том числе и рака. Участки плоскоклеточной метаплазии, которые не содержат ни слизистых, ни реснитчатых эпителиоцитов, инертны в отношении мукоцилиарного клиренса. Клетки с трансформированным фенотипом не способны продуцировать и секретировать факторы неспецифической гуморальной защиты (sIgA, интерферон, лактоферрин, лизоцим, антипротеазы и др.). В результате замедляется эскалация бронхиальной слизи, prolongируется контакт микроорганизмов и пылевых частиц (возможно наночастиц) со слизистой оболочкой, повышается риск мутагенеза. Существенным фактором, потенцирующим канцерогенное действие поллютантов, служит уже упомянутая депопуляция клеток Клара в бронхиолах (единичные клетки Клара были обнаружены в нетипичных для них сегментарных и субсегментарных бронхах). При этом нарушаются процессы детоксикации ингализированных ксенобиотиков, многие из которых — канцерогены.

Во-вторых, гиперплазия базальных клеток поверхностного эпителия бронхов — свидетельство его повышенной пролиферативной активности. С ускорением клеточного деления, а также сопутствующей ему десинхронизацией фаз пролиферации и дифференцировки всегда связано увеличение риска злокачественных превращений. “Готовность к малигнизации” презентуют участки дисплазии бронхиальной эпителиальной выстилки. Продолжая использовать этот клинико-морфологический пример, подчеркнем, что одно из характерных проявлений патоморфоза хронического бронхита у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, — выраженный, распространенный и прогрессирующий фиброз слизистых оболочек дыхательных путей, который сочетается с глубокими нарушениями микрогемодинамики, а также диффузным пневмосклерозом. Морфогенетическая роль последнего в развитии периферического рака легких заключается в недостаточности крово- и лимфотока [7]. Так, общизвестно, что одна из особенностей предопухолевых пролифератов (что, собственно, и отличает их от реактивных процессов) — неблагоприятные условия кровоснабжения, которые приводят к кислородному голоданию (гипоксии) клеток и дефициту питательных веществ. Указанные обстоятельства облегчают малигнизацию, нарушения же лимфатического дренажа при этом способствуют местной концентрации канцерогенов. Избыточный фибриллогенез и выраженные нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке бронхов ликвидаторов, утолщение эпителиальной базальной мембраны являются причинами дефицита энергетического, пластического и информационного обеспечения эпителия. На этом фоне в условиях постоянной избыточной стимуляции пролиферативной активности эпителия возрастает риск его злокачественного перерождения.

Патологическую регенерацию бронхиолярной эпителиальной выстилки (депопуляции отдельных клеточных типов, мукоидная метаплазия) совокупно с диффузным пневмосклерозом можно считать морфогенетическими предпосылками развития периферической аденоактиномы легких, в частности — бронхоальвеолярного рака (БАР). Особенностью этой злокачественной опухоли является рост атипичных клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол без образования собственной стромы [8]. Гистогенетический источник БАР — пневмоциты II типа, эпителий бронхиол, который подвергся мукоидной метаплазии; клетки Клара [9]. Принимая во внимание характер дисрегенерационных изменений бронхиолярного

эпителия у пациентов-ликвидаторов, наиболее вероятным предполагалось развитие муцинозного варианта БАР (по гистологической классификации опухолей легких и плевры ВОЗ), гистогенетические истоки которого — предшественники бокаловидных клеток. Следует подчеркнуть, что значимым условием повышенного риска канцерогенеза в легких участников послеаварийных работ в зоне ЧАЭС служит гипореактивность воспаления: отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов, уменьшение представительства в тканях иммунокомпетентных клеток. Ослабление иммунного надзора, которое имеет место в таких условиях, способствует мутагенному действию вирусов и бактериальных токсинов, приводит к недостаточности цитотоксического ответа, направленного на уничтожение злокачественных клеток.

Наряду с типичными проявлениями заболевания мы в слизистых оболочках бронхов пациентов-ликвидаторов документировали структурные признаки ускоренного старения: дегенеративные изменения эпителия и соединительной ткани, в том числе характерные "спутники" инволюции — липофусциноз, гиалиноз, амилоидоз, эластоз; снижение активности ферментов окислительного фосфорилирования; многослойность базальной мембранны кровеносных капилляров, липидные включения в цитоплазме эндотелиоцитов; депопуляция макрофагов; атрофические изменения желез.

Интенсификация инволюционных процессов, которая реализуется на системном уровне несоответствием биологического и фактического возрастов участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, также повышает вероятность канцерогенеза в связи с характерными для старения недостаточностью репарации ДНК и снижением иммунного надзора.

По нашим данным наглядное учащение морфологической верификации опухолей дыхательной системы у ликвидаторов наблюдается, начиная с 15-летнего периода после их контакта с ионизирующими облучением и наночастицами.

Учитывая особенности альтеративных и компенсаторно-приспособительных реакций у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, не исключена неопластическая трансформация в дальнейшем других (неэпителиальных) структурных компонентов дыхательной системы (соединительной и мышечной тканей, собственно сосудов и т. д.).

Выводы

1. С учетом полученных данных считаем перспективным дальнейшее изучение сопряженности медико-биологических эффектов "малых

доз” ионизирующей радиации и наночастиц. Разграничить таковые очень сложно из-за аддитивных и синергических влияний.

2. При исследовании влияний наночастиц на живые объекты целесообразно использовать методические подходы, касающиеся реализации “малых доз”.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терещенко В. П. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы : монография / В. П. Терещенко, Н. Т. Картель. — К. : Наук. думка, 2010. — 240 с.
2. Терещенко В. П. Нанопатология: відоме і передбачуване / В. П. Терещенко // Актуальні проблеми сучасної патоморфології : зб. матер. наук.-практ. конф. патологоанатомів України, Харків—Одеса, 18–19 травня 2010 р. — Харків, 2010. — С. 100–102.
3. Tereshchenko V. General character of methodic approaches in study of biological effects of low dose radiation and nanopathology / V Tereshchenko., L. Degtyaryova, N. Kartel // Vircows Arch. — 2009. — B. 455, Suppl. 1. — S. 438.
4. Терещенко В. П. Медико-біологічні ефекти вуглецевих нанотрубок та їх аналогів: аналітичний огляд / В. П. Терещенко, В. Є. Лавриненко, С. С. Зінабадінова // Інновації в медицині. — 2010. — № 2. — С.
5. Хронічні неспецифічні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи / В. П. Терещенко, В. О. Сушко, В. А. Піщикова [та ін.] ; за ред. В. П. Терещенко, В. О. Сушко. — К. : Медінформ, 2004. — 252 с.
6. Самусєєва О. С. Про підвищений ризик онкогенезу в структурних компонентах повітропровідних шляхів при хронічному риніті у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / О. С. Самусєєва, В. П. Терещенко // Збірник наукових праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика. — Вип. 10, Кн. 3. — 2001. — С. 530–535.
7. Коган Е. А. Склероз и канцерогенез / Е. А. Коган, Т. Н. Ганзен, В. В. Серов // Арх. патол. — 1992. — № 8. — С. 5–11.
8. Бронхоальвеолярний рак легкого / Г. А. Галил-Оглы, Н. В. Харченко, Л. А. Гуревич, А. М. Бершанская // Арх. патол.. — 1995. — № 5. — С. 64–70.
9. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas / F. Clayton // Pathol. Annu. — 1988. — Vol. 23, N 2. — P. 361–394.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2012.

В. О. Сушко, В. П. Терещенко, С. С. Зінабадінова, В. Є. Лавриненко

*ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України”,
вулиця Мельникова, 53, м. Київ, 04050*

ПРО ІМОВІРНУ ПОШКОДЖУЮЧУ РОЛЬ НАНОЧАСТОЧОК У ПОСТРАЖДАЛИХ ВІД ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

В роботі обґрунтовано імовірну роль наночасточок у розвитку патологічних процесів у постраждалих від Чорнобильської катастрофи на прикладі захворювань органів дихання. Задіяно більше 400 спостережень.

Ключові слова: наночасточки, “малі дози” іонізуючої радіації, медико-біологічні ефекти, Чорнобильська катастрофа.

V. A. Sushko, V. P. Tereshchenko, S. S. Zinabadinova, V. E. Lavrinenko

*State Institution “National Research Center for Radiation Medicine
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Melnikov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine*

**PROBABLE DAMAGING EFFECT OF NANOPARTICLES IN PEOPLE
SUFFERED AFTER THE CHORNOBYL CATASTROPHE**

The probable role of nanoparticles in the pathological processes development in people suffered after the Chornobyl catastrophe based on respiratory diseases example is grounded. Over 400 observations have been involved.

Key words: *nanoparticles, “low doses” of ionizing radiation, biomedical effects, Chornobyl catastrophe.*