

На правах рукописи

Стариченко Вера Ивановна

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ
ОСТЕОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Специальность

03.00.13 – «Физиология»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Челябинск – 2007

Работа выполнена в Институте экологии растений и животных
Уральского отделения Российской Академии Наук, г. Екатеринбург

Научный консультант доктор биологических наук, профессор
Любашевский Наум Моисеевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Сашенков Сергей Львович,
ГОУ ВПО «Челябинская государственная
медицинская академия»

доктор медицинских наук, профессор
Осипенко Артур Васильевич,
ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская
академия», г. Екатеринбург

доктор биологических наук
Толстых Евгения Игоревна,
ФГУН «Уральский научно-практический центр
радиационной медицины», г. Челябинск

Ведущая организация: Российский научный центр «Восстановительная
травматология и ортопедия» им. Г.А. Илизарова,
г. Курган

Защита состоится « 8 » ноября 2007 г. в « 10-00 » часов на заседании
диссертационного совета Д 212.295.03 при ГОУ ВПО «Челябинский
государственный педагогический университет» по адресу: 454080, Челябинск, пр.
им. Ленина, 69, ауд. 116.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки Челябинского
государственного педагогического университета.

Автореферат разослан « ___ » октября 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент



Ефимова Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы определяется двумя аспектами – общебиологическим и медицинским. Теоретическая важность проблемы индивидуальной вариабельности метаболических процессов проистекает из того фундаментального положения, что дискретность жизни представлена индивидами с присущими им морфофизиологическими особенностями, играющими важную роль в жизнедеятельности. В медицине значимость индивидуальных особенностей организма человека давно признана как принцип отношения к каждому пациенту, требующий всестороннего его исследования. Данная работа посвящена частному, недостаточно разработанному вопросу этой проблемы – индивидуальным особенностям кинетики остеотропных веществ.

Особенности структуры и физиологии костной ткани позвоночных животных и человека обуславливают ее важнейшую роль в депонировании в скелете многих минеральных веществ и соединений, которые в силу высокой тропности к кости принято называть *остеотропными*. Их аккумуляция в костной ткани достигает 90-99 % от количеств, депонированных в организме, поэтому накопление в скелете определяет их функциональную значимость.

Остеотропные химические элементы, в том числе радионуклиды, занимают важнейшее место в ряду техногенных поллютантов. К ним относятся стабильные элементы – свинец, фтор, цинк, бериллий, редкоземельные металлы, такие радионуклиды, как ^{90}Sr , $^{224,226,228}\text{Ra}$, $^{238,239}\text{Pu}$, ^{241}Am и другие. Многие из них токсичны. Например, техногенные фтор и свинец вызывают флюороз и свинцовую интоксикацию, бериллий приводит к «бериллиевому рахиту», стабильный стронций вызывает нарушения минерального обмена (Книжников В.А., 1975; Свинец, 1980; Фтор и фториды, 1989; Цейтлин О.Я., 2002; Общая токсикология, 2002; Strontium and bone, 1999), радионуклиды являются источниками внутреннего облучения организма (Глобальные выпадения..., 1980; Радиобиология..., 1986; Биологические эффекты..., 1988; Москалев Ю.И., 1989; Ильин Б.Н. и др., 1991; ICRP Publication..., 1955, 1968, 1993; Comar C.L., Wasserman R.H., 1964).

Постепенно «замуровываясь» в кости, остеотропные вещества медленно выводятся из организма (Закутинский Д.И., 1959; Durbin P.W., 1975; Vaughan J.M., 1981). К тому же ряд радионуклидов имеют длительный период полураспада (например, ^{90}Sr – 30 лет, ^{226}Ra – 1622 года, ^{239}Pu – 24400 лет, ^{235}U – $7,1 \times 10^8$ лет). Эффект их действия зависит от чувствительности (например, радиочувствительности) организма и кинетики веществ (уровня депонирования, локализации, времени пребывания в организме).

Поведение остеотропных радионуклидов в организме позвоночных к настоящему времени изучено достаточно подробно (Балабуха В.С., Фрадкин Г.Е., 1958; Ньюман У., Ньюман М., 1961; Булдаков Л.А., Москалев Ю.И., 1968; Шведов В.Л., Аклеев А.В., 2001; Stover B.J., 1959; ICRP Publication..., 1972, 1973, 1995; Alkaline earth..., 1973; Lloyd R.D. et al., 1976; Degteva M.O., Kozheurov V.P., 1994; Tolstykh E.I. et al., 2003). Имеются работы, в которых закономерности накопления и выведения радионуклидов и стабильных

элементов рассмотрены в связи с их физико-химическими (Москалев Ю.И., 1985) и квантовыми характеристиками – в широком эволюционно-космологическом плане (Соков Л.А., 2006). Показано существование значительных различий кинетики радионуклидов в организме индивидов одного возраста и пола. Однако работ по выявлению причин возникновения индивидуальных особенностей метаболизма радионуклидов и оценке вклада эндо– и экзогенных факторов в эти особенности недостаточно. Поэтому проблема индивидуального прогнозирования обмена остеотропных излучателей остается нерешенной. Использование же средних величин для отдельного индивида может привести к существенной ошибке в оценке кинетики радионуклида (A study of certain..., 1975; Thomas R.G. et al., 1984) и, соответственно, дозы внутреннего облучения.

Изменчивость (вариабельность) кинетических характеристик скелета может быть обусловлена как наследственной (в частности, семейной), так и ненаследственной (модификационной, средовой) компонентой. Индивидуальные характеристики депонирования остеотропных радионуклидов достаточно устойчивы, их трудно изменить даже экстремальными воздействиями, грозящими дальнейшему существованию индивида (Стёпина В.И. и др., 1973; Любашевский Н.М., 1985), и это косвенно свидетельствует о наследственной обусловленности обменных процессов излучателей в организме. Генотипическая детерминация обмена стабильного кальция активно изучается в связи с остротой ряда медицинских проблем, в первую очередь, проблемы остеопороза (Беневоленская Л.И., Финогенова С.А., 1999; Геном человека..., 2000; Зацепин С.Т., 2001; Оганов В.С., 2003; Prediction of bone..., 1994; The genetics..., 1996; Eisman J.A., 1999; Ralston S.H., Crombrughe B., 2006). Однако наследственная обусловленность метаболизма других стабильных и радиоактивных остеотропных веществ в ряде работ (Шведов В.Л., 1965; Шведов В.Л., Аклеев А.В., 2001) не нашла экспериментального подтверждения.

Прогнозирование индивидуальной толерантности к остеотропным токсикантам, основанное на механизмах их обмена, особенно актуально в условиях техногенных аварий, когда в организм больших групп населения и сельскохозяйственных животных из внешней среды поступают остеотропные токсические вещества (Экологические особенности..., 1989; Косенко М.М., 1991; Алексахин Р.М., 1993; Любашевский Н.М. и др., 1996; Донник И.М., 1997; Пути миграции..., 1999; Медико-биологические..., 2001; Последствия техногенного..., 2002; Odum E.P., 1957; Radioactive contamination..., 1993).

Для объяснения поведения остеотропных веществ в организме позвоночных была предложена концепция лимитирующих морфофизиологических факторов (ЛМФФ) обмена (Любашевский Н.М., 1980), которая с единых позиций трактует механизмы метаболизма стабильных элементов и радионуклидов в скелете позвоночных. Было выделено 10 эндогенных факторов, которые представляют собой физиологические процессы, физико-химические реакции и структурные компоненты и в совокупности определяют конечные результаты депонирования в скелете,

тканевого перераспределения и выведения остеотропных веществ из организма. Через систему ЛМФФ опосредуется влияние других процессов жизнедеятельности и внешней среды (вида, пола, возраста, физиологического состояния, экзогенных воздействий). Формализация концепции ЛМФФ в виде математической модели, в работе над которой принимал участие и автор (Любашевский Н.М. и др., 1981; Стариченко В.И. и др., 1983, 1993), позволила установить значимость и направленность сдвигов обмена радионуклидов в скелете позвоночных.

Однако прогностическая способность концепции ЛМФФ в отношении *индивида* не разработана. Не ясно также, можно ли, опираясь на положения концепции, объяснить особенности метаболизма радионуклидов на локальном уровне и оценить степень влияния локальных метаболических сдвигов на динамику накопления во всем скелете. Неизвестно, пригодна ли система ЛМФФ для прогнозирования кинетики остеотропных веществ в случае их хронического поступления. Очевидно, что оценка применимости эндогенных характеристик для прогноза судьбы остеотропного вещества у индивида и выявление новых, не учитываемых ранее, факторов обмена даст возможность с большей точностью прогнозировать поведение ряда токсических и радиоактивных веществ в отдельном организме и приведет к повышению надежности и достоверности дозиметрических исследований.

Цель работы:

Изучение закономерностей variability кинетики остеотропных веществ (радионуклидов, стабильных элементов и ксенобиотиков) в связи с индивидуальными особенностями физиологии и морфологии костной ткани и их наследственной обусловленностью.

Задачи исследования:

1. Исследовать связь кинетики остеотропных веществ (на примере ^{91}Y , ^{90}Sr , стабильного фтора и тетрациклина) с индивидуальными морфофизиологическими особенностями скелета (в том числе зубов) экспериментальных животных.
2. Оценить диапазон изменчивости морфологических структур кости в норме и под влиянием экзогенных факторов на основе изучения комплекса индикаторных *неметрических* пороговых признаков скелета у мышей 3^x инбредных линий.
3. Путем межлинейного сравнения и семейного анализа оценить наследственную обусловленность (внутрилинейную и внутрисемейную корреляцию) *кинетики остеотропных веществ* на примере ^{90}Sr и стабильного фтора в сопоставлении с наследственной компонентой изменчивости *морфометрических* характеристик тела и скелета мышей 3^x инбредных линий. Выявить семейную компоненту изменчивости кинетики ^{90}Sr у мышей линии СВА, потомство из одной семьи которых развивалось на фоне разных экзогенных воздействий.
4. У обыкновенных слепушонок, обитающих на территории, загрязненной ^{90}Sr (головная часть Восточно-Уральского радиоактивного следа), оценить

семейную обусловленность изменчивости морфологических признаков и кинетики ^{90}Sr .

5. Выявить зависимость между концентрацией ^{90}Sr и функциональным состоянием скелета у обыкновенных слепушонок на ВУРСе и сравнить ее с ролью основных физиологических процессов и морфологических структур в депонировании остеотропных веществ у лабораторных животных.
6. Сопоставить данные по депонированию остеотропных веществ с диапазоном вариабельности параметров, определяющих индивидуальные особенности аккумуляции в кальцифицированных тканях. Используя полученные результаты, оценить минимальные сдвиги морфофизиологических показателей, вызывающие значимые изменения метаболизма остеотропных веществ.

Научная новизна исследования

Впервые установлена взаимосвязь индивидуальных особенностей кинетики остеотропных веществ (радионуклидов, стабильных элементов и ксенобиотиков) и морфофизиологических параметров скелета. Выявлен и количественно охарактеризован новый фактор депонирования остеотропных веществ – степень минерализации костной ткани (минеральная плотность). Показано, что длительные экзогенные воздействия способны изменять уровень накопления радионуклидов вплоть до нарушения возрастной закономерности аккумуляции. Эндогенные факторы, определяющие кинетику остеотропных веществ в скелете, в частности, степень минерализации костной ткани, могут адекватно объяснять изменения накопления радионуклидов у млекопитающих, обитающих в радиоактивно загрязненной среде, а также при патологии у человека. Впервые показано, что в формировании индивидуальных различий морфологических структур и физиологических процессов в скелете позвоночных ведущее значение принадлежит наследственности, в то время как факторы внешней среды играют значительно меньшую роль. Впервые метод семейного анализа применен в лабораторном эксперименте на инбредных линейных мышах для обоснования существования наследственной (семейной) обусловленности метаболизма остеотропных поллютантов и оценки ее устойчивости. Эти результаты подтверждены на животных (обыкновенных слепушонках) из природной среды, обитающих семьями в условиях хронического поступления ^{90}Sr . Наследственно обусловленные индивидуальные особенности метаболизма в процессе онтогенеза могут быть модифицированы экзогенными воздействиями. Изучены границы модификации морфофизиологических характеристик скелета, приводящие к изменению кинетики остеотропного вещества на уровне целостного организма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявление механизмов формирования индивидуальных особенностей обмена остеотропных поллютантов в скелете позвоночных является вкладом в решение фундаментальной медико-биологической проблемы, касающейся роли онтогенетической изменчивости организма, в том числе при реакции на неблагоприятные воздействия внешней среды. Учет индивидуальных

особенностей обмена остеотропных веществ и понимание механизма их формирования дает возможность увеличения надежности прогностических и ретроспективных оценок содержания этих веществ в организме.

Полученные данные о кинетике радионуклидов в зависимости от функционального состояния костной ткани могут быть использованы для совершенствования методов индивидуальной дозиметрии внутреннего облучения и радионуклидной диагностики заболеваний скелета. Разработана база для математической модели обмена остеотропных веществ, учитывающей индивидуальные особенности морфофизиологических характеристик скелета.

Наличие наследственной обусловленности метаболизма остеотропных веществ служит основанием рекомендовать проведение профотбора по пригодности к работам, связанным с поступлением токсических веществ или проводимым в условиях пониженных функциональных нагрузок на костно-суставную систему (например, гипокинезии). Существование семейной компоненты изменчивости обмена остеотропных поллютантов также является основой для прогноза их обмена в организме индивидов, входящих в группу риска при радиационных инцидентах или техногенных авариях (по способности к той или иной скорости депонирования). Этот же подход действителен при отборе сельскохозяйственных животных, пригодных к выпасу на загрязненных территориях (по потенциально низкому уровню аккумуляции). При этом особи с уменьшенным накоплением поллютанта представляют ценный материал для селекции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Индивидуальные особенности кинетики остеотропных веществ в организме определяются индивидуальными морфофизиологическими характеристиками минерализованных тканей.
2. Экзогенные воздействия, такие, как длительная несбалансированная диета, травмы скелета, модификация резорбции кости, изменяют морфофизиологические характеристики костной ткани таким образом, что происходят сдвиги депонирования остеотропных веществ вплоть до нарушения известных закономерностей их аккумуляции: множественные травматические повреждения костей повышают депонирование ^{91}Y , интенсификация резорбции кости снижает уровень аккумуляции ^{90}Sr , длительная овсяная монофагия изменяет возрастное соотношение накопления ^{90}Sr .
3. Метаболизм остеотропных веществ в скелете позвоночных наследственно (семейно) обусловлен; наследственная компонента изменчивости (коэффициент внутрисемейной корреляции) обменных и морфологических характеристик экспериментальных животных находится в пределах 0,4-0,6.
4. Экзогенные воздействия (например, несбалансированная диета, ее отмена, модификация резорбции костной ткани) не влияют на величину наследственной компоненты изменчивости обмена остеотропных веществ в скелете грызунов.

Апробация материалов работы. Результаты исследования доложены на Всесоюзном симпозиуме «Радиобиологический эксперимент и человек»

(Москва, 1985); Всесоюзном симпозиуме «Молекулярные и функциональные механизмы онтогенеза» (Харьков, 1987); VII Всесоюзном совещании по грызунам (Нальчик, 1988); школе-семинаре «Условия содержания и разведения лабораторных животных» (Москва, 1988); I Всесоюзном радиобиологическом съезде (Москва, 1989); Всесоюзной научно-практической конференции «Ускорение социально-экономического развития Урала» (Свердловск, 1989); 6-й Ростовской областной научно-практической школе-семинаре «Механизмы адаптации животных и растений к экстремальным факторам среды» (Ростов-на-Дону, 1990); Третьей Всесоюзной конференции по сельскохозяйственной радиологии (Обнинск, 1990); Международной конференции «Проблемы сбалансированного развития приполярных регионов» (Сургут, 1991); совместном Советско-Американском совещании «Региональные проблемы полуострова Ямал» (Москва, 1991); межлабораторных семинарах ИЭРЖ УрО РАН (Свердловск, 1990-1991); Уральском семинаре «Экологические проблемы загрязненных радионуклидами территорий Уральского региона» (Екатеринбург, 1992); Международной радиозэкологической конференции «Экологические последствия развития ядерного комплекса на Урале: проблемы, решения» (Челябинск, 1992); Радиобиологическом съезде (Киев, 1993); 2nd International conference «Radiobiological consequences of nuclear accidents» (Moscow, 1994); Международной научно-практической конференции «Радиационная безопасность и защита населения» (Екатеринбург, 1995); научно-практическом совещании «Новые методы исследования природных популяций» (Москва, 1995); Tenth International Congress of Radiation Research (Würzburg, 1995); 1 Международном симпозиуме «Хроническое радиационное воздействие: риск отдалённых эффектов» (Челябинск, 1995); IV съезде по радиационным исследованиям (Москва, 2001); семинарах лаборатории экспериментальной экологии ИЭРЖ УрО РАН (1998-2001); I Международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2006), семинаре отдела континентальной радиозэкологии ИЭРЖ УрО РАН (Екатеринбург, 2006).

Публикации. По материалам исследований опубликовано 68 работ. Основных публикаций по теме диссертации 42, из них 2 монографии (одна из которых – коллективная), 10 статей в рекомендованном ВАК списке рецензируемых научных журналов.

Структура и объем работы. Диссертация включает введение, семь глав, заключение и выводы, изложена на 396 страницах, иллюстрирована 57 рисунками и включает 64 таблицы. Список цитированной литературы содержит 597 работ, из которых 246 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным объектом исследования служили крысы Вистар стадного разведения и инбредные мыши линий BALB/c, CBA, C57BL/6 и BC (потомство гибридов второго поколения от скрещивания животных линий BALB/c и CBA, размножавшихся в течение 10 лет путем близкородственного скрещивания и достигших состояния полного инбридинга), а также беспородные крысы и

нелинейные мышцы (табл. 1). Отдельные фрагменты работы выполнены на костной ткани других видов позвоночных. Также использованы животные, обитавшие на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) с плотностью загрязнения ^{90}Sr 18,5-37 МБк/м² (500-1000 Ки/км²): серые полевки (обыкновенная *Microtus arvalis* Pall., 1779 и узкочерепная *Microtus gregalis* Pall., 1779) и обыкновенные слепушонки (*Ellobius talpinus* Pall., 1770)¹.

Болезненные процедуры и эвтаназию животных осуществляли под эфирным наркозом (Хельсинкская Декларация..., 1964; Проведение исследований..., 2005). Во избежание дефицита кальция и витаминов в рацион всех экспериментальных животных включали минеральную подкормку кусковым мелом и свежую зелень (в том числе при содержании животных на измененной диете).

В работе использованы общепринятые и оригинальные методы, направленные на изучение кинетики остеотропных веществ (^{91}Y , ^{90}Sr , стабильного фтора, тетрациклина) в стандартных и модифицированных условиях развития животных, а также на экспериментальную оценку морфофизиологических характеристик скелета, ответственных за индивидуальные особенности обмена остеотропных веществ. Схема многих лабораторных экспериментов включала получение жизнеспособного потомства и посемейное содержание животных до половозрелого возраста (самка и ее потомство). У слепушонок также фиксировали семейную принадлежность каждого животного.

Лабораторные измерения выполнены на приборах, прошедших Государственную аттестацию ФГУ «Уралтест», радиометрию проводили с применением эталонных источников β -излучения. Проведено более 20000 радиометрических измерений и элементоопределений.

1. Определение параметров морфофизиологических факторов обмена. Исследовали физиологические (скорость аппозиционного роста и интенсивность резорбции костной ткани) и морфологические характеристики отдельных костей и целого скелета животных (площадь нативных сорбирующих поверхностей, отношение «поверхность – объем» костной ткани, иначе называемое удельной поверхностью, костный объем губчатой кости, трабекулярность кости, отношение «поверхность костной ткани – объем крови»). Выбранные характеристики наиболее значимы для обменных процессов в скелете и доступны для изучения с помощью гистоморфометрических методов (Ступаков Г.П., Воложин А.И., 1989; Родионова С.С., 2003; Meunier P.J., 2000). При этом статическая гистоморфометрия позволяет получить представления о количественных параметрах и микроархитектонике костной ткани, динамическая – об интенсивности процессов костеобразования и резорбции.

¹ Характерными особенностями обыкновенной слепушонки являются роющий (подземный) образ жизни, посемейная организация поселений и слабая миграционная активность (Евдокимов Н.Г., 2001).

Материалы и методы, использованные в работе

Вид исследования	Исследуемый параметр (величина)	Вид (линия) животных	n ¹⁾	Воздействия ²⁾	Методы и методические подходы	
Определение параметров морфофизиологических факторов обмена	Интенсивность роста и резорбции костной ткани в норме и под влиянием ПТГ	Крысы Вистар	38	–	Статическая и динамическая гистоморфометрия кости	
			18	4		
	Удельная поверхность кортикальной и трабекулярной кости. Трабекулярность. Костный объем спонгиозы	Крысы Вистар	Мыши BALB/c	8		–
			Лягушки	5		
			Курицы	3		
			Собаки	5		
Площадь поверхности отдельных костей и всего скелета	Крысы Вистар	8				
Исследование кинетики ⁹¹ Y при внутривенном однократном введении	1. Кинетика ⁹¹ Y у интактных животных, различающихся параметрами ЛМФФ	Крысы Вистар	3	–	Радиометрия (в том числе прижизненная радиометрия всего тела). Определение параметров ЛМФФ (том числе объема крови методом меченых эритроцитов)	
	2. Метаболизм ⁹¹ Y в условиях репарации костных переломов	Крысы Вистар	24	7	Нанесение закрытых переломов костей. Радиометрия (в том числе прижизненная радиометрия всего тела). Определение параметров МФФ. Авторадиография костей	
Изучение метаболизма ⁹⁰ Sr при внутривенном / внутрибрюшинном однократном введении	3. Обмен ⁹⁰ Sr у интактных животных	Крысы беспородные	27	–	Радиометрия (в том числе прижизненная радиометрия всего тела)	
		BALB/c, CBA, BC, C57BL/6	60	–		
	4. Кинетика ⁹⁰ Sr при модификации роста и резорбции костной ткани	CBA	878	1, 3, 4	Радиометрия костной ткани. Определение интенсивности перестроечных процессов после двойного тетрациклинового мечения. Определение степени минерализации костей	

Таблица 1 (продолжение)

Материалы и методы, использованные в работе

Вид исследования	Исследуемый параметр (величина)	Вид (линия) животных	n ¹⁾	Воздействия ²⁾	Методы и методические подходы
Исследование накопления фтора при хроническом поступлении с пищей	5. Метаболизм стабильного фтора у интактных животных	BALB/с, СВА, ВС	582	–	Потенциометрическое определение фтора в костной ткани
Изучение аккумуляции ⁹⁰ Sr при хроническом поступлении в природной среде	6. Уровень депонирования ⁹⁰ Sr в организме мелких млекопитающих, обитающих на территории ВУРСа и на контрольной территории	Серые полевки	48	–	Радиометрия органов и тканей
		Слепушонки обыкновенные	60 34	– –	Радиометрия органов и тканей. Определение степени минерализации костей
Оценка наследственной изменчивости и ее устойчивости для кинетических и морфологических характеристик скелета	Межлинейные различия неметрических признаков скелета – индикаторов морфофизиологических факторов обмена	BALB/с, СВА, C57BL/6, нелинейные	160 ³⁾	–	Частота встречаемости альтернативных неметрических признаков скелета, определение величины размерных и массовых характеристик. Межлинейные сравнения
		BALB/с	452 ³⁾ (88)	1, 5, 6	
	Семейная и линейная обусловленность различий морфологических и метаболических (по результатам кинетических исследований 4, 5, 6) характеристик	BALB/с, СВА, ВС	412 ³⁾ (69)	1, 3	Модель дисперсионного анализа со смешанными эффектами (с частичной иерархией): коэффициент внутрилинейной и внутрисемейной корреляции кинетических показателей, массовых характеристик, коэффициента озоления костей
		BALB/с, СВА	579 ³⁾ (82)	1, 2	
		BALB/с, СВА, ВС	1394 ^{3,4)} (232)	1, 3, 4	
		Слепушонки обыкновенные	60 ^{3,4)} (8)	–	
Всего:			3417 (479)		

Примечания: ¹⁾ В скобках – количество семей.

²⁾ Применяемые воздействия: 1 – модификация ростовых процессов на фоне овсяной монофагии, 2 – вариации применения овсяной монофагии на различных этапах пре- и постнатального развития, 3 – перевод животных с овсяной монофагии на стандартный рацион, 4 – модификация костной резорбции, 5 – температурные, химические, гормональные и гормоноподобные воздействия, 6 – различные несбалансированные диеты (за исключением овсяной монофагии), 7 – закрытые переломы различных костей скелета.

^{3,4)} Определение морфологических и метаболических характеристик соответственно.

Интенсивность роста и резорбции костной ткани изучали в ультрафиолетовом (УФ) свете на костном (зубном) материале животных, прижизненно получивших двойную или тройную инъекцию тетрациклина (20 тыс. ед./100 г массы тела). В УФ тетрациклиновая метка флуоресцирует ярко-желтым свечением, а интактная кость – слабо-голубым. Учитывали наличие одинарных и двойных тетрациклиновых меток, их локализацию. Одинарную метку расценивали как маркер локуса резорбции. Скорость отложения костного вещества ($\text{мкм} \times \text{сут}^{-1}$) определяли как частное от деления расстояния между двумя тетрациклиновыми метками на время, прошедшее между их введением. Для перевода делений окулярного микрометра в абсолютные величины использовали объект-микрометр.

Изменение скорости перестроечных процессов в кости изучали путем совмещения двойного тетрациклинового мечения и введения *модификатора резорбции* (МР): крысам – паратиреоидного гормона (ПТГ), мышам – его медицинского аналога – дигидротахистерола, вызывающих усиление резорбции кости и уменьшение костеобразования.

Для определения *площади костных поверхностей* использовали метод коллодиевых реплик, аппроксимацию отдельных участков костей правильными геометрическими фигурами, стереологические методы.

Объем крови организма определяли методом изотопного разведения взвеси меченых ^{51}Cr эритроцитов, вводимых животным внутривенно за сутки до умерщвления (Паркер Р. и др., 1981).

Влияние экзогенных воздействий, *модифицирующих* параметры скелета, изучали в модельных экспериментах. Воздействиям подвергали половозрелых или новорожденных животных, а также беременных самок, через организм которых происходит опосредованное действие на плод факторов внешней среды. В качестве воздействий на самок применены: два режима охлаждения, стрессовые по отношению к природным ситуациям; несбалансированные (в основном по содержанию Са и белка) диеты; инъекции раствора поллютанта (фтор техногенного происхождения) и гормональных препаратов (ПТГ и АКТГ), а также химическая блокада щитовидной железы включением в диету ингибитора щитовидной железы метилтиоурацила – МТУ. У животных в постнатальном онтогенезе использовали длительную овсяную монофагию (в разные возрастные периоды и разной продолжительности), ее отмену, закрытые переломы различных костей скелета, а также модификацию резорбции.

2. Кинетические и радиометрические исследования. Радионуклиды ^{91}Y и ^{90}Sr (в виде растворов солей хлористого иттрия и хлористого стронция) вводили половозрелым крысам-самцам однократно внутривенно в *v. dorsalis penis*, мышам – внутрибрюшинно. Применяли индикаторные количества радионуклидов, которые в 200-300 раз меньше количеств, вызывающих острые токсические эффекты (Кость и радиоактивный..., 1962; Журавлев В.Ф., 1990; Вредные химические..., 1990; Ильин Б.Н. и др., 1991), при этом дозы облучения не приводят к нарушению процессов жизнедеятельности организма (Ильин Б.Н. и др., 1991; Шибкова Д.З., 2000).

В некоторых экспериментах после введения радионуклида производили многократную *прижизненную радиометрию* всего тела животных. Измерения проводили на установке УМФ-1500, модифицированной для измерения активности всего тела.

При *подготовке к радиометрии* предварительно взвешенные органы и ткани озоляли в муфельной печи (мягкие ткани – при $t = 300^{\circ}\text{C}$ в течение 3 час, кости – $t = 600^{\circ}\text{C}$, 5 час). Зола взвешивали. Коэффициент озоления, по которому судили о минеральной плотности костей, определяли как отношение массы золы к массе сырой кости. Из зольных остатков готовили пробы для радиометрии, которую осуществляли на счетчике «RFT 10 MHz-Zähler VAG-120». Расчет радиоактивности образцов производили методом относительного счета (% от введенного количества или % от накопленного в скелете). Для расчета абсолютной величины удельной активности (концентрации) образцов (Бк/г сырой ткани или Бк/г золы) градуировку прибора выполняли по серии калийных эталонов (Методические рекомендации, 1980).

У животных, отловленных на территории ВУРСа, определяли величину суммарной β -активности скелета, в которую вносят вклад основные дозообразующие радионуклиды ^{90}Sr и ^{137}Cs (смешанный β - γ -излучатель). Однако радиохимическим методом было показано, что β -активность скелета обитающих здесь животных на 90-95% обусловлена $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ (Идентификация бета-излучателей..., 1996). Поэтому правомерно отождествлять величину β -активности скелета и содержание в нем этих радионуклидов и для простоты изложения употреблять словосочетание «концентрация ^{90}Sr », подразумевая под ней суммарную β -активность скелета, обусловленную $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$. Плотность загрязнения почвы ^{90}Sr в районе обитания слепушонок на ВУРСе производили оксалатным методом по дочернему ^{90}Y (Методические рекомендации, 1980).

Контактную автордиографию продольных шлифов костей проводили на фотопластинках для ядерных исследований. Время экспозиции пропорционально экспериментально определенному: 24 часа при радиоактивности образца ~ 1000 имп. \times (мин \times cm^2) $^{-1}$ (Любашевский Н.М., Стариченко В.И., 1976).

Определение фтора в костной ткани проводили потенциометрическим методом с использованием фторселективного электрода (Определение фтора..., 1983). Концентрацию фтора выражали в мкг/г сухой кости.

3. Оценку наследственной и средовой компонент изменчивости МФФ проводили (совместно с И.А. Васильевой, А.Г. Васильевым и Н.М. Любашевским) на инбредных линейных мышах (интактных и развивающихся на фоне экзогенных воздействий в разные периоды онтогенеза). В качестве индикаторов МФФ использовали *альтернативные неметрические (пороговые)* признаки скелета – мелкие *качественные* вариации в строении черепа и отдельных костей. Производили классификацию особей на наличие того или иного признака, а потом для выборки подсчитывали частоты встречаемости каждого признака. По совокупности частот этих признаков рассчитывали фенетические дистанции (безразмерные величины) между сравниваемыми

группами животных (Berry R.J., 1963; Sjøvold T., 1973). Использован статистический метод их определения (Hartman S.E., 1980).

Наследственную компоненту изменчивости *количественных (метрических)* характеристик оценивали путем межлинейного сравнения и семейного анализа (Фогель Ф., Мотульски А., 1989-1990). Оценкой степени наследственной детерминации служил *коэффициент внутрелинейной и внутрисемейной корреляции*.

В экспериментах с использованием семейного анализа потомство одной самки (семья) полностью входило в определенную экспериментальную группу или было разделено между альтернативными группами (например, монофагия – отмена монофагии). Анализировали изменчивость массовых показателей (массы тела и массы отдельных костей скелета) и обменных характеристик (концентрации вещества в костной ткани). Степень совпадения величины коэффициентов внутрисемейной корреляции, полученных в экспериментах с использованием целостных и разделенных семей, расценивали как меру *устойчивости* наследственной (семейной) компоненты изменчивости рассматриваемых характеристик.

4. Статистический анализ. Выбор метода статистического анализа данных осуществляли после проверки характера их распределения. Для описания данных использовали среднее значение и стандартную ошибку среднего или медиану и квартили. Значимость различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, F-критерия, критерия Ньюмена-Кеулса или критерия Манна-Уитни. Для анализа меры зависимости (или связи) между изучаемыми показателями проводили регрессионный и корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистический вывод осуществляли на 5 % уровне значимости.

Для оценки степени наследственной детерминации изменчивости количественных показателей использована компонентная модель дисперсионного анализа – *иерархический* план со смешанными эффектами, в которой как фиксированные рассмотрены факторы «воздействие» (группа), «пол», «возраст», «линия», «время после инъекции ^{90}Sr » и ковариата «величина помета», а фактор «семья» – как случайный².

В экспериментах со ^{90}Sr уровни фактора «семья» сгруппированы внутри уровней фактора «воздействие» (контроль, монофагия, отмена монофагии, МР), в эксперименте с фтором – внутри фактора «линия». В экспериментах, проведенных на нескольких линиях мышей, для анализа общей наследственной

² Термин *случайные эффекты* в контексте дисперсионного анализа используется для обозначения факторов, уровни которых не фиксируются заранее, а получаются из выборки в ходе эксперимента. Факторы, уровни которых определяются исследователем, называются *фиксированными*. Предполагается, что уровни случайного фактора случайным образом выбраны из генеральной совокупности всех возможных уровней. В нашем случае наследственность особей различных семей не может быть полностью известна, т.е. мы не можем исследовать все возможные семьи, это же относится и к линиям. Статистический анализ основан на *смешанной модели*, если некоторые эффекты предполагаются случайными, а некоторые являются фиксированными (Шеффе Г., 1963).

компоненты изменчивости, складывающейся из эффектов факторов «семья» и «линия», фактор «линия» также рассмотрен как случайный.

Ковариата (сопутствующая независимая переменная) «величина помета» включена в анализ, так как известно, что у многоплодных млекопитающих число детенышей в помете является одним из источников изменчивости массовых показателей потомства.

Для получения F-статистик для исследуемых эффектов в смешанной модели дисперсионного анализа использован синтез знаменателя (Шеффе Г., 1963; Sokal R.R., Rohlf F.J., 1995). Оценкой степени наследственной детерминации исследуемых признаков служил *коэффициент внутриклассовой корреляции* (R), соответствующий отношению компоненты дисперсии соответствующего случайного фактора к полной дисперсии (Sokal R.R., Rohlf F.J., 1995) (*компонента дисперсии* в процентах равна $R \times 100 \%$).

Оценка эффектов взаимодействия факторов «семья» – «воздействие» и «семья» – «пол» проведена в компонентной модели дисперсионного анализа – перекрестный план со смешанными эффектами. При этом взаимодействие фиксированного и случайного факторов также рассмотрены как случайный фактор.

Концентрация ^{90}Sr у лабораторных животных, а также масса тела и масса костей животных во всех исследованиях имеют распределение, близкое к нормальному, концентрация фтора и концентрация ^{90}Sr у обыкновенных слепушонок, обитающих на территории ВУРСа, – логнормальное распределение. Поэтому для соблюдения предположения нормальности использовали логарифмическое преобразование концентрации ^{90}Sr (у слепушонок) и фтора, однако для простоты изложения мы употребляем словосочетание «концентрация фтора» или «концентрация ^{90}Sr », подразумевая под ним как собственно концентрацию, так и логарифм концентрации.

Анализ данных выполнен с помощью компьютерного пакета лицензионных программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6,0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Индивидуальная вариабельность морфофизиологических факторов обмена

Общепринятое деление радионуклидов на объемо- и поверхностнотропные (Вредные химические..., 1990; Журавлев В.Ф., 1990) свидетельствует о значимости костных поверхностей в метаболических процессах в скелете. Это указывает на необходимость исследования вариабельности морфологических характеристик костных поверхностей и интенсивности протекающих на них процессов.

Костные поверхности по сравнению с объемом кости выполняют функционально обособленную роль и характеризуются такими параметрами, как площадь, глубина, плотность, химический состав. На поверхностях протекают рост и резорбция костной ткани, процессы начальной сорбции и десорбция остеотропного вещества, попавшего в кровотоки. Факторами

депонирования являются как абсолютная величина площади поверхностей, так и ее соотношение с объемом кости (удельная поверхность, $\text{см}^2/\text{см}^3 = \text{см}^{-1}$), через которую происходит элиминация накопленных веществ путем клеточно-ферментативной резорбции и последующей диффузии в кровь. Чем больше суммарная площадь костных поверхностей и выше их удельная поверхность, тем интенсивнее выведение радионуклида из организма.

По нашим данным, у интактных половозрелых крыс-самцов общая площадь поверхности составляет $775 \pm 15 \text{ см}^2$, удельная поверхность спонгиозы (губчатая, трабекулярная кость) бедренной кости варьирует от 240 до 414 см^{-1} , кортикальной кости диафиза – от 19 до 34 см^{-1} . У представителей пяти видов позвоночных (мышь, лягушка, крыса, курица, собака) обнаружены вариации индивидуальных показателей удельной поверхности (например, для мыши 318-370 и 68-100 см^{-1} , для собаки – 207-260 и 8-11 см^{-1} трабекулярной и кортикальной кости соответственно). При этом не выявлено какой-либо закономерности в изменении удельной поверхности губчатой кости при увеличении размеров и массы тела животных, удельная же поверхность кортикальной кости уменьшается с увеличением массы тела. Полученные результаты совпадают с данными других авторов, также отмечающих существование различий между отдельными индивидами (Морфометрические исследования..., 1978; Lloyd E., Hodges D., 1971; Whitehouse W.J., 1975; Momeni M.H., Pool R.R., 1975; Polig E., 1976; Beddoe A.H., 1978; Green D. et al., 1981; Visser W.J. et al., 1981).

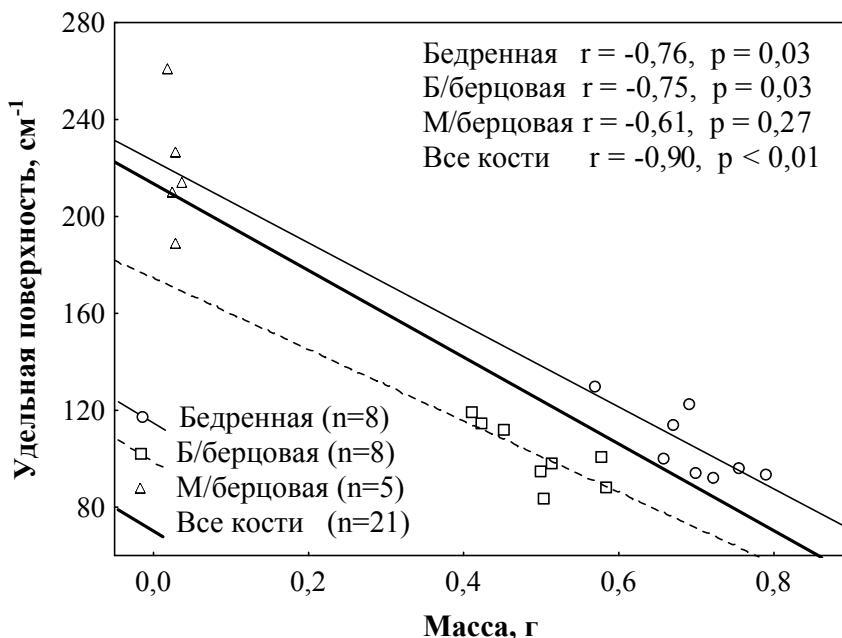


Рис. 1. Зависимость удельной поверхности длинных трубчатых костей задней конечности крыс от массы костей.

При исследовании величины удельной поверхности длинных трубчатых костей задней конечности крыс выявлена корреляция ($r = -0,75 - -0,90$, $p < 0,05$) между удельной поверхностью костей и их массой (рис. 1), что позволяет косвенно – по массе кости – оценивать соотношение «поверхность – объем». Этот подход использован в экспериментах на больших выборках линейных

мышей (исследование кинетики ^{90}Sr), определение *индивидуальных* скелетных характеристик у которых крайне трудоемко.

Изучение роста и резорбции костной ткани у крыс в период от рождения до 20 мес выявило большие внутрискелетные различия по темпам перестройки различных костей. Темпы роста со стороны периостальной поверхности у молодых растущих животных (0-2 мес) колеблются в довольно широких пределах – от 3-4 до 20-30 мкм сут⁻¹, скорость эндостального костеобразования находится в интервале 3-15 мкм сут⁻¹. Выявленные различия характерны не только для разных по возрасту животных, но и для различных участков одной и той же кости, что может быть связано с периодичностью роста отдельных костей, процессами формообразования, специфичными для каждого отдела скелета, физической нагрузкой (Мажуга П.М., 1960; Сладковский Б.С., 1961; Клевезаль Г.А., 1970; Никитюк Б.А., 1972; Привес М.Г., 1973; Богоявленский И.Ф., 1976; Liu C.C. et al., 1978; Morey E.R., Baylink D.J., 1978). Например, скорость аппозиционного роста со стороны периоста на уровне середины диафиза бедренной и большеберцовой костей через 10 сут после рождения составляла $8,5 \pm 0,5$ и $7,9 \pm 0,8$ мкм сут⁻¹; к 34-м суткам наблюдалось снижение до $6,4 \pm 0,4$ и $6,1 \pm 0,5$ мкм сут⁻¹ и прогрессирующее убывание к 4 мес до $2,3 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,2$ мкм сут⁻¹ соответственно.

По данным литературы, величина периостального костеобразования у крыс Спрейг-Доули в возрасте 33 сут составляет $10,3 \pm 0,9$ мкм сут⁻¹ (Baylink D. et al., 1971), у крыс линии Вистар СПФ в возрасте 2,5-3 мес – $2,1 \pm 0,2$ мкм сут⁻¹, уменьшаясь через 25 сут до $1,4 \pm 0,2$ мкм сут⁻¹ (Холтон Э.М., Бейлинк Д.Дж., 1979). При достаточно хорошем совпадении с нашими данными, относящимися к животным той же возрастной группы, имеющаяся разница результатов может быть обусловлена использованием разных линий животных.

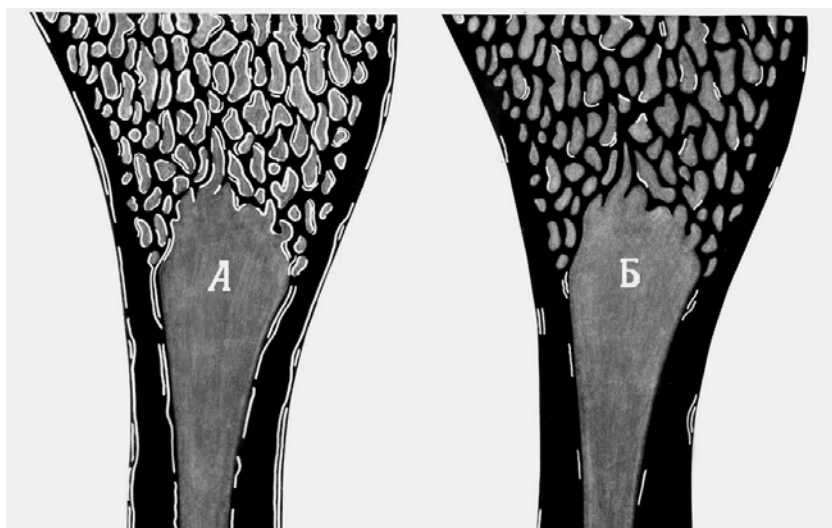


Рис. 2. Схема расположения тетрациклиновых меток (белые линии) в длинных трубчатых костях молодых интенсивно растущих (А) и старых прекративших рост (Б) животных.

Картина распределения тетрациклиновых меток в костях 6-20-мес крыс резко отличается от таковой у молодых (возраст 1-2 мес) животных (рис. 2). Скорость аппозиционного формирования костной ткани у замедливших рост

крыс составляет $0,5-2,8 \text{ мкм сут}^{-1}$, существенно не отличаясь в кортикальной и трабекулярной кости. У крыс этого возраста скелет практически перестает расти, и процессы новообразования и резорбции находятся в состоянии динамического равновесия. Имеются указания других авторов (Махинько В.И., Никитин В.Н., 1977; Сикора В.З., 1981), отмечающих сильное замедление роста скелета крыс линии Вистар в эти же сроки. Есть сведения о динамическом равновесии процессов новообразования и резорбции костной ткани во взрослом состоянии у человека (Свадковский Б.С., 1961; Уотсон-Джонс Р., 1972; Bronner F., 1964; Dunstan C.R., Evans R.A., 1980).

Соотношение процессов роста и резорбции костной ткани оценено при совмещении тетрациклинового мечения и одно- и многократного введения ударных (не физиологических) доз ПТГ в различных комбинациях. Наиболее выраженное снижение количества меток и их протяженности наблюдали после одновременных инъекций ПТГ и тетрациклина. Такая картина находится в соответствии с физиологическим действием экзогенного ПТГ. После введения ПТГ выход ионов кальция в кровь наступает через 3-4 часа и достигает максимума через 12-15 часов (Розен В.Б., 1980). В это время ПТГ, активизируя работу остеокластов, увеличивает скорость резорбции костной ткани, вследствие чего уменьшается возможность формирования метки тетрациклина. Так как очищение кровотока от тетрациклина и его отложение на костных поверхностях происходит в течение 6-12 часов после введения и примерно в это же время проявляется действие ПТГ, то резкое изменение топографии тетрациклиновых меток ярче всего выражено при одновременном введении ПТГ и антибиотика. К еще большему уменьшению встречаемости меток, вплоть до их полного отсутствия, приводит многократное (предшествующее тетрациклину) введение ПТГ, при котором наблюдается некоторое снижение интенсивности аппозиционного роста.

Таким образом, изучение параметров морфофизиологических факторов скелета показало, что все они подвержены индивидуальным вариациям, однако степень их проявления может быть неодинакова у разных индивидов. Диапазон индивидуальной вариабельности МФФ у животных одного вида, пола и возраста составляет десятки процентов. В результате для дальнейших исследований была выбрана возрастная группа крыс (6-20 мес), у которых процессы роста и резорбции уравновешены, и об интенсивности резорбции костной ткани в их скелете можно судить на основании прецизионных измерений скорости костеобразования.

2. Экспериментальная оценка индивидуальной изменчивости обмена остеотропных веществ

Исследование зависимости кинетики остеотропных веществ от параметров морфофизиологических факторов проведено с использованием ^{91}Y , ^{90}Sr и стабильного фтора. Эксперименты поставлены как на отдельных особях (крысы), так и на «коллективном индивиде», который аппроксимирован выборкой инбредных линейных мышей. Опыты на интактных животных предшествовали модельным экспериментам, в которых исследовали динамику

обмена остеотропного радионуклида у животных с модифицированными параметрами скелета. Моделью увеличения площади поверхности кости на локальном уровне служило различное количество вновь образованной костной ткани в результате репарации закрытых переломов различных костей скелета. Применением овсяной монодиеты в течение длительного периода в раннем постнатальном онтогенезе моделировали резкое изменение ростовых процессов в скелете и целостном организме. Соотношение процессов роста и резорбции кости изменяли модификатором костной резорбции, воздействию которого подвергали половозрелых животных.

Диапазон индивидуальных различий кинетики ^{90}Sr в относительно однородной выборке *интактных* беспородных крыс по данным прижизненной радиометрии всего тела составляет 50-60 % (рис. 3). Радиометрия скелета и мягких тканей после эвтаназии показала близкую величину.

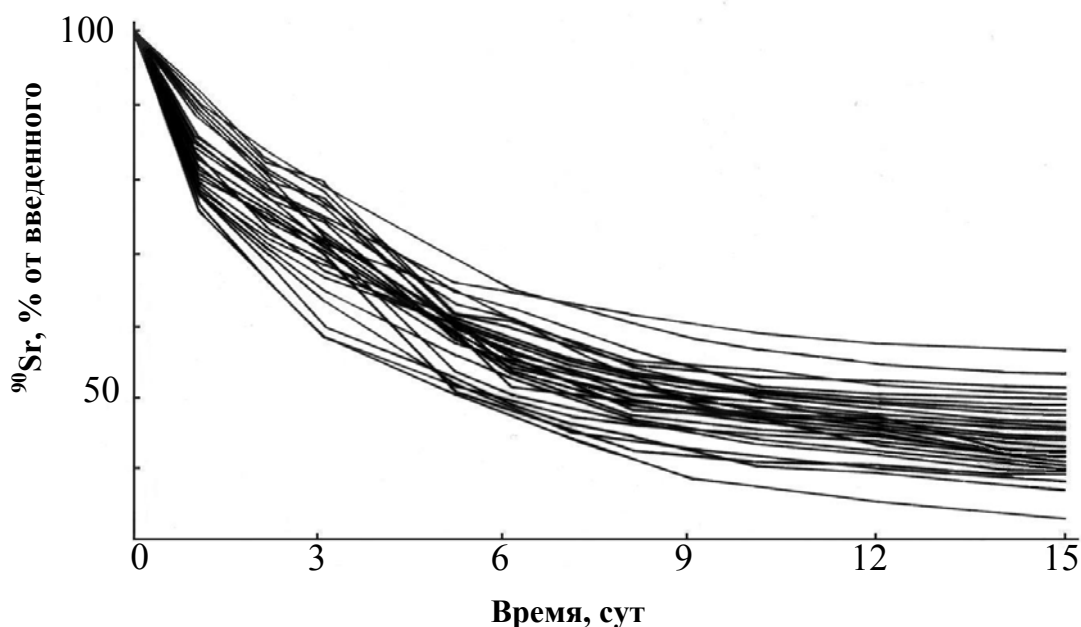


Рис. 3. Кинетика ^{90}Sr в организме беспородных крыс.

Известно, что для метаболизма ^{90}Sr влияние некоторых ЛМФФ по сравнению с лантаноидами и актиноидами малосущественно (Любашевский Н.М., 1980). ^{90}Sr в крови в очень малой степени связан с форменными элементами крови и с белками плазмы, вследствие чего для его кинетики влияние факторов «диффузibilität», «депонирующий агент», «обмен в остеогенных клетках» невелико.

Поэтому для изучения обусловленности индивидуальных особенностей кинетики радионуклида параметрами морфофизиологических факторов использован ^{91}Y (внутривенное однократное введение), для обмена которого имеет значение весь набор ЛМФФ. Исследование проведено на трех взрослых крысах-самцах: № 1 – «молодом взрослом», возраст 6 мес и № 2, 3 – «старых взрослых», возраст 20 мес). Использование разновозрастных животных предполагало, что чем больше различия морфофизиологических характеристик

тела и скелета экспериментальных животных, тем сильнее будут различаться их индивидуальные показатели обмена. Ограниченное количество животных было связано, во-первых, с высокой трудоемкостью определения индивидуальных параметров скелета, во-вторых, на большем количестве животных трудно оценить сравнительное влияние на кинетику радионуклида меняющихся в различных направлениях МФФ.

Исследованы такие характеристики скелета, как площадь поверхности скелета, удельная поверхность и костный объем спонгиозы, количество губчатой кости в бедренной кости, отношение площади поверхности скелета к объему крови животных, скорость аппозиционного роста костной ткани.

По данным прямой прижизненной радиометрии в течение 17 сут после инъекции ^{91}Y самое медленное его выведение наблюдали у животного № 1, самое быстрое – у животного № 2, животное № 3 занимало промежуточное положение. Радиометрия органов и тканей, проведенная после умерщвления животных, подтвердила выявленную закономерность: содержание ^{91}Y в скелете составило 56,0, 42,3 и 44,4 % от введенного, во всем теле – 65,3, 56,6 и 59,9 % соответственно. Относительно большая задержка радионуклида в мягких тканях старых животных по сравнению с молодым (14,4, 15,5 и 9,3 % от введенного соответственно) хорошо согласуется с литературными данными (Булдаков Л.А., Москалев Ю.И., 1968; Панченко И.Я., Буров Н.И., 1970; Вредные химические..., 1990; Bronner F., 1964).

Полученные морфофизиологические характеристики скелета позволили получить качественную характеристику процессов накопления – выведения ^{91}Y из скелета этих животных и сопоставить ее с данными прямой прижизненной радиометрии. Теоретически самое высокое содержание радионуклида на протяжении всего эксперимента должно быть у молодого взрослого животного (№ 1). Выведение ^{91}Y из скелета путем десорбции зависит в основном от величины отношения площади поверхности скелета к объему крови: чем оно выше, тем скорее протекают процессы, приводящие к выведению кумулированного радионуклида. По возрастанию этого показателя крысы располагаются в следующий ряд: № 1 – № 3 – № 2 (66,3; 69,1 и 81,9 $\text{см}^2/\text{см}^3$).

Скорость аппозиционного роста, приводящая к замуровыванию и препятствующая выведению радионуклида из кости, практически одинакова у одновозрастных животных ($1,8 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,2$ мкм сут^{-1}) и значимо выше у молодого взрослого животного ($2,4 \pm 0,1$ мкм сут^{-1}). Однако, исходя из представлений о сбалансированности процессов роста и резорбции у взрослых животных, мы считаем, что интенсивность резорбции у животного № 1 тоже самая большая. Высокий уровень резорбции противодействует задержке радионуклида в скелете и свидетельствует об относительно высокой функциональной активности остеокластов. Это косвенно указывает на увеличенную продукцию скелетом депонирующего агента, роль которого играют метаболиты типа лимонной кислоты, а основным источником являются остеокласты (Ньюман У., Ньюман М., 1961; Слуцкий Л.И., 1969; Торбенко В.П., Касавина Б.С., 1977). Под влиянием депонирующего агента ^{91}Y , выведенный в кровь в результате резорбции, десорбции и обменных процессов

в мягких тканях, при рециркуляции у молодого животного в бóльшей мере, чем у старых, аккумулируется в кости. У двух взрослых старых крыс интенсивность процессов роста и резорбции практически одинакова, а величина отношения площади поверхности скелета к объему крови, определяющая скорость процессов выведения радионуклида из скелета, у животного № 3 меньше.

Качественная обусловленность (направленность процессов накопления – выведения) индивидуальных особенностей обмена ^{91}Y совокупностью параметров морфофизиологических факторов скелета, характеризующих отдельную особь, адекватно совпала с данными прямой прижизненной радиометрии. При этом экспериментальные кривые соответствуют расчетным, построенным по реальным параметрам МФФ этих животных. Хотя опыт был проведен с применением одного радионуклида, но, поскольку механизмы обмена являются общими для всех остеотропных веществ (Любашевский Н.М., 1980), можно считать его результаты качественно репрезентативными и для других радионуклидов, депонирующихся в скелете.

Оценить вклад каждого МФФ в кинетику ^{91}Y на уровне целостного организма крайне сложно. Однако ранее нами для губчатой кости была обнаружена прямо пропорциональная зависимость удельной поверхности и ее массы (в противоположность обратной пропорциональности для целостных костей). Это позволяет по массе оценивать площадь поверхности и коррелирующие с ней параметры лимитирующих факторов. Данное обстоятельство положено в основу эксперимента, в котором моделью увеличения площади поверхности служило различное количество новообразованной костной ткани в результате репарации переломов.

Метаболизм ^{91}Y в условиях репарирования костной ткани. Кинетику ^{91}Y исследовали через 2 месяца после перелома, когда костная мозоль заместила настоящей костной тканью и под новообразованной кортикальной костью сформировалась трабекулярная ткань. Несомненно, в ранние сроки могли проявиться более резкие различия, так как в это время область перелома накапливает радионуклид в количестве чуть ли не на порядок величин бóльшем, чем прилежащие отделы скелета (Торбенко В.П., Касавина Б.С., 1977; Фосфорно-кальциевый..., 1982; Свешников А.А. и др., 1984; Свешников А.А., 1986), однако костная мозоль химическим составом и гистологическим строением отличается от настоящей костной ткани (Русаков А.В., 1959; Уотсон-Джонс Р., 1972; Никитин Г.Д., Грязнухин Э.Г., 1983; Хмельницкий О.К. и др., 1983; Хэм А., Кормак Д., 1983; Ревелл П.А., 1993). Кроме того, за счет дестабилизации всех физиологических процессов (в том числе во внескелетных тканях) в этот период возникают дополнительные условия, осложняющие количественный учет депонирования радионуклида.

По данным прижизненной радиометрии четкой зависимости между числом нанесенных переломов (от 2 до 10) и изменением в кинетике ^{91}Y выявить не удалось. Авторадиографические и радиометрические исследования показали резкое увеличение накопления ^{91}Y местом бывшего перелома. При этом обнаружена корреляция между накоплением ^{91}Y в локусе бывшего перелома и приростом массы костной ткани (рис. 4). Коэффициент корреляции

уменьшается в направлении лучевая и локтевая кости – большая и малая берцовые кости – плечевая кость (0,81; 0,39; 0,34 соответственно), для лопатки корреляция отрицательна (-0,78). Такой разброс коэффициентов объясняется различиями в морфологии переломов отдельных костей. Общий коэффициент корреляции составляет 0,74 ($p < 0,001$).

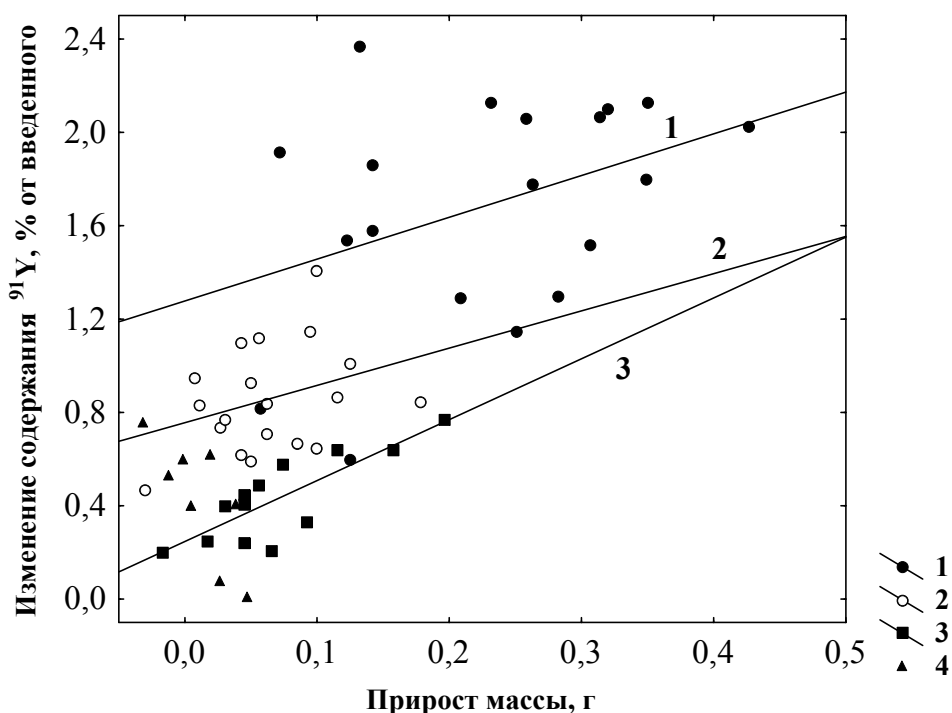


Рис. 4. Зависимость между изменением содержания ^{91}Y и приростом костной массы в костях крыс, подвергнутых перелому: 1 – большеберцовая и малоберцовая кости, 2 – плечевая кость, 3 – лучевая и локтевая кости, 4 – лопатка.

На основании выявленной зависимости расчетным путем оценен минимальный сдвиг величины площади поверхности репарированной костной ткани экспериментальных животных, вызывающий значимые отличия в кинетике ^{91}Y . Оказалось, что на локальном уровне сдвиг в аккумуляции ^{91}Y может быть выявлен при изменении площади поверхности на 3-10 %, на тканево-системном уровне – на 28-70 %, на уровне всего организма – на 40-110 % площади поверхности всего скелета. В проведенном эксперименте значимое изменение содержания ^{91}Y на локальном уровне было вызвано меньшей величиной площади поверхности репарированной кости (2-6 % площади поверхности всего скелета), однако истинное изменение площади поверхности может быть несколько бóльшим за счет возможного остеопороза, наступившего в результате снижения двигательной активности животных после переломов (Русаков А.В., 1959; Ревелл П.А., 1993; Свешников А.А., Смотров Л.А., 2001; Оганов В.С., 2003).

Таким образом, сопоставление накопления ^{91}Y в скелете отдельных крыс с морфофизиологическими параметрами скелета животных подтвердило их взаимосвязь. Показано, что для проявления индивидуальных особенностей

метаболизма ^{91}Y на уровне целостного организма два индивида должны различаться по величине площади поверхности скелета на 40-110 % (при относительной неизменности параметров всех других факторов), чего невозможно достичь в эксперименте на отдельных особях, не вызывая далеко идущих патологических нарушений. Поэтому нами применен метод аппроксимации индивидуальных характеристик групповыми показателями однородной по возрасту и генотипу выборки животных – инбредных линейных мышей. Индивиды одной линии с генетической точки зрения вполне взаимозаменяемы (Уильямс Р., 1960; Gupta A.P., Lewontin R.C., 1982), а вся инбредная линия представляет собой «коллективный индивид». На линейных мышах проведены дальнейшие экспериментальные исследования.

Кинетика ^{90}Sr при нормальном и замедленном развитии скелета у животных разных возрастов. Одним из эффективных модификаторов ростовых процессов у мышей является длительная овсяная монофагия (см. раздел 3). После родов самок мышей линии СВА содержали на стандартной или овсяной диете. Рацион потомства оставался прежним и после перевода их на самостоятельное питание. В возрасте 8 нед (I возраст) и 12 нед (II возраст) контрольным и опытным мышам производили однократное введение ^{90}Sr , через 3 нед животных подвергали эвтаназии.

На фоне возрастного увеличения массовых показателей выявлено уменьшение накопления ^{90}Sr как у интактных, так и у опытных животных (рис. 5), что полностью соответствует возрастным закономерностям прироста тела и аккумуляции радионуклидов (Проблема выведения..., 1962; Куликова В.Г., 1966; Булдаков Л.А., Москалев Ю.И., 1968; Гольдман М., Делла Роза Р. Дж., 1971; Корнеев Н.А. и др., 1977; Радиобиология..., 1986; Вредные химические..., 1990; Журавлев В.Ф., 1990; Биокинетика..., 1996).

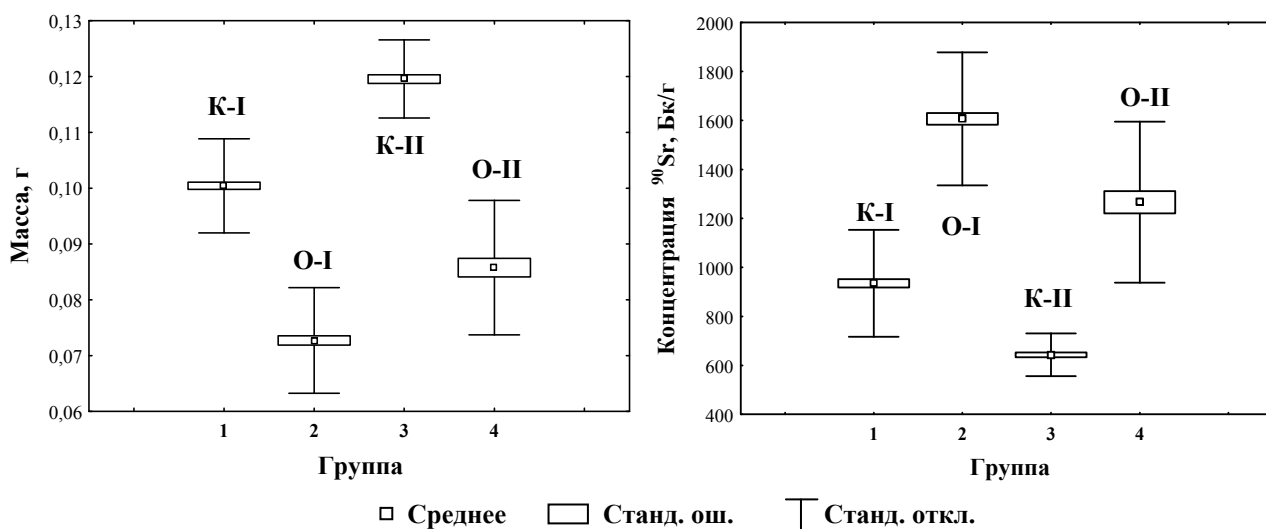


Рис. 5. Масса и концентрация ^{90}Sr в бедренных костях мышей линии СВА (группы: К – контроль, О – опыт, I и II-го возрастов соответственно).

Согласно концепции ЛМФФ, одним из факторов выведения остеотропных веществ является соотношение «поверхность – объем» кости: чем оно больше, тем интенсивнее идет процесс элиминации. В длинных трубчатых костях удельная поверхность отрицательно коррелирует с их массой (рис. 1), что позволяет по массе оценивать соотношение «поверхность – объем». Поэтому при сравнении пары костей бедренная – большеберцовая можно предполагать, что у меньшей из них уровень депонирования радионуклида будет ниже. Действительно, бедренные кости внутри отдельных групп на 20-25 % тяжелее большеберцовых и концентрация ^{90}Sr в них в среднем на 9,6 % выше. Это совпадает с данными других авторов о различиях аккумуляции радионуклидов в различных костях, а также в пределах одной и той же кости (К вопросу..., 1963; Швыдко Н.С. и др., 1987; Проблемы..., 1990; Wronski T.J. et al., 1980; Schofield G.B., 1982; Kathren R.L. et al., 1987).

Корреляция концентрации ^{90}Sr и массы составляет $-0,90$ ($p < 0,01$) (рис. 6) для бедренных и $-0,88$ ($p < 0,01$) – для большеберцовых костей. Столь высокий уровень корреляции свидетельствует о связи кинетики радионуклида с фактором «поверхность – объем», опосредованно проявляющимся через массу костей.

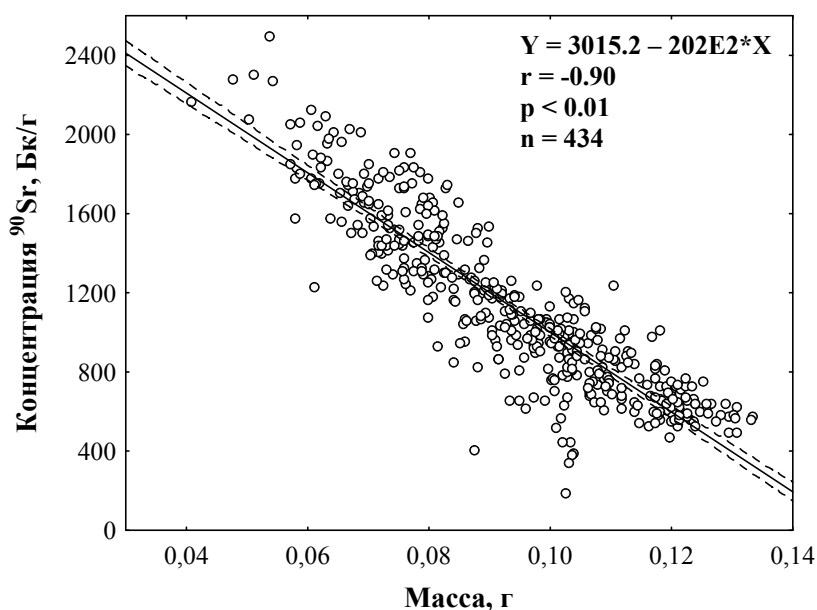


Рис. 6. Уравнение и линия регрессии концентрации ^{90}Sr в бедренных костях разновозрастных мышей линии СВА в зависимости от массы костей. Пунктиром обозначены границы 95%-ного доверительного интервала.

На протяжении всего эксперимента животные, содержащиеся на овсяной монодиете, были гораздо мельче контрольных, поэтому, следуя логике предыдущих рассуждений, можно было бы ожидать, что удельная активность радионуклида в их костях будет ниже, чем в контроле. Полученные результаты (рис. 5), на первый взгляд, противоречат этому утверждению. Однако костные поверхности, кроме количественных параметров – «площадь», «скорость роста», «интенсивность резорбции» – характеризуются еще качественно – степенью минерализации. Оценкой минерализации кости (соотношение минерального и органического компонентов) можно считать коэффициент озоления – отношение массы золы к массе сырой кости. Известно, что количество минерализованной костной ткани после рождения увеличивается; у

человека с определенного возраста начинает уменьшаться (Человек..., 1977; Георгиевский В.И. и др., 1979; Радиобиология..., 1986; Профилактика..., 2001; Свешников А.А., Репина И.В., 2007).

Коэффициент озоления бедренных костей животных I-го возраста равен: контроль – $0,30 \pm 0,001$, опыт – $0,23 \pm 0,002$; II-го возраста – $0,33 \pm 0,002$ и $0,25 \pm 0,004$ соответственно, что свидетельствует о наличии в костях опытных животных меньшего количества минеральных веществ. Следовательно, полностью минерализованной кости в скелете животных опытных групп приблизительно на 20-25% меньше, чем у контрольных ($p < 0,01$). По прошествии месяца (временной разрыв между I и II возрастом) минерализация костной ткани у всех животных увеличивается, однако различия между контролем и опытом остаются на прежнем уровне. Известно, что не полностью минерализованная кость сильнее удерживает депонированные на ее поверхности радионуклиды (Ньюман У., Ньюман М., 1961; Книжников В.А., Марей А.Н., 1971; Любашевский Н.М., 1980). Радиометрические данные подтверждают это положение: у опытных животных концентрация ^{90}Sr больше, чем у контрольных. Корреляция концентрации ^{90}Sr и коэффициента озоления для бедренных костей составляет $-0,77$ ($p < 0,01$) (рис. 7), для большеберцовых – $-0,74$ ($p < 0,01$). При использовании удельной активности золы величина корреляции не изменяется ($-0,88$ – для бедренной кости, $-0,84$ – для большеберцовой, $p < 0,01$). При этом обнаружена взаимосвязь коэффициента озоления и массы костей (например, для бедренной кости $r = 0,80$, $p < 0,01$) (рис. 8).

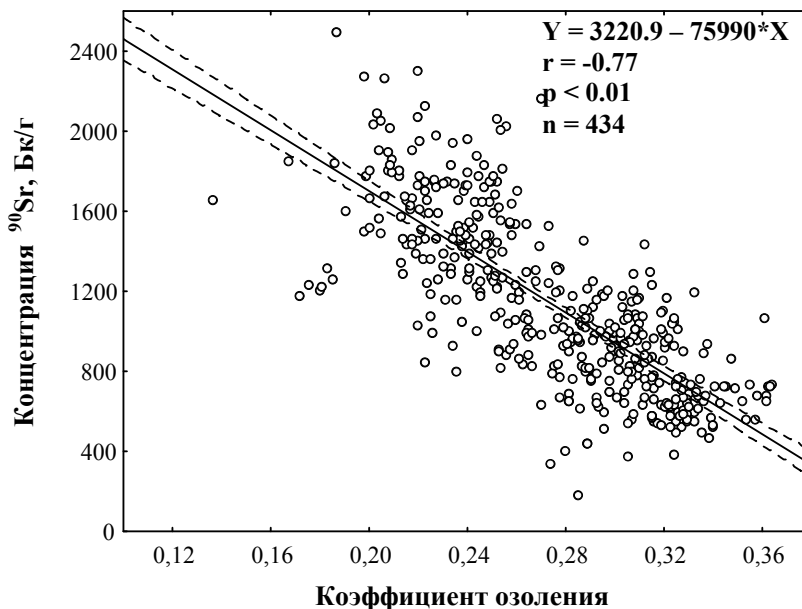


Рис. 7. Уравнение и линия регрессии концентрации ^{90}Sr в бедренных костях разновозрастных мышей линии СВА в зависимости от коэффициентов озоления. Пунктиром обозначены границы 95%-ного доверительного интервала.

Интерес представляет сравнение II-ой опытной группы с I-м контролем. Опытные животные в возрасте 3,5 мес по всем изученным показателям еще не достигли уровня 2,5-мес контрольных животных. Например, масса тела – $13,7 \pm 0,3$ и $17,6 \pm 0,2$ г; масса бедренной кости – $0,0858 \pm 0,002$ и $0,1004 \pm 0,001$ г; концентрация ^{90}Sr в бедренной кости 1266 ± 45 и 935 ± 17 Бк/г; коэффициент

озоления – $0,25 \pm 0,004$ и $0,30 \pm 0,001$ соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о несоответствии физиологического и хронологического возрастов костной ткани у животных опытных групп, то есть диета, состоящая в течение длительного времени из овса, замедляет не только темп роста тела, но и дифференциацию морфологических структур скелета. Факт различий физиологического и календарного возрастов при содержании животных в разных условиях или на разных диетах известен из литературы (Румянцев А.В., 1958; Пархон К.И., 1959; Касавина Б.С., Торбенко В.П., 1979) и свидетельствует о необходимости учета в физиологических исследованиях всех экзогенных факторов.

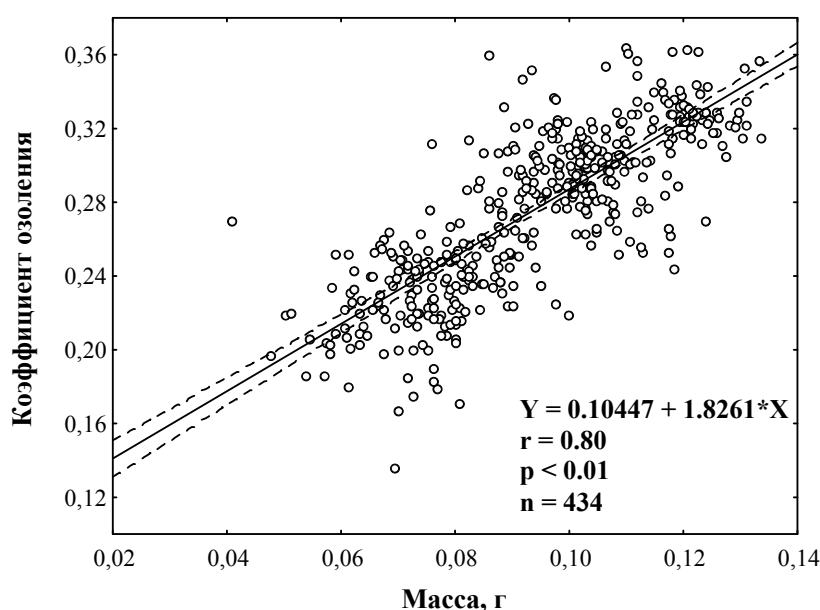


Рис. 8. Уравнение и линия регрессии коэффициента озоления бедренных костей разновозрастных мышей линии СВА в зависимости от массы костей. Пунктиром обозначены границы 95%-ного доверительного интервала.

Таким образом, в работе на мышах линии СВА показано, что особенности депонирования ^{90}Sr на локальном уровне количественно могут быть интерпретированы через параметры такого морфофизиологического фактора, как соотношение «поверхность – объем» (удельная поверхность) костной ткани. Например, на уровне отдельных костей (бедренная – большеберцовая) кинетика ^{90}Sr коррелирует ($r = -0,9$; $p < 0,01$) с удельной поверхностью, оцениваемой по массе кости, то есть чем больше удельная поверхность кости, тем меньше концентрация ^{90}Sr . Однако на уровне целостного скелета на конечный результат аккумуляции ^{90}Sr в большой степени влияет и минеральная плотность костей: чем сильнее они недообызвествлены, тем выше величина накопления радионуклида ($r = -0,7 - -0,8$; $p < 0,01$).

При хроническом поступлении в организм мышей стабильного фтора также показана корреляция его концентрации и массы бедренной кости ($r = -0,35$, $p < 0,01$). Эта зависимость, как и при депонировании ^{90}Sr (рис. 6), свидетельствует о связи кинетики остеотропного фтора с фактором «поверхность – объем».

Необходимо рассмотреть более подробно еще два фактора, от которых зависит уровень депонирования радионуклида – «интенсивность роста» и «скорость резорбции» костной ткани. Чем больше аппозиционный рост кости в момент поступления радионуклида, тем выше его аккумуляция в скелете. В отдаленные сроки, когда весь радионуклид прочно фиксирован костной тканью, на первое место среди факторов, определяющих выведение радионуклидов, выходит костная резорбция: чем выше ее скорость, тем интенсивнее выведение радионуклида.

Депонирование ^{90}Sr в зависимости от интенсивности ростовых и перестроечных процессов в костной ткани. Вклад этих факторов оценен у одновозрастных животных. Схема эксперимента сходна с описанной выше. Сразу после родов самки мышей СВА были разделены на две группы – «контроль» и «монофагия». Через 4 недели (одновременно с отсадкой самок от потомства) из половины детенышей группы «монофагия» была сформирована группа «отмена монофагии». Животные этой группы начали получать виварный рацион и стали быстро расти. Из контрольной группы выделена группа животных, у которых искусственно усиливали костную резорбцию (группа «МР») путем многократного введения per os раствора дигидротахистерола (последнее введение – одновременно со ^{90}Sr). ^{90}Sr вводили в возрасте 8 недель. Эфирная эвтаназия произведена в два этапа – через 1 и 21 сутки после введения радионуклида. Всего сформировано 8 экспериментальных групп: «контроль», «МР», «монофагия» и «отмена монофагии», индексы 1 или 2 указывают на время, прошедшее после введения ^{90}Sr .

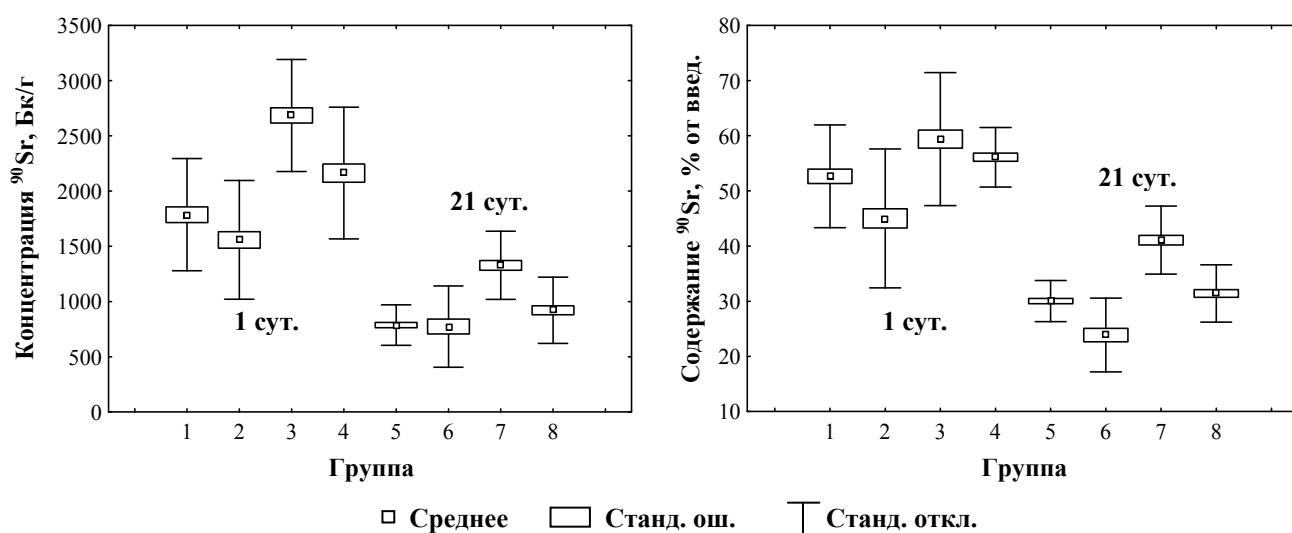


Рис. 9. Концентрация ^{90}Sr в бедренной кости и его содержание в скелете мышей СВА (группы: 1, 5 – контроль; 2, 6 – введение МР; 3, 7 – овсяная монофагия; 4, 8 – перевод на виварный рацион, через 1 и 21 сутки после введения ^{90}Sr соответственно).

Массовые характеристики животных, переведенных с овсяной монофагии на виварный рацион, и животных с модифицированной костной резорбцией близки к контролю и друг к другу. Иная картина наблюдается для концентрации ^{90}Sr : через 1 сут после введения обращают на себя внимание

значимые ($p < 0,05$) различия в депонировании ^{90}Sr в костях животных групп «МР-1» и «отмена монофагии-1» по сравнению с контролем-1 (рис. 9). Концентрация ^{90}Sr меньше как в бедренной, так и в большеберцовой кости животных группы «МР-1» (1558 ± 75 и 1453 ± 64 Бк/г) по сравнению с группой «контроль-1» (1786 ± 70 и 1657 ± 61 Бк/г) соответственно. В группе «отмена монофагии-1», наоборот, наблюдается превышение контрольных уровней: 2164 ± 83 и 1933 ± 87 Бк/г соответственно. При этом концентрация ^{90}Sr в костях животных группы «отмена монофагии-1» занимает промежуточное положение между группами «контроль-1» и «монофагия-1»: 2685 ± 68 Бк/г – в бедренной и 2279 ± 74 Бк/г – в большеберцовой кости. (В данном эксперименте группы «монофагия» использованы как исходные для получения животных групп «отмена монофагии» и будут рассмотрены отдельно).

Через 21 сут значительное количество радионуклида выводится из организма. Концентрация ^{90}Sr в обеих опытных группах к этому сроку не отличается от контрольной. Однако различия в содержании ^{90}Sr в скелете между опытными группами остаются на прежнем уровне (рис. 9). Через 1 сут содержание в скелете составляет: «МР-1» – $45,0 \pm 1,7$, «отмена монофагии-1» – $56,1 \pm 0,7\%$ от исходного, через 21 сут – $23,9 \pm 1,2$ и $31,4 \pm 0,7\%$ от исходного соответственно.

Таблица 2

Скорость периостального костеобразования на уровне середины диафиза в длинных трубчатых костях экспериментальных мышей, мкм сут⁻¹ ($M \pm m$)

Возраст, нед ¹⁾	Группа	Бедренная	Большеберцовая
8	Контроль-1	$0,62 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,02$
	МР-1	$0,50 \pm 0,03^*$	$0,43 \pm 0,03^*$
	Монофагия-1	$0,38 \pm 0,04^*$	$0,30 \pm 0,02^*$
	Отмена монофагии-1	$0,62 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02$
11	Контроль-2	$0,53 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,02$
	МР-2	$0,59 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,03^*$
	Монофагия-2	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,30 \pm 0,02^*$
	Отмена монофагии-2	$0,50 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01$

Примечание: ¹⁾ Через 1 сут после введения ^{90}Sr возраст животных составляет 8 недель, через 21 сут – 11 недель.

*Различия между опытной и соответствующей контрольной группой значимы на уровне $p < 0,05$ (по критерию Манна-Уитни).

Различия в аккумуляции ^{90}Sr адекватно совпадают с различиями в распределении тетрациклиновых меток и в интенсивности костной аппозиции (табл. 2). Усиление костной резорбции в ранние сроки вызывает замедление роста. В поздние – происходит не только восстановление костной аппозиции до контрольного уровня, но и незначительное превышение его. Перевод на стандартный рацион приводит к нормализации ростовых процессов. Следует

отметить, что для животных групп «монофагия» просматривается явное противоречие этому выводу. Они имеют самый высокий уровень аккумуляции радионуклида при самой низкой аппозиции кости. Сравнение коэффициента озоления и уровня аккумуляции ^{90}Sr представлено на рис. 10. Корреляция концентрации ^{90}Sr и коэффициента озоления, как и в предыдущем эксперименте, достаточно высока, коэффициент корреляции составляет для бедренной кости $-0,70$, для большеберцовой – $-0,64$ ($p < 0,01$).

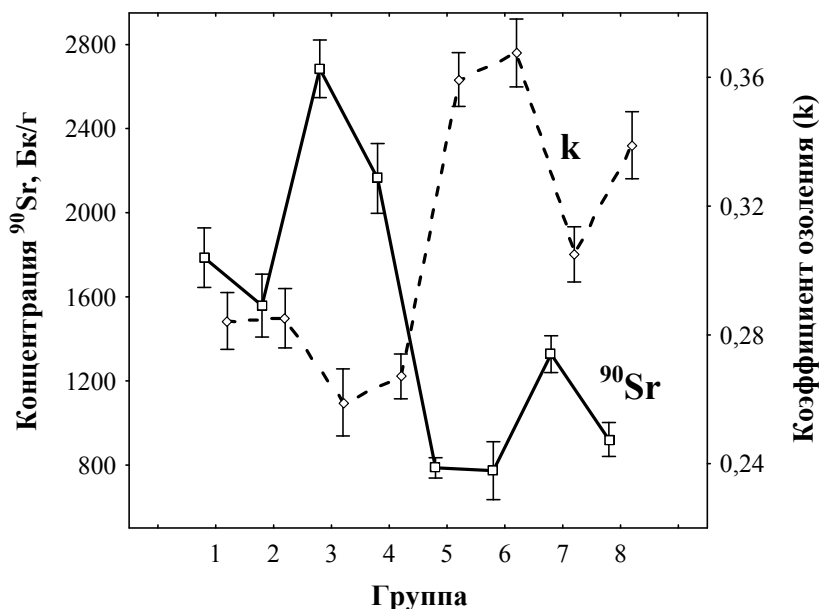


Рис. 10. Сравнительное изменение концентрации ^{90}Sr и коэффициента озоления бедренных костей у мышей линии СВА (обозначения групп те же, что на рис. 9).

Таким образом, особенности депонирования остеотропных радионуклидов в скелете животных связаны с количественными значениями морфофизиологических факторов, таких как соотношение «поверхность – объем», интенсивность роста и резорбции костной ткани, а также степень ее минерализации. Увеличение соотношения «поверхность – объем», повышение костной резорбции и скорости перестроечных процессов приводит к уменьшению аккумуляции радионуклида. Возрастание степени минеральной насыщенности кости также ведет к снижению уровня депонирования. Усиление ростовых процессов способствует более интенсивному накоплению излучателя. Полученные в работе результаты подтверждают исходную посылку: судьба остеотропных веществ в организме определяется индивидуальными особенностями морфофизиологических параметров скелета.

Отдельно изучена кинетика тетрациклина и ^{90}Sr в *специализированных кальцифицированных структурах – зубах* (на примере резцов крысы). Это связано с тем, что особенности накопления в зубах остеотропных веществ представляют интерес как для проблемы формирования в них доз от инкорпорированных радионуклидов (зубы являются основными индикаторами в ЭПР-дозиметрии), так и для распределения в тканях зуба лекарственных веществ.

На рис. 11, Б показана диаграмма распределения ^{90}Sr на радиоавтограмме поперечного среза резца. Длина горизонтальных линий справа соответствует

относительному количеству включенного радионуклида. Большая часть излучателя проникает в дентин со стороны пульпы, небольшое количество присутствует также в ранее сформированном дентине и заметно увеличивается в эмали. Объяснение этому находится в факте проникновения радионуклида по дентинным канальцам вглубь, а также в выведении его после внутривенного введения в слюну, из которой путем осаждения часть радионуклида попадает в эмаль резца (Ярцев Е.И., 1963; Федоров Ю.А., 1970; Шишкина Е.А., 1998; Sognaes R.F., 1961).

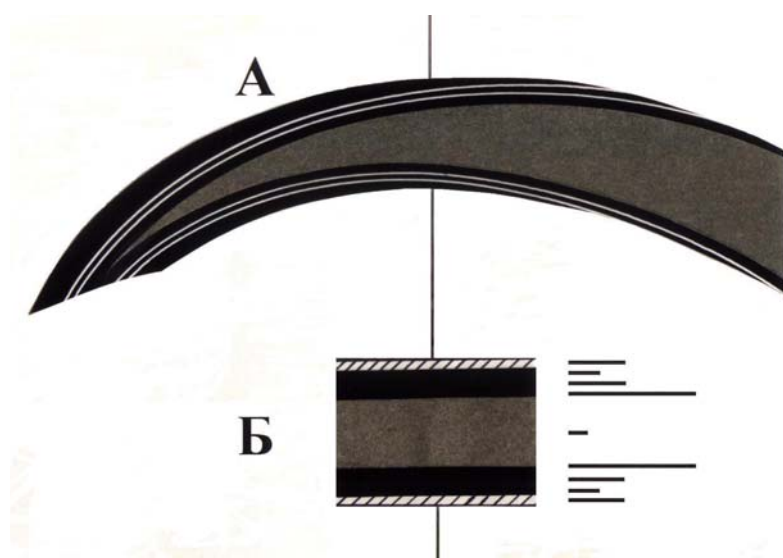


Рис. 11. Схема распределения тетрациклина и ^{90}Sr в резце нижней челюсти крысы. А – продольный шлиф (белые линии – тетрациклин), Б – схема поперечного шлифа (слева) и диаграмма содержания радионуклида (справа).

В постоянно растущих зубах грызунов, в которых процессы ремоделирования представлены в полном объёме, их влияние аналогично тому, которое наблюдается в активно растущей кости. Так, линейная скорость прироста дентина, приводящая к «замуровыванию» радионуклида или тетрациклина, значительно больше аппозиционного роста кости (12-20 и 2-5 мкм сут⁻¹ соответственно). Скорость же стирания резца (400-430 мкм сут⁻¹) превышает интенсивность резорбции костной ткани, выводящей в кровоток отложившееся в кости остеотропное вещество. Соотношение процессов аппозиции и роста резца в длину приводит к тому, что радионуклид выводится из резца более интенсивно, чем из скелета крысы. Исследование удельной поверхности показало, что для резца крысы и кортикальной кости диафиза длинных трубчатых костей величина удельной поверхности близка: $24 \pm 1,0$ и $30 \pm 1,2 \text{ см}^{-1}$ соответственно. Эмалевая и корневая площади поверхности резца составляют соответственно 20 и 55 % всей площади поверхности, пульпарная – 25 %.

Накопление остеотропных веществ в резцах крысы не может расцениваться как показатель физиологического состояния костной ткани, поскольку резцы обладают совершенно уникальными особенностями роста, однако анализ литературы (Lefkowitz W. et al., 1953; Шишкина Е.А., 1998) показывает, что их отличие от других зубов носит только количественный характер. Для радиологических целей может представлять значительный интерес тот факт, что количественные изменения содержания радионуклида в

резце могут быть показателем времени, прошедшего с момента его поступления в организм.

Таким образом, полученные данные подтверждают применимость концепции ЛМФФ для индивидуального прогноза судьбы остеотропного вещества в организме позвоночных. Однако вклад наследственных и средовых влияний в формирование системы МФФ и, следовательно, в индивидуальные особенности кинетики остается неизвестным.

3. Физиолого-генетический анализ причин индивидуальной вариабельности скелета

Вариабельность физиологических и морфологических параметров организмов (в том числе костной ткани и скелета) является давно утвердившимся в биологии фактом, однако вопрос о причинах ее продолжает оставаться нерешенным. Не подлежит сомнению, что это форма проявления фундаментальной закономерности – биологического разнообразия. Но особенности отдельных структур и функций организма выяснены недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Оценку соотношения наследственных и средовых компонент в изменчивости морфологических структур и метаболических реакций скелета проводили на инбредных линейных мышах. Индикаторами МФФ служили качественные альтернативные признаки скелета, которые имеют только две степени проявления – «есть» или «нет». Эти признаки называют еще неметрическими пороговыми в отличие от метрических (количественных) характеристик (например, массы, длины, объема, концентрации и др.). В скрытом виде альтернативные признаки имеют количественную природу наследования (Grüneberg H., 1952). Так, если в процессе эмбрионального развития зачаток будущей структуры (например, зуба) достигает определенной величины, формируется эта структура. В случае же, когда в эмбриогенезе зачаток структуры не достигает порогового уровня, данный признак у взрослого организма отсутствует. Установлено, что многие варианты в строении скелета грызунов относятся к числу пороговых. Это наличие или отсутствие определенных отверстий для кровеносных сосудов и нервов, выпадение фрагментов кости, дополнительные костные элементы и т. д. Большинство из них относится к черепу (Васильев А.Г., 1984, 2005; Berry R.J., 1963; Berry R.J., Searle A.G., 1963; Hartman S.E., 1980). Известна высокая генотипическая обусловленность встречаемости частот этих признаков у отдельных линий животных (Berry R.J., 1963; Grüneberg H., 1963; Hilborn R., 1974; Self S.G., Leamy L., 1978).

Альтернативные признаки не связаны непосредственно с метаболическими свойствами кости, однако косвенно их вариабельность отражает изменчивость ряда трофических структур скелета (объема, площади поверхностей, кровоснабжения, иннервации и др.), которые определяют метаболизм костной ткани, и в этом смысле являются индикаторами. Такой подход дает возможность произвести интегральную оценку генеза МФФ, не рассматривая генез каждого фактора в отдельности. Вклад наследственной

составляющей в вариабельность признаков изучен на нескольких линиях инбредных интактных мышей. Влияние средовых факторов – в модельных экспериментах на отдельных линиях. Следует подчеркнуть, что наследственная компонента изменчивости состоит из собственно генетической и эпигенетической изменчивости. В настоящее время под эпигенетической изменчивостью понимают изменение экспрессии³ генов без изменения генетического материала (Назаренко С.А., 2002; Животовский Л.А., 2003; Васильев А.Г., 2005; Jablonka E., Lamb M.J., 1998).

С целью *определения наследственной обусловленности* особенностей строения скелета сравнивали три линии лабораторных мышей (BALB/c, CBA и C57BL/6). Фенетические дистанции по комплексу из 25 неметрических признаков скелета между линиями составляют 0,674-0,912.

Так как пороговые неметрические признаки формируются в период эмбриогенеза, то для *выявления влияния на их развитие экзогенных факторов* воздействиям (температурным, химическим, гормональным и гормоноподобным, различным несбалансированным диетам) подвергали беременных самок линии BALB/c, как наиболее реактивной к стрессу из использованных линий (Беляев Д.К. и др., 1977; Маркель А.Л., Бородин П.М., 1981). Оказалось, что фенетические дистанции между отдельными экспериментальными группами колеблются от -0,010 (отрицательные значения являются незначимыми) до 0,052. Ни в одном случае не удалось с помощью экспериментальных воздействий в раннем онтогенезе получить различий, сопоставимых с межлинейными.

Количественные характеристики подвержены существенно бóльшей вариабельности. Например, несбалансированная материнская диета приводит к изменению массовых и размерных параметров скелета экспериментальных животных, сравнимому с межлинейным уровнем.

Оценку линейной специфичности реакций скелета на одно и то же воздействие (несбалансированную материнскую диету – овсяную монофагию) проводили на мышцах линий BALB/c, CBA и BC. Результаты исследований свидетельствуют об однонаправленных изменениях массовых и размерных характеристик скелета мышей всех линий, что указывает на отсутствие линейной специфичности реакции скелета. По комплексу неметрических признаков различия между экспериментальными группами внутри одной линии статистически значимы, но на порядок меньше межлинейных. По массовым и размерным показателям различия сопоставимы с межлинейными.

Для оценки степени лабильности и возможности достижения максимального эффекта повреждающего фактора искусственная монофагия применена у мышей линий BALB/c и CBA в пренатальном периоде и на разных сроках постнатального развития. Выявлено, что наибольший эффект для

³ Степень *фенотипического* проявления гена, как мера силы его действия, определяемая по степени развития признака (Ригер Р., Михаэлис А., 1967). При отсутствии изменчивости признака – экспрессия постоянная, при наличии – изменчивая экспрессия. Количественные показатели экспрессии измеряют, используя статистические данные.

альтернативных, массовых и размерных признаков достигается, когда воздействие фактора затрагивает период раннего постнатального онтогенеза (применение овса с момента родов), пренатальное действие монофагии относительно невелико. Это связано, по всей видимости, с недостатком в овсяной монодиете пластических веществ (Петрухин И.В., Петрухин Н.И., 1992), необходимых для естественного развития детенышей, и практически полностью компенсируемым материнским организмом во время беременности, в значительно меньшей степени – во время лактации.

Таким образом, в генезе изменчивости альтернативных неметрических признаков скелета, использованных в качестве индикаторов МФФ обмена остеотропных веществ, ведущая роль принадлежит генотипу, в то время как действие факторов внешней среды проявляется в значительно меньшей степени. Морфометрические характеристики, по сравнению с неметрическими, менее устойчивы. Не получено данных о каких-либо различиях или тенденциях линейных мышей в качественных реакциях на однотипные воздействия.

Однако, межлинейные сравнения, хорошо зарекомендовавшие себя в отношении качественных признаков, для *количественных* характеристик часто дают неудовлетворительные результаты, в частности, не позволяют обнаружить межлинейные различия депонирования радионуклидов (Шведов В.Л., 1965). Классическим подходом к оценке наследственной компоненты изменчивости количественных признаков является семейный анализ (Фогель Ф., Мотульски А., 1989-90). Сходство между генетически близкими индивидами обычно выражают и измеряют с помощью *коэффициента корреляции (R)*.

Так как в предыдущих экспериментах содержание животных было посемейным (самка и ее потомство), можно было оценить *наследственную (линейную и семейную) компоненту изменчивости количественных показателей*. Анализировали массу тела и массу отдельных костей, различающихся типом строения (бедренная и лопатка). Анализ проводили при контроле эффектов экзогенных воздействий, половой и линейной (при наличии нескольких линий) принадлежности животных, а также величины помета в семье.

Результаты дисперсионного анализа данных одного из проведенных экспериментов представлены в табл. 3. Влияние фактора «воздействие» (группа) связано с различиями условий развития экспериментальных животных. Значимые эффекты фактора «пол» являются отражением полового диморфизма. Влияние ковариаты «величина помета» обусловлено тем, что при многоплодной беременности массовые показатели детенышей ниже, чем при беременности малым числом плодов (обзор Мина М.В., Клевезаль Г.А., 1976). Однако эффект этого фактора выявлен не во всех случаях. Это может быть связано с неточным установлением величины помета из-за инфантицида детенышей самками, беременность которых протекала в условиях несбалансированной диеты. Эффект семейной принадлежности животных (фактор «семья») значим ($p < 0,0001$) для всех показателей, внутрисемейная корреляция составляет для *разных вариантов экспериментов* 0,432-0,657. Характерно, что величина коэффициента корреляции мало зависит от того,

проводили исследование на одной или нескольких линиях животных, от количества экспериментальных групп и характера экзогенных воздействий. При этом компонента дисперсии, обусловленная семейным фактором, значительно больше эффекта линейной принадлежности животных и составляет 60-80% общей наследственной компоненты изменчивости, складывающейся из эффектов факторов «семья» и «линия». В некоторых случаях компонента изменчивости, зависящая от фактора «линия», незначима или отсутствует вовсе.

Таблица 3

Коэффициент внутрисемейной и внутрилинейной корреляции массовых характеристик одновозрастных мышей линий BALB/c и CBA под влиянием овсяной монофагии, примененной в разные периоды онтогенеза (n = 579, количество семей = 82)

Источник дисперсии	Эффект			Остаток		F	p \leq	R	Σ
	тип	df	MS	df	MS				
Масса тела									
Величина помета	Фиксир.	1	76,76	40,20	15,47	4,96	0,0316	–	–
Воздействие*	Фиксир.	5	2195,01	72,61	14,07	156,00	0,0001	–	–
Пол	Фиксир.	1	84,90	180,85	3,16	26,84	0,0001	–	–
Линия	Случайн.	1	17,20	71,59	14,06	1,22	0,2725	0,004	–
Семья	Случайн.	74	12,26	488,00	1,42	8,66	0,0001	0,527	0,531
Масса бедренной кости									
Величина помета	Фиксир.	1	7076,23	4,40	691,00	10,24	0,0288	–	–
Воздействие	Фиксир.	5	32731,3	49,46	407,94	80,24	0,0001	–	–
Пол	Фиксир.	1	427,04	178,32	84,91	5,03	0,0262	–	–
Линия	Случайн.	1	3090,87	71,62	375,22	8,24	0,0054	0,123	–
Семья	Случайн.	74	327,17	488,00	37,32	8,77	0,0001	0,467	0,590
Масса лопатки									
Величина помета	Фиксир.	1	304,59	55,74	45,78	6,65	0,0126	–	–
Воздействие	Фиксир.	5	2089,62	72,38	43,37	48,18	0,0001	–	–
Пол	Фиксир.	1	99,09	187,74	10,03	9,88	0,0019	–	–
Линия	Случайн.	1	32,87	71,44	43,59	0,75	0,3881	0	–
Семья	Случайн.	74	38,06	488,00	4,66	8,17	0,0001	0,512	0,512

*Контрольная и экспериментальные группы, различающиеся периодом применения монофагии: в течение всей беременности матерей и до умерщвления детенышей в возрасте 45 сут; в течение беременности; с момента родов; с двухнедельного возраста потомства; в течение 2 нед после родов.

Полученные результаты свидетельствуют о наследственной детерминации изменчивости массовых показателей. Это согласуется с данными других авторов (Коган Б.И., 1974; Мина М.В., Клевезаль Г.А., 1976; Никитюк Б.А., 1977;

Мажуга П.М., Хрисанфова Е.Н., 1980; Фогель Ф., Мотульски А., 1989-1990; Castle W.E., 1941; Falconer D.S., 1960; Roberts R.C., 1965; The genetics..., 1996), исследовавших наследственную изменчивость массы и размеров тела у животных и человека и пришедших к выводу, что, несмотря на большие различия в оценках изменчивости, она достигает, а иногда и превышает 0,5, и мало различается у позвоночных разных систематических групп. Для инбредных животных, характеризующихся высокой степенью генетической однородности, факт семейной изменчивости можно объяснить как высокой *эпигенетической изменчивостью*, так и *остаточной гетерогенностью* животных внутри линий (спонтанные мутации, ошибки разведения) (Ригер Р., Михаэлис А., 1967; Майр Э., 1974; Дубинин Н.П., 1976; Аршавский И.А., 1980; Линии лабораторных..., 1983; Grüneberg, 1952). Морфологическая и метаболическая вариабельность среди мышей чистых линий отмечена и другими авторами (Лебенгарц Я.З., 1989; In vivo..., 2006). К тому же при подборе животных для медико-биологических исследований обычно производится жесткая выбраковка особей, отличающихся по конституциональным показателям. Поскольку для целей данного эксперимента такой необходимости не было, мы использовали всех животных, полученных в ходе эксперимента.

4. Оценка наследственной компоненты изменчивости метаболизма остеотропных поллютантов

Исходя из генеза альтернативных признаков скелета, использованных в качестве индикаторов морфофизиологических факторов обмена, исследование кинетики остеотропных токсических веществ проведено на инбредных мышах тех же линий.

Обмен ^{90}Sr исследовали у мышей линий BALB/c, CBA, BC и C57BL/6. Прижизненная радиометрия в течение 25 сут не выявила межлинейных различий в кинетике радионуклида. Результаты по содержанию ^{90}Sr во всем организме, в мягких тканях, скелете, а также по внутрискелетному распределению ^{90}Sr показали, что межлинейные различия незначительны или отсутствуют вовсе. Например, содержание ^{90}Sr в скелете составляет на момент эвтаназии $20,78 \pm 0,77$, $22,43 \pm 0,56$, $20,78 \pm 0,70$ и $22,53 \pm 0,63$ % от введенного соответственно. Различия между всеми линиями незначимы.

Исследование кинетики стабильного фтора в условиях его фонового поступления у мышей линий BALB/c, CBA и BC выявило отсутствие межлинейных различий: 156 ± 5 , 154 ± 5 и 164 ± 4 мкг/г соответственно. При хроническом (весь пренатальный и 1,5 мес постнатального онтогенеза) поступлении повышенных количеств фтора его концентрация составила: 2690 ± 72 , 3060 ± 94 и 2719 ± 45 мкг/г соответственно. Уровень накопления у мышей BALB/c и BC одинаков, у мышей CBA несколько выше ($p < 0,05$).

Вместе с тем индивидуальные показатели депонирования фтора и ^{90}Sr (эксперимент по изучению кинетики ^{90}Sr при нормальном и замедленном развитии скелета у животных разных возрастов) различаются внутри отдельных групп в 2–8 раз (коэффициент вариации концентрации ^{90}Sr составляет 13,5-25,9 %, концентрации фтора – 23,5-36,5 %, массовых показателей – 5,8-18,2 %). При

этом характерно, что особенности накопления затрагивают целые семьи. Размах индивидуальных концентраций ^{90}Sr и фтора внутри отдельных семей представлен на рис. 12.

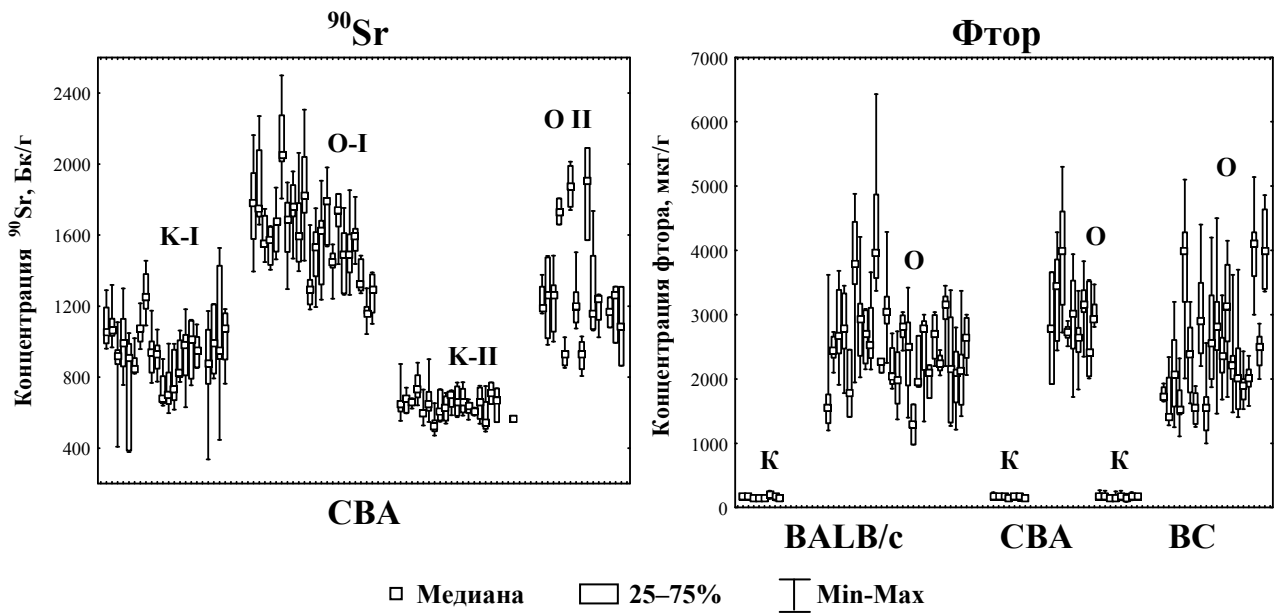


Рис. 12. Концентрация ^{90}Sr (однократное введение, $n = 434$, количество семей = 80) и фтора (хроническое поступление, $n = 582$, количество семей = 79) в костной ткани мышц в отдельных семьях (группы: К – контроль, О – опыт, I-го и II-го возрастов соответственно).

Результаты дисперсионного анализа показаны в табл. 4, 5. Концентрации ^{90}Sr и фтора приведены в сравнении с данными по массе тела и массе бедренной кости. Ковариата «величина помета» влияет на массовые показатели в обоих экспериментах, однако статистически значимого влияния этого фактора на концентрацию остеотропных веществ не выявлено. О явлении полового диморфизма массовых характеристик было сказано выше. На метаболические показатели половая принадлежность влияет в меньшей степени (Куликова В.Г., 1966; Фэррис Г.С. и др., 1971; Особенности накопления..., 2005; Stover B.J. et al., 1959; Momeni M.H. et al., 1976; Parks N.J. et al., 1978; Distribution..., 1980; Nefti A., Marthaler T.M., 1981). Существование возрастной зависимости аккумуляции остеотропных радионуклидов в скелете позвоночных также неоднократно описано в литературе. Влияние фактора «воздействие» связано с различным уровнем поступления фтора или воздействием на протяжении длительного времени овсяной монодиеты. Компонента дисперсии, обусловленная фактором «семья», значима ($p < 0,0001$) в обоих экспериментах для всех исследованных показателей. Внутрисемейная корреляция составляет для массы тела 0,391 – в эксперименте со ^{90}Sr и 0,455 – в эксперименте с фтором, для массы бедренных костей – 0,443 и 0,478, для концентрации веществ – 0,513 и 0,417 соответственно. При этом внутрисемейная корреляция обменных показателей близка к корреляции массовых характеристик.

Сравнительная оценка вклада факторов «линия» и «семья» в *общую наследственную компоненту* изменчивости кинетики фтора представлена на рис. 13. По сравнению с результатами табл. 5, где в анализе использован только фактор «семья», величина наследственной компоненты изменчивости несколько увеличивается и составляет для массы тела – 52,9, для бедренной кости – 57,8, для концентрации фтора – 50,3 %. Фактор «семья» обладает преобладающим действием, так как по сравнению с фактором «линия» его эффект в 2-3 раза выше.

Таблица 4

Коэффициент внутрисемейной корреляции морфофизиологических характеристик и концентрации ^{90}Sr (однократное введение) у разновозрастных мышей линии СВА (n = 434, количество семей = 80)

Источник дисперсии	Эффект			Остаток		F	p≤	R
	Тип	df						
Масса тела								
Величина помета	Фиксир.	1	68,25	71,99	10,80	6,32	0,0142	–
Воздействие*	Фиксир.	1	3955,03	73,58	10,36	381,70	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	445,09	271,40	3,44	129,33	0,0001	–
Возраст	Фиксир.	1	1747,47	72,89	10,55	165,68	0,0001	–
Семья	Случайн.	76	9,78	353,00	2,19	4,46	0,0001	0,391
Масса бедренной кости								
Величина помета	Фиксир.	1	0,0041	72,60	0,00024	16,96	0,0001	–
Воздействие	Фиксир.	1	0,0865	73,95	0,00023	375,52	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	0,0020	243,67	0,00007	28,43	0,0001	–
Возраст	Фиксир.	1	0,0358	73,37	0,00023	152,60	0,0001	–
Семья	Случайн.	76	0,0002	353,00	0,00004	5,28	0,0001	0,443
Концентрация ^{90}Sr								
Величина помета	Фиксир.	1	623389	73,31	197234	3,16	0,0796	–
Воздействие	Фиксир.	1	40476254	74,38	188501	214,73	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	348176	209,47	51320	6,78	0,0099	–
Возраст	Фиксир.	1	16459766	73,91	192176	85,65	0,0001	–
Семья	Случайн.	76	176924	353,00	26543	6,67	0,0001	0,513
Коэффициент озоления								
Величина помета	Фиксир.	1	0,00003	71,55	0,0013	0,02	0,8803	–
Воздействие	Фиксир.	1	0,440114	73,31	0,0012	364,99	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	0,00619	289,68	0,0004	14,56	0,0002	–
Возраст	Фиксир.	1	0,20077	72,55	0,0012	163,65	0,0001	–
Семья	Случайн.	76	0,00114	353,00	0,0003	4,01	0,0001	0,359

* Экспериментальные воздействия (группы): контроль, овсяная монофагия

О достоверности полученных данных свидетельствует близкое совпадение коэффициентов корреляции метаболических и морфологических параметров, а также идентичность результатов кинетических экспериментов и результатов, полученных при анализе массовых характеристик мышей разных линий под воздействием экзогенных воздействий (табл. 3-5).

Таблица 5

Коэффициент внутрисемейной корреляции характеристик массы и концентрации фтора (хроническое поступление) у одновозрастных инбредных мышей линий BALB/c, CBA, и BC (n = 582, количество семей = 79)

Источник дисперсии	Эффект			Остаток		F	p≤	R
	Тип	df	MS	df	MS			
Масса тела								
Величина помета	Фиксир.	1	996,62	64,56	27,79	35,86	0,0001	–
Воздействие*	Фиксир.	1	370,75	69,14	20,21	18,34	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	207,90	273,76	3,87	53,69	0,0001	–
Линия	Фиксир.	2	111,96	73,25	16,52	6,78	0,0020	–
Семья	Случайн.	74	16,01	502,00	2,28	7,03	0,0001	0,455
Масса бедренной кости								
Величина помета	Фиксир.	1	631071,7	65,26	52363,93	12,05	0,0009	–
Воздействие	Фиксир.	1	179172,7	69,51	37982,57	4,72	0,0333	–
Пол	Фиксир.	1	52083,5	258,11	6971,25	7,47	0,0067	–
Линия	Фиксир.	2	275632,6	73,31	30980,45	8,90	0,0003	–
Семья	Случайн.	74	30014,6	502,00	3944,81	7,61	0,0001	0,478
Логарифм концентрации фтора								
Величина помета	Фиксир.	1	1,23	63,29	0,51	2,42	0,1249	–
Воздействие	Фиксир.	1	930,99	68,48	0,37	2513,03	0,0001	–
Пол	Фиксир.	1	0,34	301,69	0,08	4,49	0,0350	–
Линия	Фиксир.	2	2,24	73,15	0,30	7,36	0,0012	–
Семья	Случайн.	74	0,29	502,00	0,05	6,17	0,0001	0,417

* Экспериментальные воздействия (группы): контроль, поступление фтора

Изучение *устойчивости* наследственной обусловленности метаболизма ^{90}Sr проведено на мышях CBA, кинетика радионуклида у которых отображена на рис. 9. При этом экспериментальным воздействиям подвергали не целостные семьи, а приблизительно равные части одних и тех же семей. Оказалось, что экстремальные воздействия, подавляющее рост животных, изменяющие соотношение процессов роста и резорбции костной ткани, дестабилизирующие гормональный фон организма, мало изменяют коэффициент внутрисемейной корреляции как массовых, так и метаболических характеристик скелета. Внутрисемейная корреляция концентрации ^{90}Sr сопоставима с корреляцией морфологических признаков и лежит в пределах 0,468-0,546 ($p \leq 0,0001$).

Полученные результаты расценены нами как свидетельство устойчивости наследственной детерминации изменчивости изученных показателей.

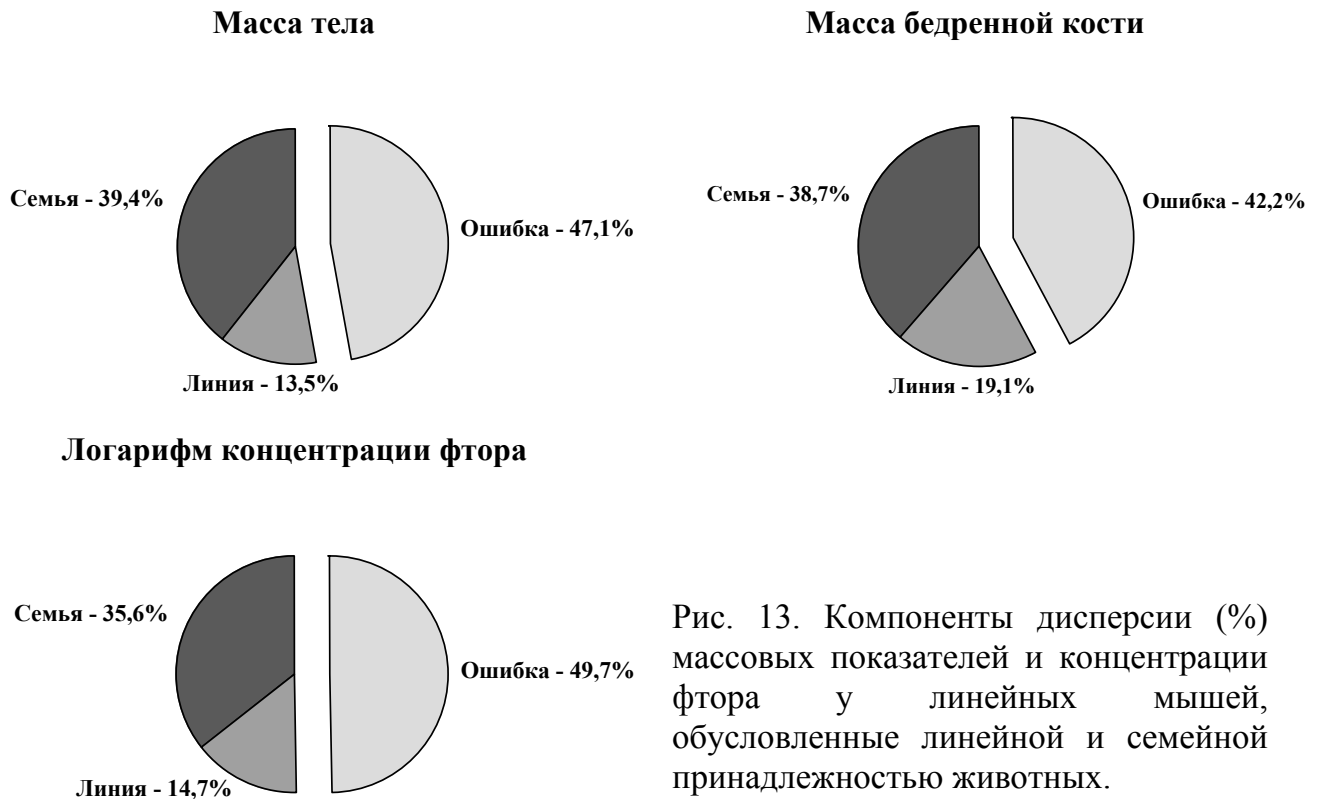


Рис. 13. Компоненты дисперсии (%) массовых показателей и концентрации фтора у линейных мышей, обусловленные линейной и семейной принадлежностью животных.

Специфичность реакции животных из одной и той же семьи на экзогенные воздействия, то есть взаимодействие «генотип – среда», оценена по эффекту взаимодействия факторов «семья» – «воздействие». Компонента дисперсии, обусловленная взаимодействием этих факторов, составляет для массы тела – 14,3 %, массы бедренной кости – 17,6 %, концентрации ^{90}Sr – 13,8 % ($p < 0,001$). При этом семейная специфичность реакции массовых и обменных показателей сопоставима и в 2,5-3,5 раза меньше собственно семейной компоненты изменчивости (рис. 14). Эффект взаимодействия факторов «семья» – «пол» на все изученные показатели не только менее выражен (2,4-3,4 %), но и незначим ($p = 0,2-0,3$). Эти данные позволяют обоснованно оспорить заключение тех авторов, которые на основании межлинейных сравнений депонирования ^{90}Sr отрицают его наследственную обусловленность (Шведов В.Л., 1965; Шведов В.Л., Аклеев А.В., 2001). Результаты проведенного анализа подтверждают значимость наследственного фактора в метаболизме ^{90}Sr .

Таким образом, с помощью семейного анализа потомства инбредных лабораторных мышей оценена наследственная (семейная) компонента изменчивости кинетики остеотропных токсических веществ в сравнении с изменчивостью морфологических признаков (массы тела и массы бедренной кости). Показано, что эффект семейной принадлежности значим ($p \leq 0,0001$) для всех исследованных показателей. Коэффициент внутрисемейной корреляция составляет для метаболических характеристик 0,513 (^{90}Sr) и 0,417 (фтор), что

сопоставимо с внутрисемейной корреляцией морфологических признаков (масса тела – 0,391 и 0,455, масса бедренных костей – 0,443 и 0,478 соответственно). При этом выявлена устойчивость коэффициента внутрисемейной корреляции под влиянием экзогенных факторов.

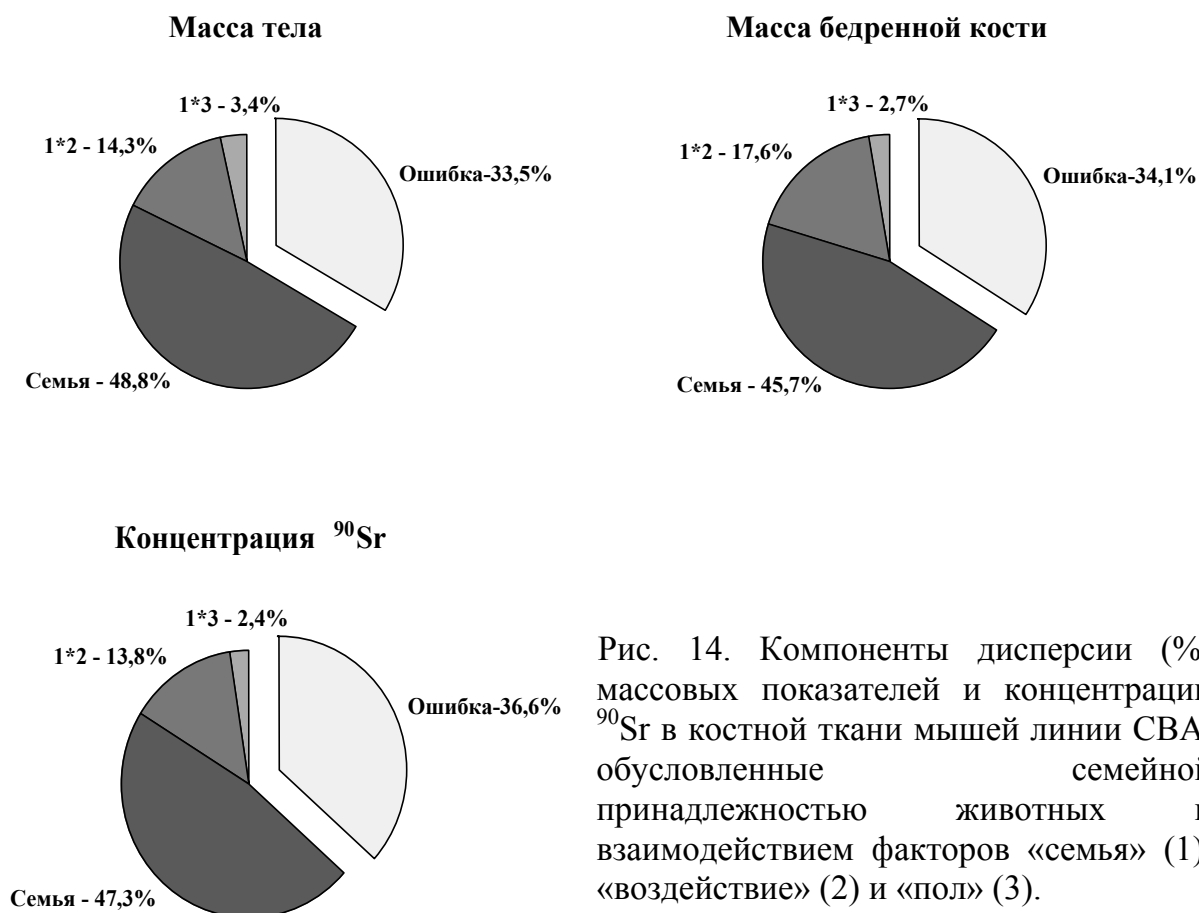


Рис. 14. Компоненты дисперсии (%) массовых показателей и концентрации ^{90}Sr в костной ткани мышей линии СВА, обусловленные семейной принадлежностью животных и взаимодействием факторов «семья» (1), «воздействие» (2) и «пол» (3).

Наличие *семейной обусловленности* метаболизма ^{90}Sr подтверждено и в исследовании, проведенном на диких животных – *обыкновенных слепушонках*, обитающих *семьями* на территории ВУРСа в условиях хронического поступления радионуклида. Индивидуальные показатели накопления ^{90}Sr в костной ткани слепушонок колеблются от 225 до 1652 Бк/г. Концентрация ^{90}Sr в костной ткани животных отдельных семей представлена на рис. 15. На фоне несущественного влияния на скелетное депонирование радионуклида пола и возраста животных выявлено значимое ($p < 0,001$) влияние их семейной принадлежности. При этом семейная обусловленность кинетики ^{90}Sr у слепушонок гораздо выше, чем у лабораторных животных и составляет 0,919. Коэффициент внутрисемейной корреляции массы тела слепушонок близок к значениям, полученным на линейных мышах и равен 0,325 ($p < 0,001$).

Можно было бы полагать, что для аккумуляции ^{90}Sr в данном случае имеет место исключительно экзогенный эффект – неравномерность загрязнения почвы (29,2-118,8 кБк/кг) на участке обитания слепушонок, и, как следствие, широкая вариабельность содержания ^{90}Sr в растительности, которой питаются

животные. Однако высокая семейная (эндогенная) компонента депонирования, выявленная в лабораторных экспериментах, не оставляет сомнения в значимости ее вклада и в природных условиях.

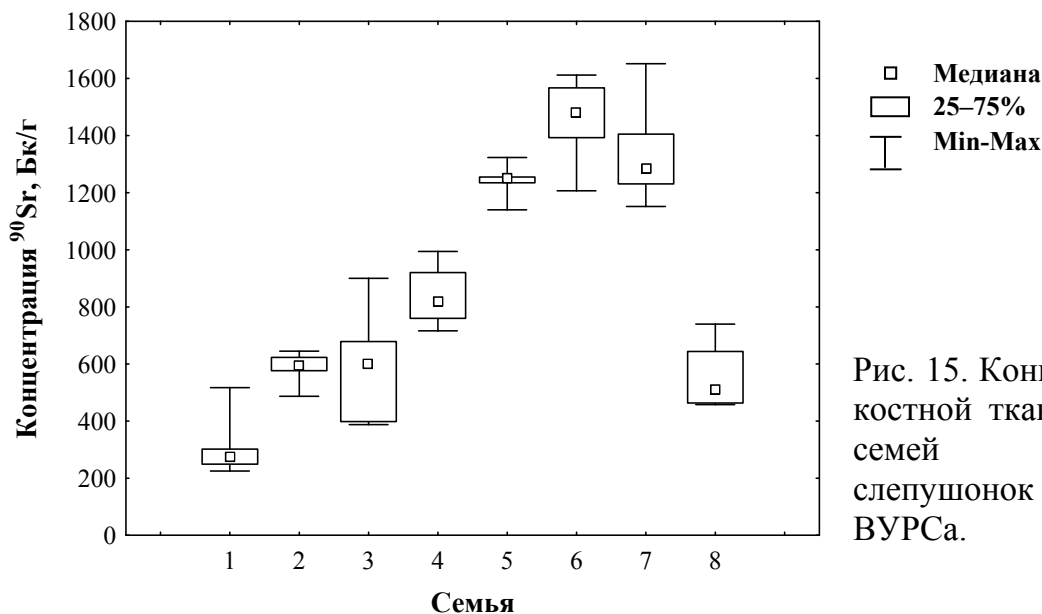


Рис. 15. Концентрация ^{90}Sr в костной ткани каждой из 8 семей обыкновенных слепушенок из эпицентра ВУРСа.

Рассмотренные результаты семейного подхода при исследовании наследственной компоненты изменчивости кинетики остеотропных веществ позволили получить данные, свидетельствующие о наличии семейной обусловленности метаболизма этих веществ в организме позвоночных. Это представляет существенный интерес при экстраполяции на человека, для которого вряд ли возможна более четкая экспериментальная оценка.

5. Депонирование остеотропных веществ в зависимости от морфофизиологии кости

Несмотря на множество работ по исследованию кинетики остеотропных веществ в организме позвоночных, нет таких, которые помогли бы предсказать их судьбу у конкретного индивида. Очевидный путь решения – исследование механизмов их обмена.

Исследование морфофизиологических факторов в модельных экспериментах на лабораторных грызунах выявило применимость положений концепции ЛМФФ к интерпретации особенностей обмена остеотропных веществ у отдельных особей или «коллективного» индивида (линейных мышей). Так, показано, что изменение площади поверхности скелета, отношения поверхности к объему крови, удельной поверхности кости, скорости аппозиционного роста (вследствие усиления роста или интенсификации костной резорбции), модифицирующее накопление ^{91}Y и ^{90}Sr в целостном организме, должно составлять не менее 20-40 %. Наконец, ранее нами выявлено, что фактор «интенсивность обмена во внескелетных органах и тканях» приводит к перераспределению ^{45}Ca между скелетом и мышечной тканью – до 65 % от контроля (Стёпина В.И. и др., 1973).

В работе показано, что бóльшей величине депонирования ^{90}Sr соответствует меньшая степень минеральной насыщенности кости (рис. 7, 10). При этом установлено, что минеральная плотность костной ткани является фактором накопления. Повышенное депонирование остеотропных радионуклидов слабо минерализованными костными структурами известно из литературы (Кость и радиоактивный..., 1962; Книжников В.А., Марей А.Н., 1971; Закономерности..., 1981), однако количественное выражение этой связи показано впервые.

Зависимость аккумуляции ^{90}Sr от степени минерализации кости выявлена также у слепушонок возрастной группы 2-4 мес, обитающих в головной части ВУРСа: корреляция коэффициента озоления и концентрации ^{90}Sr значима ($p = 0,008$) и близка к коэффициенту корреляции после однократного введения ^{90}Sr лабораторным мышам ($r = -0,85$ и $r = -0,77$ соответственно). С замедленной минерализацией скелета у некоторых особей может быть связано нарушение возрастной закономерности (инверсия) депонирования ^{90}Sr , когда в скелете отдельных молодых индивидов аккумуляция ^{90}Sr выше, чем у особей старших возрастных групп (Тарасов О.В., 2000; Стариченко В.И., 2004). В лабораторном эксперименте при хроническом поступлении ^{90}Sr наблюдается прямо противоположная закономерность: у взрослых особей удельная активность ^{90}Sr больше, чем у молодых индивидов.

Оценка семейной компоненты изменчивости коэффициента озоления в эксперименте показала, что коэффициент внутрисемейной корреляции этого показателя сопоставим с внутрисемейной корреляцией массовых характеристик и концентрации ^{90}Sr в скелете (0,359 и 0,391-0,513 соответственно, $p < 0,0001$) (табл. 4). Подтверждена также устойчивость наследственной компоненты изменчивости коэффициента озоления: величина внутрисемейной корреляции в условиях воздействия разнонаправленных экзогенных воздействий на животных из одной и той же семьи равна 0,397 ($p < 0,0001$). Известно, что минеральная плотность костной ткани существенным образом определяется генетическими факторами, о чем свидетельствует все большее число близнецовых и семейных исследований, предпринятых в связи с изучением остеопороза у человека (Беневоленская Л.И., Финогенова С.А., 1999; Зацепин С.Т., 2001; Prediction..., 1994; The genetics..., 1996). Результаты данного исследования подтверждают это на большом экспериментальном материале.

Таким образом, анализ закономерностей поведения остеотропных веществ в организме позвоночных (депонирование, транслокация и выведение), опирающийся на концепцию лимитирующих морфофизиологических факторов обмена, показал, что, данная теория требует дополнения. В ходе исследований был выявлен неучитываемый концепцией эндогенный фактор накопления – степень минерализации костной ткани (минеральная плотность).

Результаты исследований по оценке влияния морфофизиологических параметров организма на кинетику остеотропных веществ в скелете позвоночных и наследственной обусловленности индивидуальных особенностей их обмена являются первыми в научной литературе свидетельствами корреляционных отношений индивидуальных метаболических

характеристик скелета и эндогенных параметров организма, а также наличия и роли наследственной (семейной) детерминации кинетики остеотропных токсических веществ.

Несмотря на то, что исследования проведены на модельных объектах – грызунах, выводы, полученные в работе, применимы ко всем позвоночным вследствие общих механизмов обмена остеотропных веществ в их скелете. Имеющиеся же различия, например, между скелетом грызунов и человека, представляют клинический интерес, но могут быть учтены, и к тому же по отношению к принципиальной общности невелики.

Выявление связи между метаболизмом остеотропных веществ и физиологическими процессами и структурами скелета открывает перспективы для разработки математической модели обмена остеотропных веществ в скелете. Модель должна учитывать параметры морфофизиологических характеристик скелета конкретного индивида, при этом каждый индивидуальный параметр модели должен быть изучен на предмет предполагаемой динамики в течение жизни. Это отдельная сложная научная задача, которая в рамках данной работы может быть только намечена.

ВЫВОДЫ

1. Уровень депонирования ^{91}Y и ^{90}Sr в скелете экспериментальных животных определяется индивидуальными морфофизиологическими особенностями их скелета. В частности, концентрация радионуклидов в отдельных костях связана обратной зависимостью со степенью их минерализации (коэффициент корреляции Пирсона равен $-0,74 - -0,77$, $p < 0,01$) и опосредованно – через массу кости – с удельной поверхностью (коэффициент корреляции Пирсона составляет $-0,75 - -0,90$, $p < 0,05$). Изменение кинетики ^{90}Sr также имеет место при модификации костной резорбции. Анализ аккумуляции в скелете стабильного фтора и тетрациклина подтверждает выявленные закономерности.
2. Длительная овсяная монофагия изменяет морфофизиологические характеристики скелета мышей линии СВА таким образом, что происходит нарушение возрастной закономерности аккумуляции ^{90}Sr после его однократного введения. Костная ткань экспериментальных животных старшей возрастной группы депонирует ^{90}Sr значительно выше ($p < 0,01$), чем контрольных молодых мышей (возраст на момент введения ^{90}Sr 12 и 8 нед; концентрация ^{90}Sr – 1266 ± 45 Бк/г и 935 ± 17 Бк/г соответственно).
3. Депонирование остеотропных веществ в специализированной кальцифицированной структуре организма позвоночных – зубах (в частности, в резцах грызунов) – зависит от особенностей трофики, интенсивности новообразования дентина, площади зубных поверхностей.
4. Изучение изменчивости морфологических структур кости по комплексу индикаторных неметрических пороговых признаков скелета у мышей 3^x

инбредных линий свидетельствует о ведущей роли генотипа в качественном становлении скелета, морфометрические показатели менее устойчивы:

- различия по *неметрическим* признакам у животных одной линии, у части которых ранний онтогенез проходил на фоне действия экзогенных факторов, на порядок величин меньше, чем между отдельными линиями;
- различия по *метрическим* характеристикам между экспериментальными группами сопоставимы с межлинейными;
- данных о каких-либо различиях линейных мышей в качественных реакциях на однотипные воздействия не получено.

5. Наследственная компонента изменчивости (коэффициент внутрилинейной и внутрисемейной корреляции) кинетики остеотропных веществ (^{90}Sr и стабильного фтора) и морфометрических характеристик тела и скелета у мышей 3^x инбредных линий, оцененная путем межлинейного сравнения и семейного анализа, составляет 0,4-0,6 ($p < 0,01$). При этом относительная семейная компонента в 2-3 раза превышает эффект линейной принадлежности животных (коэффициент корреляции 0,4-0,6 и 0,1-0,3, соответственно, $p < 0,01$).
6. Экзогенные воздействия (несбалансированная диета, ее отмена, модификация резорбции костной ткани) на потомство мышей СВА из одних и тех же семей не изменяют величину семейной компоненты изменчивости кинетики ^{90}Sr , что в определенной мере свидетельствует об ее устойчивости. Величина внутрисемейной корреляции для концентрации ^{90}Sr , массы тела и массы отдельных костей сопоставима и составляет 0,4-0,5 ($p < 0,01$).
7. Внутрисемейная корреляция массы тела у обыкновенных слепушонок (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770), обитающих на территории, загрязненной ^{90}Sr (головная часть Восточно-Уральского радиоактивного следа – ВУРС), сопоставима с внутрисемейной корреляцией массовых показателей у линейных мышей. Семейная обусловленность кинетики ^{90}Sr у слепушонок значительно больше, чем у лабораторных животных (0,9 и 0,4-0,5 соответственно). Столь высокая «семейная» компонента депонирования ^{90}Sr отчасти может быть связана с различной плотностью загрязнения почвы на участке отлова слепушонок (29,2-118,8 кБк/кг), и как следствие, с широкой вариабельностью содержания ^{90}Sr в пищевом рационе.
8. Обнаружена связь между концентрацией ^{90}Sr в скелете обыкновенных слепушонок, обитающих в головной части ВУРСа, и степенью минерализации их костной ткани (коэффициент корреляции Пирсона равен - 0,85, $p < 0,01$). С замедленной минерализацией костной ткани в организме некоторых особей может быть связано нарушение возрастной закономерности (инверсия) депонирования ^{90}Sr , заключающееся в том, что в скелете отдельных молодых индивидов уровень накопления ^{90}Sr больше, чем у особей старших возрастных групп.
9. Минимальный сдвиг параметров морфофизиологических факторов (площади поверхности скелета, аппозиционного роста и резорбции костной ткани,

минеральной плотности кости), вызывающий значимые изменения (20-90%) в кинетике остеотропных радионуклидов на уровне целостного организма лабораторных животных, составляет 20-40 %.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии:

1. **Стариченко В.И.** Индивидуальная изменчивость метаболизма остеотропных токсических веществ /В.И. Стариченко, Н.М. Любашевский, Б.В. Попов. – Екатеринбург: Наука, 1993. – 168 с.

2. Радиоэкология полуострова Ямал /Н.М. Любашевский, Е.В. Аржанова, М.И. Балонов, Л.Н. Басалаева, Г.Я. Брук, Е.Б. Григоркина, Н.П. Иванова, М.Г. Нифонтова, О.Ф. Садыков, **В.И. Стариченко** [и др.] // Природа Ямала. – Екатеринбург: Наука, 1995. – Гл. 17. – С. 338-348.

Статьи в журналах, включенных в «Перечень...» ВАК Минобрнауки РФ:

3. Экспериментальное изучение устойчивости проявления неметрических пороговых признаков скелета у линейных мышей /А.Г. Васильев, И.А. Васильева, Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко** // Генетика. – 1986. – Т. 22, № 7. – С. 1191-1198.

4. Сравнение устойчивости морфометрических и неметрических характеристик скелета линейных мышей к средовым воздействиям в пренатальном развитии /И.А. Васильева, А.Г. Васильев, Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко** // Генетика. – 1988. – Т. 24, № 7. – С. 1209-1214.

5. Радиоактивное загрязнение полуострова Ямал и оценка радиационной опасности для населения /Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко**, М.И. Балонов, Г.Я. Брук [и др.] // Экология. – 1993. – № 4. – С. 39-45.

6. Наследуемая хромосомная нестабильность у обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*) из района Кыштымской ядерной аварии – факт или гипотеза? /Э.А. Гилева, Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко**, М.В. Чибиряк, Г.Н. Романов // Генетика. – 1996. – Т.32, № 1. – С.114-119.

7. **Стариченко В.И.** Индивидуальные особенности аккумуляции ^{90}Sr в организме двух видов серых полевок, обитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа /В.И. Стариченко, Н.М. Любашевский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т. 38, вып. 3. – С.375-383.

8. Гилева Э.А. Хромосомная нестабильность у потомков полевок из зоны радиационного неблагополучия /Э.А. Гилева, Д.Ю. Нохрин, **В.И. Стариченко** // Генетика. – 2000. – Т. 36, № 5. – С. 714-717.

9. **Стариченко В.И.** Индивидуальная изменчивость депонирования ^{90}Sr и ее вариабельность в зависимости от генотипической однородности выборки /В.И. Стариченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 4. – С. 451-455.

10. **Стариченко В.И.** Накопление ^{90}Sr в костной ткани обыкновенной слепушонки, обитающей в головной части Восточно-Уральского радиоактивного следа /В.И. Стариченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 3. – С. 346-350.

11. **Стариченко В.И.** Генотипическая детерминанта кинетики фтора у линейных мышей /В.И. Стариченко, И.А. Кшнясев // Токсикол. вестн. – 2004. – № 6. – С. 21-26.

12. **Стариченко В.И.** Кинетика ^{90}Sr : генотипическая детерминация /В.И. Стариченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 3. – С. 328-332.

Другие публикации:

13. Биологические основы межвидовых экстраполяций параметров скелетного метаболизма /Н.М. Любашевский, Б.В. Попов, А.А. Мокронос, З.А. Любашевская, **В.И. Стариченко** // Пограничные проблемы экологии: сб науч. тр. – Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. – С. 84-102.

14. Лимитирующие морфофизиологические факторы в межвидовой и межвозрастной экстраполяции и в индивидуальном прогнозировании обмена остеотропных радионуклидов /Н.М. Любашевский, Б.В. Попов, **В.И. Стариченко**, А.А. Мокронос // Радиобиологический эксперимент и человек: сб. науч. тр. – М.: МЗ СССР, 1986. – С. 10-19.

15. **Стариченко В.И.** Экспериментальная оценка параметров морфофизиологических факторов обмена техногенных элементов в скелете позвоночных /В.И. Стариченко // Техногенные элементы и животный организм (полевые наблюдения и эксперимент): сб. науч. тр. – Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. – С. 89-108.

16. Морфофизиологические факторы при очаговом новообразовании кости и кинетика обмена остеотропных элементов в организме позвоночных /**В.И. Стариченко**, Б.В. Попов, Н.М. Любашевский, А.А. Мокронос // Техногенные элементы и животный организм (полевые наблюдения и эксперимент): сб. науч. тр. – Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. – С. 109-121.

17. Любашевский Н.М. Медико-биологические аспекты индивидуальной изменчивости метаболизма и патологического действия остеотропных токсических веществ /Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко** // Ускорение социально-экономического развития Урала: Блок 4: Социально-экономическое развитие Урала (Здравоохранение): тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф., Свердловск, 16-19 нояб. 1989 г. – Свердловск, 1989. Ч. 1. – С. 6-8.

18. Экспериментальное исследование устойчивости неметрических и морфометрических характеристик скелета линейных мышей: влияние несбалансированной материнской диеты и химического загрязнения /И.А. Васильева, А.Г. Васильев, **В.И. Стариченко**, Н.М. Любашевский, Ю.С. Черепанова // Фенетика природных популяций: материалы IV Всесоюз. совещ. (Борок, нояб. 1990). – М., 1990. – С. 41-43.

19. Перспективы животноводства в районе ТАДАЗа /Н.М. Любашевский, А.М. Емельянов, М.Ф. Бахтиярова, М.И. Джураев, В.В. Котомцев, А.А. Мокронос, Л.В. Портная, М.В. Чибиряк, **В.И. Стариченко** // Рекомендации науч.-практ. конф. по рассмотрению состояния итогов выполнения «Целевой научно-технической программы работ по снижению Таджикским алюминиевым заводом выбросов загрязняющих веществ в окружающую среду до предельно допустимых уровней», Турсунзаде, 2-3 апр. 1991 г. – Турсунзаде, 1991. – С. 84-90.
20. **Стариченко В.И.** К оценке генеза индивидуальной изменчивости скелета мышей /В.И. Стариченко, И.А. Васильева, А.Г. Васильев // Очерки по экологической диагностике: сб. науч. тр. – Свердловск: УрО АН СССР, 1991. – С. 31-39.
21. **Стариченко В.И.** Индивидуальная изменчивость радиочувствительности и скелетного метаболизма радионуклидов /В.И. Стариченко, Е.Б. Григоркина // Очерки по экологической диагностике: сб. науч. тр. – Свердловск: УрО АН СССР, 1991. – С. 21-30.
22. **Стариченко В.И.** Прогноз индивидуальной дозовой нагрузки и ее эффектов /В.И. Стариченко // Экологические проблемы загрязненных радионуклидами территорий Уральского региона: тез. докл. Урал. семинара, 14-16 апр. – Екатеринбург, 1992. – С. 29-31.
23. Васильев А.Г. Экспериментальное изучение проблемы соотношения генотипического и фенотипического разнообразия популяций на примере линейных мышей /А.Г. Васильев, И.А. Васильева, **В.И. Стариченко** // Фенотипическое разнообразие в популяциях млекопитающих. – Киев, 1992. – С. 3-16. – (Препринт / АН Украины, Ин-т зоологии; 92.2).
24. Problem of dose estimation for population and animals of Ural nuclear accidents region /N.M. Lyubashevsky, A.A. Romanyukha, A.G. Golubev, **V.I. Starichenko** // Radiobiological consequences of nuclear accidents: 2 Intern. Conf., 25-26 Oct., 1994; Russian-Norwegian Satellite Symp. on Nuclear Accidents, Radioecology and Health, 27-28 Oct., 1994: Abstr. – Moscow, 1994. – Pt. 1. – P. 144.
25. Lyubashevsky N. The theory of individual variability of the strontium-90 metabolism /N. Lyubashevsky, A. Golubev, **V. Starichenko** // Хроническое радиоактивное воздействие: риск отдаленных эффектов, янв. 9-13, 1995, Челябинск: тез. докл. 1 Междунар. симп. – Челябинск, 1995. – С. 139-140.
26. **Стариченко В.И.** Индивидуальная изменчивость накопления остеотропных радионуклидов двумя видами полевок на территории ВУРСа /В.И. Стариченко // Радиационная безопасность и защита населения: Междунар. науч.-практ. конф., 5-6 апр. 1995 г. – Екатеринбург, 1995. – С. 29-31.
27. От адаптаций млекопитающих к патологии человека в техногенной среде /Н.М. Любашевский, М.В. Чибиряк, Е.Б. Григоркина, **В.И. Стариченко**, Л.Н. Расина, С.В. Владимирская // Урал атомный, Урал промышленный: IV

Междунар. симп., 30 сент.-3 окт. 1996 г.: тез. докл. – Екатеринбург, 1996. – С. 164-168.

28. The theory of individual variability of osteotropic radionuclides metabolism /N. Lyubashevsky, **V. Starichenko**, A. Golubev, E. Shishkina // IRPA-9: 1996 Intern. Congr. on Radiation Protection, Apr. 14-19, 1996, Vienna, Austria: Proc. – Vienna, 1996. – Vol. 3. – P. 3-128–3-130.

29. Экстраполяционная оценка риска для будущих поколений аварийных радиационных и техногенных загрязнений и их реабилитация /Н.М. Любашевский, Е.Б. Григоркина, **В.И. Стариченко**, Л.Н. Расина, М.В. Чибиряк // Совершенствование защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в условиях Уральского региона: Особенности, проблемы, пути решения: сб. материалов регион. науч.-практ. конф., 28-29 апр. 1998 г. – Екатеринбург, 1998. – С. 79-81.

30. **Стариченко В.И.** Индивидуальные особенности скелетного метаболизма радионуклидов (теоретические и прикладные аспекты) /В.И. Стариченко, Н.М. Любашевский // Проблемы радиационной генетики на рубеже веков: Междунар. конф., Москва, 20-24 нояб. 2000 г.: тез. докл. – М.: Изд-во ун-та дружбы народов, 2000. – С. 196-197.

31. Жизнеспособность популяций мелких млекопитающих в радиационной и экотоксичной среде /Н.М. Любашевский, М.В. Чибиряк, О.В. Тарасов, И.А. Пашнина, Е.Б. Григоркина, **В.И. Стариченко**, Л.Н. Расина // Проблемы отдаленных эколого-генетических последствий радиационных инцидентов: Токский ядерный взрыв: материалы межрегион. науч. конф., 30 окт.-2 нояб. 2000 г., Екатеринбург. – Екатеринбург, 2000. – С. 54-66.

32. **Стариченко В.И.** Вариабельность депонирования ^{90}Sr в костной ткани мелких млекопитающих в зависимости от генотипической однородности выборки и особенностей их экологии /В.И. Стариченко // Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды: Междунар. конф. БИОРАД-2001, Сыктывкар, 20-24 марта 2001 г. – Сыктывкар, 2001. – С. 98-99.

33. **Стариченко В.И.** Оценка вклада эндогенных факторов в депонирование остеотропных веществ в скелете мелких млекопитающих /В.И. Стариченко // Урал атомный. Урал промышленный: IX Междунар. экол. симп.: тез. докл. – Екатеринбург, 2001. – С. 154-156.

34. **Стариченко В.И.** Уровень депонирования ^{90}Sr в костной ткани обыкновенной слепушонки на ВУРСе /В.И. Стариченко // Региональная науч.-практ. конф. «ВУРС-45»: тр. и материалы, Озерск, Челяб. обл., 26-27 сент. 2002 г. – Озерск, 2002. – С. 288-291.

35. **Стариченко В.И.** Уровень накопления ^{90}Sr как подтверждение изолированности популяций мелких млекопитающих, обитающих на ВУРСе /В.И. Стариченко // Адаптация биологических систем к естественным и

экстремальным факторам среды: материалы II регион. науч. конф., 2-5 дек. 2002 г. – Челябинск, 2002. – С. 41-48.

36. Новые материалы по популяционно-генетической радиоадаптации мелких млекопитающих на ВУРСе /Н.М. Любашевский, **В.И. Стариченко**, Э.А. Гилева, Н.Г. Евдокимов, Н.А. Орехова Н.А. и др. // Экологические проблемы горных территорий: Междунар. год гор на Сред. Урале: материалы Междунар. науч. конф., 18-20 июня 2002 г. – Екатеринбург: Академкнига, 2002. – С. 244-249.

37. **Стариченко В.И.** Оценка влияния эндогенных факторов на накопление ^{90}Sr в костной ткани обыкновенной слепушонки на ВУРСе /В.И. Стариченко, И.А. Кшнясев // Радиационная безопасность территорий. Радиоэкология города: Междунар. конф., Москва, 24-26 нояб. 2003 г. – М.: РУДН, 2003. – С. 64-67.

38. **Стариченко В.И.** Возрастная инверсия депонирования ^{90}Sr в костной ткани позвоночных на ВУРСе: попытка объяснения /В.И. Стариченко // Методы популяционной биологии: сб. материалов VII Всерос. популяц. семинара, 16-21 февр. 2004 г., Респ. Коми, г. Сыктывкар. – Сыктывкар, 2004. – Ч. 1. – С. 202-203.

39. **Стариченко В.И.** Генотипическая составляющая скелетного депонирования фтора /В.И. Стариченко // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: материалы Рос. науч. конф., 20-21 мая 2004 г. – СПб.: Фолиант, 2004. – С. 463-464.

40. **Стариченко В.И.** Стронций-90 в костной ткани мелких млекопитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) /В.И. Стариченко // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: материалы II Междунар. конф., Томск, 18-22 окт. 2004 г. – Томск: Тандем-Арт, 2004. – С. 576-579.

41. **Стариченко В.И.** Оценка генотипической обусловленности метаболизма ^{90}Sr /В.И. Стариченко // Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты: материалы III Междунар. симп., 24-26 окт. 2005 г., Челябинск. – Челябинск, 2005. – С. 16-18.

42. **Стариченко В.И.** Оценка генотипической компоненты изменчивости метаболизма остеотропных токсических веществ /В.И. Стариченко // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы I Междунар. науч.-практ. конф., 9-11 окт. 2006 г. – Челябинск: Изд-во Челяб. гос. пед. ун-та, 2006. – С. 45-50.

БЛАГОДАРНОСТИ

Хочу выразить сердечную признательность Н.М. Любашевскому, под влиянием которого сформировались мои научные интересы и чьи советы и моральная поддержка сыграли существенную роль в написании данной работы.

В разное время мне приходилось работать в плодотворном сотрудничестве с И.А. Васильевой, А.Г. Васильевым, Б.В. Поповым, Э.А.

Гилевой, А.А. Мокроносковым, Е.Б. Григоркиной, З.А. Любашевской, А.В. Баженовым, М.Г. Нифонтовой, И.А. Пашниной, Е.А. Шишкиной, О.Ф. Садыковым, Н.С. Швыдко, М.И. Балоновым, Г.Я. Бруком, С.Н. Киппер, Н.П. Ивановой.

Неоценимую помощь в статистической обработке материала оказал И.А. Кшнясев; в отлове полевых животных на территории ВУРСа – М.В. Чибиряк и О.В. Тарасов; в отлове обыкновенных слепушонок, определении возрастной и половой структуры их семей – Н.Г. Евдокимов и Н.В. Синева; в радиометрии почвенных проб – В.П. Гусева; в постановке и проведении экспериментальных исследований – сотрудники вивария И.В. Полякова и В.Б. Дубровин, а также студенты УРГУ.

Конструктивная критика и советы были получены мной от Н.В. Глотова, В.Н. Позолотиной, И.В. Молчановой, Г.В. Талалаевой, Р.М. Алексахина, Д.З. Шибковой.

Всем им я глубоко благодарна.

Выражаю искреннюю признательность за всестороннюю поддержку работы руководителю отдела континентальной радиоэкологии А.В. Трапезникову и администрации Института экологии растений и животных УрО РАН, в первую очередь академику В.Н. Большакову.

Сокращения и условные обозначения:

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВУРС – Восточно-Уральский радиоактивный след

ЛМФФ – лимитирующие морфофизиологические факторы

МР – модификатор резорбции (модификация резорбции)

МТУ – метилтиоурацил

МФФ – морфофизиологические факторы

ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон, паратиреоидин)

УФ - ультрафиолетовый

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

F – критерий F

df – число степеней свободы

M – среднее арифметическое

m – ошибка среднего

MS – средний квадрат

n – объем выборки (численность группы)

r – коэффициент корреляции Пирсона

R – коэффициент внутриклассовой корреляции

Σ – суммирование