

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
РЕНТГЕНО-РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ЛОБАШЕВСКИЙ
Наум Моисеевич

УДК 577.39.612:591.1

МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА РАДИОНУКЛИДОВ
В СКЕЛЕТЕ ПОЗВОНОЧНЫХ

03.00.01 - радиобиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Ленинград - 1985

Работа выполнена в лаборатории радиобиологии животных
Института экологии растений и животных Уральского научного
центра АН СССР.

Официальные оппоненты:

член-корреспондент АМН СССР, доктор биологических наук,

профессор Стрелин Г.С.;

доктор медицинских наук Книжников В.А.;

доктор биологических наук Швыдко Н.С.

Ведущая организация - Институт биофизики АН СССР.

Задита состоится " ____ " 198 г.

в _____ часов на заседании специализированного совета
Д 074.23.01 по присуждению ученой степени доктора наук при
Центральном научно-исследовательском рентгено-радиологическом
институте МЗ СССР (188646, Ленинград, Песочный-2, ул. Ленин -
градская, 70/4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Централь-
ного научно-исследовательского рентгено-радиологического ин-
ститута.

Автореферат разослан " ____ " 198 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук

Л.И.Корытова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

В работе рассматривается ряд теоретических и практических проблем радиобиологии, морфо-физиологии и эволюции костной ткани, непосредственно связанных с вопросами метаболизма радиоизотопов минеральных веществ. Решение их представлено как результат анализа механизмов процессов, приводящих к накоплению и выведению радионуклидов. Имеющиеся данные по физиологии кости не могут быть непосредственно использованы для интерпретации особенностей поведения различных остеотропных веществ в зависимости от вида, возраста, функционального состояния организма и т.д. На основании собственных и литературных данных выдвинута и разработана концепция метаболизма радионуклидов и остеотропных веществ в скелете позвоночных, в которой процессы их обмена определяются параметрами ряда физиологических процессов и структур, доступными для количественного изучения.

Актуальность проблемы. Внимание к обмену радионуклидов в скелете позвоночных диктуется двумя направлениями радиобиологических исследований: изучением роли кости как кумулятора радионуклидов с целью защиты человека и животных в связи с расширением контактов биосфера с техногенными ядерными материалами и с неустранимой ещё угрозой атомной войны; изучением обмена веществ костной ткани в норме и при патологии с помощью метода радиоизотопных индикаторов.

Радиоизотопы минеральных веществ в организме позвоночных в той или иной мере поступают в скелет. Ряд из них, например, радиоизотопы щелочноземельных металлов, многие актиниды, лантаниды, депонируются преимущественно в кости. Накоплен богатый фактический материал по метаболизму остеотропных радионуклидов и феноменология

их обмена освещена довольно полно. Однако неясны биологический смысл их активного обмена в скелете, отношения с обменом веществ и энергией целостного организма, сущность остеотропности, генез изменчивости обмена радионуклидов и др. Установление решения прикладных проблем (дозиметрия, интерпретация радионуклидных тестов, экстраполяция данных обмена на другие виды и т.д.) также не соответствует современным требованиям, поскольку эмпирические подходы в известной степени исчерпали себя. Дальнейший прогресс тормозит отсутствие теории.

Теория должна объяснить все факты обмена радионуклидов в скелете и быть адекватной для всех видов позвоночных. Не вызывает сомнения, что она должна опираться на изучение механизмов обмена. Но высказывания ряда специалистов (Rowland, Jowsey, Marshall, 1959; Vaughan, 1970, 1975) можно расценить как сомнение в возможности построения общей теории. И в публикациях Международной комиссии по радиологической защите, например, 19, 20, 30, отражено представление о том, что поведение в организме остеотропных радиоизотопов из разных групп периодической системы (щелочноzemельные металлы, актиниды) принципиально различно и должно рассматриваться отдельно. В то же время анализ проблем, связанных со скелетным метаболизмом радионуклидов, показывает, что в настоящее время имеются благоприятные условия для обобщющего синтеза и создания такой теории.

Цели и задачи. Цель работы – выяснение совокупности механизмов накопления и выведения радионуклидов в кальцифицированных тканях и разработка на этой основе общей физиологической концепции их метаболизма в скелете позвоночных и человека.

Для достижения ее следует решить несколько основных задач.

I. Обосновать принципиальную возможность построения теории, исхо-

дя из закономерностей эволюции кальциевого обмена и морфо-физиологии скелета.

2. Найти и разработать новые подходы к изучению общих механизмов и особенностей поведения различных радионуклидов в кости, в частности, проследить путь радиометок в твердых тканях.
3. Выявить систему физиологических процессов, физико-химических реакций и морфологических структур, необходимых и достаточных для описания особенностей обмена радионуклидов в скелете.
4. Количественно (на первом этапе – приближенно) оценить параметры этих процессов и структур.
5. Построить математическую модель, использующую основные положения развивающейся концепции.
6. Раскрыть физиологические механизмы связей кальциевого гомеостаза организма и метаболизма остеотропных веществ.
7. Определить место метаболизма радионуклидов в скелете в системе тканевого обмена позвоночных и человека.
8. В рамках разрабатываемой концепции произвести интерпретацию основных теоретических проблем и анализ некоторых прикладных вопросов, связанных с обменом радионуклидов в скелете.
9. Исследовать применимость защищаемой концепции к анализу физиологических процессов в твердых тканях в норме и при патологии.

Научная новизна. Впервые определены принципиальные трудности в разработке общей теории обмена радионуклидов в скелете позвоночных и найдены пути их преодоления. Обоснованы эволюционные основы такой теории, опирающиеся на закономерности развития кальциевого метаболизма, структур скелетных тканей, процессов роста и резорбции, а также их регуляции в организме. В результате установлено, что поведение различных остеотропных и неостеотропных радиоизотопов биогенных и абиогенных веществ в кости в

принципе следует рассматривать с единых позиций.

В предлагаемой концепции механизмы обмена раскрыты через морфо-физиологические (тканевые) факторы, т.е. физиологические процессы, морфологические структуры, биохимические и физико-химические реакции, которые в совокупности определяют все особенности миграции радионуклидов в скелете. Показано, что 10 базовых (лимитирующих) факторов составляют систему, определяющую все особенности обмена радионуклидов в скелете; различные влияния на судьбу радионуклида в организме вполне объясняются количественными отличиями параметров одного или нескольких лимитирующих факторов.

Данная концепция послужила основой для математической модели метаболизма радионуклидов в скелете, впервые использующей реальные параметры морфо-физиологических факторов.

С помощью данной концепции хорошо объясняется ведущая роль кальциевого гомеостаза в судьбе радионуклидов в скелете и связь последней с водным, белковым, энергетическим, другими видами обмена организма и средней видовой продолжительностью жизни.

Установлено, что интенсивность метаболизма кальция с увеличением уровня энергетического обмена возрастает еще более значительно.

Наряду с известным выведением из кости щелочноземельных радионуклидов паратиреоидным гормоном обнаружено, что он выводит и другие депонированные в ней радионуклиды (^{91}Y) и стабильные элементы (цинк, свинец). Установлен механизм этой связи обмена радионуклидов с обменом кальция, объяснен также более высокий эффект натриевой формы комплексонов (ЭДТА) по сравнению с кальциевой.

Впервые для оценки факторов обмена прослежен путь меченых атомов в скелетных тканях. Особенности поведения различных радионуклидов на выделенных нами этапах обмена скелетных тканей комплексно изучены на целостных организмах и в опытах *in vitro* на костных и

хрящевых фрагментах с сохранёнными естественными поверхностями и на переживающих перфузируемых конечностях. При этом была оценена адекватность данных по обмену радионуклидов в кости *in vitro* условиям целостного организма.

В эксперименте показано наличие в костной ткани и зубах экстрагируемого водой депонирующего агента, в присутствии которого увеличивается перенос радиоизотопов Ca, Sr, Y из крови или кровоносящих белковых растворов в экстраваскулярную среду тканей.

Практическая значимость. Использование предлагаемой концепции перспективно в трех направлениях: для совершенствования методов прогноза и ретроспекции кинетики радионуклидов и токсических остеотропных продуктов в скелете позвоночных и человека; для интерпретации радионуклидных данных при исследовании скелета в эксперименте и клинике; для использования выводов работы в изучении кальциевого гомеостаза, минерального обмена и физиологии кости.

Концепция физиологических механизмов метаболизма радионуклидов в скелете позвоночных изложена в курсе "Радиобиология" студентам биофака Уральского госуниверситета. Предложен способ определения интенсивности костеобразования, защищенный авторским свидетельством (в соавторстве), внедренный на кафедрах патологической физиологии и кожных болезней Свердловского медицинского института, в Свердловском институте травматологии и ортопедии и в ИЭРИ АН СССР. Разработана модификация атомно-абсорбционного определения Fe, Mn, Zn, Ca в биологических пробах (на базе аналитической лаборатории Института электрохимии УНЦ АН СССР), внедрена в ИЭРИ УНЦ АН СССР (информационный листок Свердловского НТИ №I-76, в соавторстве). Предлагаемый "способ оценки функционального состояния костной ткани как показатель степени интоксикации организма фтором" (в соавторстве) внедрен в Свердловском НИИ гигиены труда и профза-

болеваний МЗ РСФСР и в ИЭРЖ УНЦ АН СССР.

Кроме того, результаты работы могут быть полезны для экстраполяции данных по обмену остеотропных продуктов, полученных на одних видах, к другим, в том числе к человеку; в диагностике заболеваний скелета и в требованиях к синтезируемым радиофармацевтическим остеотропным препаратам; для определения количественного содержания остеотропных веществ в организме и прогнозирования их кинетики; для оценки функционального состояния клеточного аппарата костной ткани; для учета индивидуальных особенностей метаболизма кости и кальциевого гомеостаза.

Основные положения, выносимые на защиту. 1. Активное участие скелета позвоночных в радионуклидном обмене обусловлено сопряженной эволюцией кальциевого обмена к опорным структурам, приведшей к появлению кости как уникальной ткани, основную массу которой составляет прилежащая к кровотоку минерализованная матрица с ее сорбирующими поверхностями и трофическими путями, постоянно преобразующимися в результате роста и перестройки.

2. Совокупность биохимических, физико-химических реакций, физиологических процессов и морфологических структур, участвующих в обмене остеотропных веществ и называемых морфо-физиологическими факторами, включает все механизмы обмена радионуклидов. 10 из факторов являются лимитирующими и составляют систему, определяющую метаболизм радионуклидов в скелете.

3. Каждый из лимитирующих факторов экспериментально изучен и количественно или приближенно охарактеризован.

4. Эндокринные механизмы регуляции гомеостаза кальция опосредованно, через влияния на морфо-физиологические факторы, играют значительную роль в судьбе остеотропных веществ в организме.

5. Концепция морфо-физиологических факторов обмена радионукли-

дов в скелете плодотворно применена к исследованию ряда теоретических и прикладных вопросов (связь обмена остеотропных радионуклидов с биоэнергетикой и различными видами обмена веществ, природа остеотропности, экстраполяция данных по поведению радионуклидов с одного вида на другой и пр.). С целью анализа использована, в частности, специально разработанная математическая модель.

Апробация. Результаты исследований докладывались на 39 конференциях, съездах, симпозиумах, в том числе: симпозиум по профилактике накопления радиоактивных веществ в организме (Ленинград, 1966), II Всесоюзный биохимический съезд (Ташкент, 1969), III Всесоюзное совещание по активационному анализу (Ташкент, 1972), совещание "Биохимические исследования в травматологии и ортопедии" (Москва, 1972), IV Международный биофизический конгресс (Москва, 1972). Всесоюзный симпозиум "Состояние биоэнергетики в животном организме при лучевом поражении" (Ленинград, 1973), I и II радиobiологические конференции социалистических стран (ЧССР, 1974; НРБ, 1978), I конференция биохимиков Урала и Западной Сибири "Биохимия экстремальных состояний" (Челябинск, 1977), VII Всесоюзная конференция "Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине" (Ивано-Франковск, 1978), I Всесоюзная конференция по сельскохозяйственной радиологии (Москва, 1979), рабочее совещание "Проблемы радиоэкологии сельскохозяйственных животных" (Обнинск, 1980), междулабораторное совещание Ленинградского НИИ радиационной гигиены (Ленинград, 1980), конференция "Математика в биологии и медицине" (Свердловск, 1981), VI Всесоюзная конференция по экологической физиологии (Сыктывкар, 1982), Всесоюзная конференция "Философские и социальные аспекты взаимодействия современной биологии и медицины" (Москва, 1982), совещание Секции антропогенного влияния на ок-

ружащую среду Научного Совета по проблемам биогеоценологии и охраны природы АН СССР (Пущино, 1983), IV Всесоюзное совещание "Вид и его продуктивность в ареале" (Свердловск, 1984), семинар "Современное состояние радионуклидных исследований и лучевой терапии" (Свердловск, 1984), VI Всесоюзное совещание "Грызуны" (Ленинград, 1984), симпозиум "Радиобиологический эксперимент и человек" (Москва, 1985).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 45 работ, в том числе монография "Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных", М: Наука, 1980, I4, 9 уч. изд. л. (глава по математическому моделированию кинетики радионуклидов - в соавторстве).

Объем и структура работы. Диссертация объемом 509 страниц, из которых 297 страниц основного текста, 70 рисунков, 55 таблиц, состоит из введения, 7 глав, выводов и списка цитированной литературы, который содержит 499 источников, включая 252 иностранных.

I. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Главные препятствия созданию общей теории обмена радионуклидов в скелете позвоночных - отсутствие общебиологической ее базы и сложность вовлекаемых структур и процессов. Поэтому в работе проводится комплексный анализ становления и сопряженной эволюции кальциевого обмена и костного скелета, его гистогенеза, морфологии, физиологии и биохимии, путей миграции мечених атомов в твердых тканях. Собственные эксперименты поставлены в тех случаях, когда в литературе не были найдены необходимые материалы для выяснения определенных положений и при необходимости рассмотрения одних и тех же процессов в возможно более близких условиях (например, кинетики радионуклидов в организме и в перфузируемом препарате).

Радионуклиды выбраны по нескольким критериям: радиоизотопы макро- и микрэлементов костной ткани и абиогенных техногенных эле-

ментов, радионуклиды наиболее важных в токсикологическом отношении групп (^{45}Ca , ^{32}P , $^{85,90}\text{Sr}$, ^{91}Y), использованы также стабильные ос-теотропные кальций, свинец, цинк, со специальными целями – другие радионуклиды и вещества. Животным радионуклиды вводили по 3,3-II Бк/г веса тела; для аугорадиографии – 1,2-3,7.10⁴Бк/г. Радиометрия выполнялась стандартными методами на установках Б-2, ПСТ-100 "Волна", "Тесла", УМФ-1500М (β -излучатели с помощью торцовного счетчика, γ -излучатели – на сцинтиляционном счетчике). Кальций опре-деляли с помощью мурексида, оксалатно-перманганатным методом, на пламенном фотометре и так же, как цинк и свинец, на атомно-абсорб-ционном спектрофотометре фирмы "Перкин-Элмер", модель 403.

Для определения в теле депо кальция, выявления морфологических образований, накапливавших ^{45}Ca и некоторых сравнительных аспектов физиологии кальевого обмена радиоизотопографически исследованы представители различных типов, классов и видов (плоские, круглые и кольчатые черви, гидрозои, личинки и имаго насекомых, пауки, много-ножки, моллюски, рыбы, личинки и зрелые амфибии, рептилии, птицы и млекопитающие, в том числе на эмбриональной стадии). Забивали в раз-личные сроки после инъекции радиокальция. Водные животные, кроме того, изучались после внесения ^{45}Ca в среду обитания.

Основным объектом исследования были крысы "Вистар" стадного разведения, отдельные опыты проведены на кошках и собаках.

Для того, чтобы проследить пути радиометки в тканях, подбира-ли адекватные методики изучения их состояния в крови, доставки в кости кровотоком, проникновения через капиллярную мембрану, сорб-ции на поверхности и диффузии в объем костной ткани, физико-хими-ческого связывания ингредиентами тканей, затем десорбции и выхода в кровь в результате резорбции.

Связующую роль в количественном сопоставлении данных, получен-

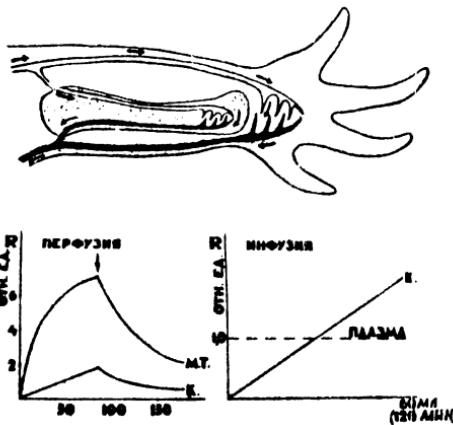


Рис. I. Схема перфузии тканей конечности,
сопоставление перфузии (слева) и
инфузии (справа) радиокальция.

По оси абсцисс - количество вводимого раствора,
по оси ординат - накопление радионуклида;
К - кости, М.т. - мягкие ткани, П - плазма крови.
Стрелкой обозначено начало отмывания.

ных на тканевом и организменном уровне, отведенены исследованиям на переживающей перфузионной конечности (органический уровень). Схема перфузии по модифицированной методике Паппенгеймера (Pappenheimer, 1953) и характерная кинетика радиокальция приведены на рис. I. Радиоактивность подавалась в ткани в составе перфузионного кровозамещающего раствора. При этом реальные метаболические реакции могут исследоваться хотя и в упрощенном виде, но при сохранных присущих структурах и при относительно мало нарушенном физиологическом состоянии тканей (конечность остается живой: если рану зашить, через несколько дней животное полностью оправливается от операции). В то же время при "открытой" перфузии (когда оттекающий через вены раствор не возвращается в циркуляцию) исключа-

ется взаимное конкурентное воздействие органов и тканей на обмен циркулирующих в крови продуктов, имеющее место в целостном организме; исключаются центральные регуляторные влияния; можно оценить влияние таких воздействий, которые не могут быть воспроизведены в целостном организме (например, отсутствие нормальных компонентов крови, больших концентраций солей, биомолекул, гормонов, фармацевтических препаратов).

Адекватность данных по динамике накопления и отмывания радионуклидов в препаратах *in vitro* условиям целостного организма имеет принципиальное значение для оценки методических возможностей изучения механизмов обмена кости. Harrison et al. (1959, 1967), У.Ньюман, М.Ньюман (1961), Holtzman (1965), А.И.Михайлова, Д.К.Попов (1968), М.М.Голутвина (1972), М.М.Голутвина и соавт. (1976) считают правомерным изучать обменные процессы в костных препаратах вне организма, не принимая специальных мер к поддержанию их жизнеспособности. Другие (Toriruka, 1960; Lengemann, 1960) получили *in vitro* различия накопления $^{90,89}\text{Sr}$ и ^{45}Ca живой и убитой кости.

В экспериментах нами найдены близкие показатели динамики радионуклидов в живой и мертвый кости. В первой группе опытов накопление ^{45}Ca , ^{32}P , ^{91}T в живой, в живой облученной в дозе 1000 и 10000 рентген, обработанной 10^{-3} молярным раствором КСН или убитой текущим паром кортикальной кости зелой крысы практически не различалось. Во второй группе - суточная имплантация фрагментов живой и убитой кости в прямые мышцы живота также не показала существенных различий сорбции внутривенно введенного ^{45}Ca . В третьей - после однократного внутривенного введения ^{45}Ca через 1-10 минут после забоя кортикальные фрагменты костей левой конечности подвергались отмыванию 0,5% раствором сывороточного альбумина в течение 20 минут в статических условиях. Правая конечность в те-

чение этого же времени перфузировалась таким же раствором. Показатели отмывания отличались не более, чем на 15%. В четвертой - довольно близким оказалось накопление радиокальция в кортикальной кости бедра при перфузии конечности крысы и при капельной внутривенной инъекции животному, обеспечивающей постоянный уровень радиоактивности крови, т.е. в идентичных условиях доставки изотопа.

Ключевым в интерпретации сопоставленных данных является вопрос о роли тех свойств кости, которые делают ее живой тканью. Некоторые авторы (А.В.Русаков, 1959; Т.И.Виноградова, Г.И.Лаврищева, 1974) относят к живым ингредиентам кости клеточные элементы и межклеточную матрицу. Более убедительным кажется мнение ([18], Neuman, Bareham, 1975), что собственно "живыми" являются остеогенные клетки, а все изменения матрицы, в том числе рост и резорбция, зависят от их активности. Гипотеза о "мембране кости" (Thomas, Howard, 1964; Neuman et al., 1979) говорит о наличии единой и непрерывной системы клеток поверхностей кости, определяющих состав внутрикостной среды и особое физико-химическое состояние минеральной фазы матрицы, например, стабилизацию аморфного фосфата кальция. Однако выраженность этого явления невелика и для его демонстрации требуется богатая клетками эмбриональная кость. Таким образом, следует считать, что способность кости к обмену радионуклидов обеспечивается физико-химическими свойствами ее матрицы, которые модифицируются под влиянием остеогенных клеточных элементов. В кратковременных опытах на зрелой кости значение такого рода модификаций пренебрежимо мало и можно считать результаты, полученные в опытах *in vitro* на фрагментах кости, репрезентативными для целостного организма.

Всего в 19 различных направлениях опытов применено 17 изотопов, использован 3141 представитель 50 видов позвоночных и беспозвоночных. Операция и забой животных проводились под наркозом.

2. ЭВОЛЮЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ФИЗИОЛОГИЯ КОСТИ

Способность к обмену радиоизотопов является неотъемлемо присущим костной ткани свойством. Конкретные пути метаболизма минеральных веществ и их радиоизотопов могут быть биологически осмыслены лишь при исследовании становления обменной функции скелета в фило- и онтогенезе и ее физиологическом анализе.

О состоянии кальциевого обмена непосредственных предков низших животных, у которых в филогенезе впервые возникла примитивная кость, прямых данных нет. Сведения о нем могут быть получены только в палеонтологических находках и в сопоставлении с обменом современных животных, находящихся на различных ступенях эволюционной лестницы [42]. Первичные организмы Земли не обладали способностью к кумулированию кальция и целочисленных элементов и, в частности, поэтому не оставили ископаемых остатков. Бурная эволюция численности кальциевых организмов была связана с появлением способности к внеклеточному отложению кальция и играла адаптивную роль.

В океане появились все известные типы скелета, в том числе костный. В водной среде не обязателен развитый кальциевый обмен и совершенный скелет даже у крупных животных: гигантские головоногие моллюски с некальциевыми и весьма слабыми опорными приспособлениями достигли расцвета к тому же времени, что и морские позвоночные. Но появление кости, прилежащей к кровотоку обширными кальцифицированными поверхностями и этим качественно отличавшейся от прочих опорных структур, несло в себе возможности развития активной метаболической функции скелета, реализованной в филогенезе.

Для перехода к наземному образу жизни потребовался целый ряд предпосылок, в частности, наличие особых структур и функций, которые могли взять на себя необходимые роли на суше, например, легкие

или трахеи, устойчивые к высыханию покровы (Rensch, 1933; И.И.Шмальгаузен, 1964; М.С.Гиляров, 1970; Э.Майр, 1974; А.Б.Георгиевский, 1974). К их числу следует отнести и преадаптацию к высококальциевому обмену, если адаптацией к наземной жизни являются легкомобилизуемые отложения кальция (фонды, депо).

Из 23-25 типов животного царства на землю вышли отдельные классы позвоночных, членистоногих, моллюсков. У всех 50 исследований видов их представителей имеются такие депо. У позвоночных - обызвествленная матрица кости, часть которой играет роль обменного кальциевого фонда. Тестом на обызвествление нам служило кумулирование радиокальция. Подтверждено, что обызвествление кости в онтогенезе начинается еще до того, как животное начинает жизнь на суше. Так, у амфибий (бесхвостых: травяной лягушки, серой жабы, сирийской чесночницы; хвостатых: обыкновенного тритона, сибирского углауба) ^{45}Ca локализуется в позвонках и трубчатых костях задних конечностей (у бесхвостых - за много дней до начала рассасывания хвоста головастика), у птиц (воробья, сизого голубя, курицы) - задолго до выхода из яйца, у млекопитающих - до рождения. Аналогичные механизмы наблюдаются у представителей других типов животных. Так, у моллюсков фондом может быть кальций раковины, а у слизней, утерявших наружную раковину, на цуторадиограмме выявляется редуцированная раковина, у моллюсков значительное накопление наблюдается и в печени. Известковая оболочка яиц помимо механической защиты снабжает эмбрион материалом для развивающегося моллюска (Томре, 1976). У членистоногих нет единого кальциевого депо. Различные соединения кальция откладываются в хитиново-протеиновой кутикуле, иногда в жировом теле, в других органах накопительной экскреции или в мальпигиевых сосудах. Напротив, у некоторых водных животных (пиявок, пресноводных гидр) ^{45}Ca распределение

ляется диффузно и быстро покидает организм. Это различие объясняется тем, что водные животные могут быстро извлекать кальций из среды (Uriest, 1963; Rosental, 1963; Moss, 1963), наземные же должны обладать его внутренними запасами.

Выход позвоночных на суши был, таким образом, в большой мере обеспечен наличием в составе их скелета костной ткани. Но это эволюционное событие в свою очередь послужило мощным стимулом к дальнейшему развитию кальциевого метаболизма. Отчетливое повышение механических свойств кости и ее гомеостатической роли в кальциевом обмене связано с совершенствованием процесса резорбции и его регуляции, в которой у высших позвоночных кроме специализированного эндокринного аппарата кальциевого обмена (витамин D и его гормоноподобные метаболиты, паратиреоидный гормон и кальцитонин) участвуют не менее 60 гормонов, эндогенных и экзогенных факторов, витаминов и микроэлементов (В.Д.Романенко, 1975; Neufeld et al., 1975; А.А.Булатов, 1976; Bentley, 1976; В.П.Торбенко, Б.С.Касавина, 1977; Robinson, 1979; [25, 30, 42]).

Структура костной матрицы, играющая важнейшую роль в судьбе радионуклидов, в решающей мере определяется механической функцией и трофией. Влияние гравитации зависит от среды (водной или воздушной) и от размеров организмов (Галилео Галилей, 1638; D'Arcy Thompson, 1942; Vaughan, 1970, 1975; К.Л.Паавер, 1973; [42]). Существенна для обмена форма и величина костей: от них зависят площади поверхности, примыкающих к кровотоку, физические свойства и параметры каналикулярно-лакунарной сети, обеспечивающие диффузию метаболитов в объеме костной матрицы. Кальцифицированные поверхности скелета играют гомеостатическую роль, изменяя поступление резорбированного материала в кровоток и в результате изо- и гетеромозотонного обмена способствуя стабилизации уровня кальция и

других минералов крови.

Из материалов данной главы следует все возраставшая в эволюции сопряженность развития костного скелета и кальциевого обмена организма. У высших позвоночных и человека темп перестройки и роста костной ткани определяется в первую очередь гомеостазом кальция, т.е. интересами целостного организма, и во вторую очередь требованиями механической прочности самого скелета (довольно часто случаи значительной патологии скелета без существенных сдвигов в уровне кальция крови).

3. ЭТАПЫ ДЕЛОНИРОВАНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА РАДИОНУКЛИДОВ В СКЕЛЕТНЫХ ТКАНЯХ

Механизмы обмена радионуклидов в скелете рассматриваются с помощью анализа пути отдельного атома радионуклида (метки) от момента поступления его в кровь и фиксации в скелете до возвращения в большой круг кровообращения (рис.2). Траектории меток в твердых тканях в принципе одинаковы, но различна способность радиоизотопов разных веществ к химическим или физико-химическим взаимодействиям с компонентами жидких сред и тканей при миграции. Перемещения исследуются на примере гипотетической "идеальной метки" и обсуждаются особенности взаимодействия конкретных радиоизотопов с веществами и структурами тканей.

Путь метки разделен на ряд этапов, которые частично совпадают с рассмотренными в работе С.З.Рогинского и С.Э.Шноля (1963) при описании движения радиоизотопа в мягких тканях. При этом термин "этап" в одних случаях означает пространственное перемещение метки (например, включение в поток крови, проходящий через кости, диффузия ее в кальцифицированной матрице), в других - химическую реакцию (связывание с субстратом).

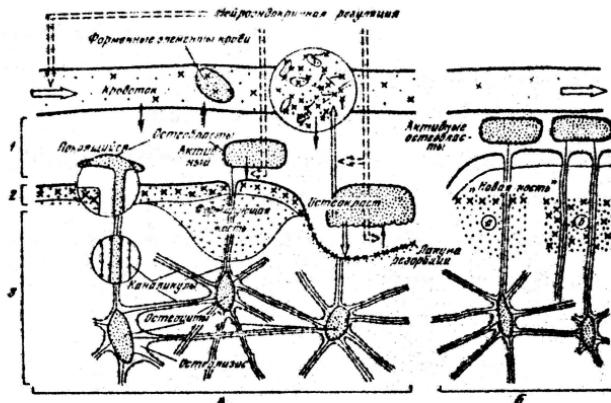


Рис.2. Схема путей радионуклидов в костной ткани.

А - кость в начальном периоде поступления радиоактивности; Б - кость, сформированная во время однократного (а) и хронического (б) поступления радиоактивности; 1 - экстраваскулярное пространство; 2 - остеоидный слой; 3 - объем кости. Точками обозначены щелочные изотопы, крестиками - актинидо-подобные радионуклиды, эллипсами - белковые молекулы, черточками - низкомолекулярные лиганды; тонкие стрелки - потоки радиоактивности, толстые - потоки метаболитов, пунктирные - регуляторные влияния, в кружках - фокусы увеличения.

I этап - доставка кровотоком. Существенны различия во влиянии кровотока на накопление радиоактивности в твердых и мягких тканях [36]. В наших опытах при перфузии переживающей конечности животных кровозамещающим раствором, содержащим ^{45}Ca , ^{85}Sr , ^{91}T , ^{32}P , накопление в мягких тканях описывалось кривой с тенденцией к насыщению. Накопление в костях конечности при этих условиях прямо пропорционально количеству протекающего перфузата (т.е. времени перфузии) на протяжении не менее 2,5 часов (рис. I). Отсюда - необходимость количественной оценки кровоснабжения скелетных тканей.

Объемная скорость кровотока (мл/мин) определялась нами по линейной скорости (м/мин) на объем сосудов тканей (мл). Объем сосудов кости и мягких тканей рассчитали с помощью меченых по ^{51}Cr или ^{59}Fe эритроцитов, линейную скорость — по времени заполнения сосудистой сети кровью. Суммарное наполнение сосудов всех выделенных нами II зон в скелете задней конечности крысы — 0,023 мл, объем внутрисосудистых пространств мягких тканей — 0,39 мл. Показатели кровотока через кости и мягкие ткани равны соответственно 4,2 и 7,8 мл/100г/мин (в обзорах К.А.Шошенко (1975) и Brookes (1973) — 3,544,1 и 6,6490,0).

Изучена роль скорости кровотока в обмене радионуклидов. При увеличении скорости в 300 раз (от 0,1 до 30 мл/мин) накопление из перфузата как в кости, так и в мягких тканях снижалось не более чем на 26–31%. При перфузии "чистым" раствором "заряженной" радиоактивием конечности отмывание из мягких тканей было мало связано со скоростью кровотока, но зависело от количества перфузата. На отмывание из кости слабо влияли скорость и количество перфузата, но отчетливо — время перфузии, т.е. десорбционные свойства кости.

Развита также [23] математическая модель, основанная на предположении, что кроме артерио-венозных анастомозов роль шунтов по отношению к узким капиллярам могут играть широкие ("закрытые" и "открытые" соответственно) и что гидродинамические особенности кровотока определяются законом Пуазейля. Этот механизм адекватен для мягких тканей, но в кости насыщения периваскулярного пространства не происходит и он нивелируется.

2 этап — физико-химическое состояние радионуклидов в сыворотке крови ([1,3,4,41], С.М.Пучкова, 1969; Л.А.Ильин, 1977; Н.С.Швыдко, 1977, Н.С.Швыдко и соавт., 1965). Радиоактивность в виде иона, высокодисперсного коллоида и комплексных соединений с низ-

комолекулярными лигандами (цитраты, аминокислоты и др.) объединена в "диффузибельную" через капиллярную стенку фракция. Радиоизотоп низкодисперсных коллоидов, связанный с белками плазмы и в структуре форменных элементов - "недиффузибельная фракция".

Чтобы показать значение связи некоторых радионуклидов с белками сыворотки крови для депонирования их в тканях, через сосудистую сеть контрольной конечности перфузировали физиологический раствор с испытуемым изотопом, а через сосуды парной конечности - сыворотку с такой же концентрацией радиоактивности [4]. Найдена высокая корреляция ультрафильтруемости радиоизотопов через цelloфановую мембрану и их способности к накоплению в тканях при перфузии, что подтверждает участие именно диффузибельного элемента в обмене с тканями и транспортную роль сывороточных белков. С поправкой на шунтовыйброс по артерио-венозным анастомозам в 20% (К.А.Шошенко, 1975) диффузибельная фракция составляет для ^{91}Y "невесомого" (без носителя) - 11,6, для ^{90}Sr - 74,3, для ^{45}Ca - 42,0, для ^{32}P - 95,5%. В отдельных перфузационных опытах показана практически одинаковая связываемость с белком "невесомого" и "весомого" ^{91}Y . При перфузии из эритроцитарной взвеси в ткани переходит не более 3% ^{91}Y и ^{32}P и практически весь ^{45}Ca .

З этап обусловлен "депонирующим агентом" костной ткани. Наличие в кости фактора, стимулирующего накопление радиоизотопов, выявлено в экспериментах, в которых в сыворотку, содержащую ^{45}Ca или ^{91}Y , вносили вытяжку из костной ткани. Диффузибельная фракция при перфузии увеличивалась соответственно до 1,3 и 3,3 раза и при дialизе через мембрану также возрастила. Эффективны также экстракт из зубов, цитрат и другие лиганды. Влияние экстракта из хряща и мягких тканей - незначительно. Эффект экстракта кости несколько увеличивается при понижении pH раствора до значения его в кости

(т.е. pH 6). Не удалось доказать ферментативное природы агента и влияния вытяжки из минеральной фазы матрицы. Очевидно депонирующий агент представляет собою сумму низкомолекулярных биолигандов костной ткани типа цитрата и лактата, которые активно продуцируются остеогенными клетками (У.Ньюман, М.Ньюман, 1961; В.П.Торбенко, Б.С.Касавина, 1977) в кровоток и, отрывая радионуклиды от белка, переносят через капиллярную стенку к костной поверхности.

В отношении радиофосфора депонирующим агентом, повышающим его фиксацию из слюны в зубы, служит ферментативное включение его в низкомолекулярные соединения, вероятно, эфиры глюкозы (Ю.А.Федоров, С.Е.Манойлов, 1966; Ю.А.Федоров, 1970). В наших опытах радиофосфор из сыворотки крови или экстракта печени фиксировался в костной ткани *in vitro* более активно, чем в контроле.

4 этап — проницаемость капилляров мембранны для отдельных компонентов диффузибельной фракции. В условиях перфузии скорость их перехода в экстраваскулярную среду неодинакова.

5 этап — экстраваскулярная среда кости. Значение ее в обмене радиоизотопов зависит от объема, химического состава и собственной динамики возобновления. В интерстициальном пространстве кости можно выделить две морфологически и функционально отчетливо различающиеся зоны: субкапиллярная лежит непосредственно между базальной мембраной капилляра и прилежащей к ней поверхностью, каналикулярно-лакунарная — в объеме кости. Их объем в 1 грамме кортикальной кости — соответственно 3,8 мм^3 и 16 мм^3 [20].

Важнейшим компонентом прикапиллярной зоны экстраваскулярной среды являются клеточные элементы (соединительнотканные, тканевые макрофаги, остеогенные клетки-предшественники, остеообласти и остеокласты). В этих клеточных элементах найдены все радионуклиды, кумулирующиеся в кости. Однако содержание большинства из них в

клетках редко превышает доли процента от накопившегося в скелете. Актиниды представляют исключение, поскольку уже в самые начальные сроки после введения они в значительных количествах появляются внутри остеогенных клеток (Vaughan, 1970 ; Т.И.Левдик и соавт., 1976 ; Ю.И.Москалев и соавт., 1977).

6 этап - костные поверхности. Здесь включаются механизмы ионного обмена и адсорбции. Накопление радионуклидов зависит от физических и химических свойств и площади поверхностей. По физико-химическим свойствам нативный поверхностный слой отличается от поверхности шлифа, в том числе по способности к сорбции-десорбции ^{45}Ca , ^{90}Sr , ^{32}P , ^{91}Y . У разных видов и в разных участках скелета сорбционные свойства единицы поверхностей различны. Их площадь у крыс весом 300-350 г составляет около 600 см^2 [20], у человека - около 14 м^2 (Человек. Медико-биологические данные, 1977).

При перфузии переживающих конечностей крыс и кошек депонирование в кости ^{45}Ca , ^{85}Sr , ^{32}P , ^{91}Y подчиняется линейной зависимости в течение первых двух часов. В мягких тканях кривая накопления за это время выходит на "плато". Собственные сорбционные свойства тканей не объясняют особенностей депонирования: включение излучателей *in vitro* в кость описывается кривыми, через 15 минут обнаруживающими тенденцию к насыщению. Математическое моделирование [36] показало, что эти особенности кинетики хорошо объясняются наличием капиллярной мембрани и постепенностью доставки радиоактивности к костной поверхности, что *in vitro* имитируется костным препаратом в целлофановом мешочке и колонкой, заполненной костным порошком.

Неравномерность распределения на поверхностях актинидоподобных радиоизотопов (Hamilton, 1949 ; Herring et al., 1962 ; Blaney, 1969 ; James, 1972 ; Т.И.Левдик и соавт., 1976 ; Priest, Jackson, 1977)

является результатом локального влияния "депонирующего агента" кости и неодинакового кровоснабжения. В большинстве работ отмечается, что ^{239}Pu , ^{91}Y и другие актиниды и лантаниды осаждаются преимущественно на резорбированных поверхностях, несколько меньше на покоящихся и слабо на новообразующейся кости. Поскольку в механизме резорбции важную роль играют продукты углеводного метаболизма остеогенных клеток цитрат и лактат, именно им в значительной мере принадлежит роль локального переносчика через капиллярную стенку, что приводит к увеличению количества актинидов около резорбирующихся участков кости. Это противоречит точке зрения авторов, которые вслед за Herring et al. (1962) объясняют его избирательно высоким химическим средством данных участков к радиоизотопам, основываясь на появлении в резорбированных участках ШИК-положительного материала, представленного коотными сиалопротеидами, глико- и мукопротеинами, образующими прочные комплексы с ионами металлов. Однако сорбция на поверхностях и связывание их химическими ингредиентами является вторичным процессом, наступающим после проникновения через капиллярную мембрану (т.е. радионуклид успешино фиксируется на любом участке, куда он будет доставлен, несмотря на химические различия поверхностей).

7 этап - физико-химическое состояние радионуклидов в кости. Собственные эксперименты [3, 4, 42] и анализ данных Н.О.Разумовского и соавт. (1960), Jee, Arnold (1962), Foreman (1962), Herring et al. (1962), Durbin (1975), Л.А.Ильина (1977), Н.С.Швыдко (1977), Priest, Jackson (1977) показали следующее. Прежде всего все нуклиды взаимодействуют с органическими ингредиентами основного вещества любой поверхности кости, поскольку самой наружной структурой ее является богатая мукополисахаридами сстеоидная полоска шириной до нескольких микрометров. Поэтому в первые минуты поступ-



лении ^{90}Sr , ^{91}Y могут быть удалены отсюда в значительной степени просто водой и еще более эффективно с продуктами гидролиза гликозаминогликано-протеиновых комплексов при воздействии ферментов гиалуронидазы и трипсина.

Далее следует перемещение радионизотопов во фракции преимущественной фиксации, в те структуры и химические компоненты ткани, которые, во-первых, пространственно доступны для контакта с радионуклидами, во-вторых, обеспечивают наиболее устойчивое физическое или химическое его связывание. Для радионизотопов щелочноземельных металлов и фосфата это - минеральная фаза, для актинидов и лантанидов субстрат не выяснен окончательно. Несмотря на высокую устойчивость связи радионуклидов с определенными ингредиентами органической матрицы, наличие минеральных компонентов оказывает существенное влияние и на их локализацию и прочность фиксации.

8 этап - радионизотопы в объеме костной ткани. Судьба их зависит от способности к диффузии по каналикулярно-лакунарной сети, от резорбции и роста кости (рис.3), приводящих к той или иной степени выведения или замуровывания новообразованной ткани.

9 этап - выведение радионуклидов из кости в результате диффу-

зии и резорбции. Вклад этих процессов в выведение отдельных остеотропных продуктов существенно различен. В порядке убывания скорости отмывания с естественных поверхностей кости в раствор исследованные нами радиоизотопы располагаются в ряд: ^{137}Cs , ^{45}Ca , ^{32}P , ^{91}Y "невесомый" (10^{-10} моль), ^{91}Y "весомый" (10^{-6} моль).

II этап - транслокация остеотропных радиоизотопов. Временная динамика остеотропных нуклидов включает перемещение их между мягкими тканями и скелетом, а также различными частями скелета.

4. МЕХАНИЗМЫ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОБМЕНА

Общебиологический анализ (гл.2) и физиология конкретных механизмов поведения радионуклидов в скелете (гл.3) указывают на качественную общность метаболических путей всех изученных радиоактивных и стабильных элементов. Различия же в обмене радионуклидов в зависимости от их физико-химических свойств, вида, возраста, влияния внешней среды и т.п. должны рассматриваться как следствие количественных отличий параметров этапов траектории радионуклидов в организме. Этим утверждается возможность создания общей теории метаболизма радионуклидов в скелете позвоночных.

В ходе исследований выяснилось, что успехи в изучении отдельных механизмов обмена в кости не решают задачи создания общей теории. Например, углубленное изучение обмена в кристалле гидроксиапатита (Reynolds, 1959; У.Ньюман, М.Ньюман, 1961; Holtzman, 1965; Edgington, 1965) не оправдало в этом смысле надежд, поскольку кость вовлекается в метаболизм как структурно-функциональное целое. Но и теория Marshall et al. (ICRP № 20, 1973), наиболее полно использовавшая достижения физиологии кости, разработана только для радиоизотопов щелочноземельных элементов у взрослого человека без учета индивидуальной вариабельности и не рассматривая-

ет начальные, наиболее важные теоретически, этапы депонирования.

Анализ известных субстратов, механизмов, влияний, структур, процессов, реакций, участвующих в накоплении и выведении радионуклидов в кости, выявляет сотни связей, абсолютное большинство которых не охарактеризовано количественно. Ясно, что полное описание такой системы – дело не близкого будущего. Однако уже сегодня можно применить другой подход: среди известных механизмов, процессов и структурных элементов, определяющих обмен радионизотопов в кости, выделить ведущие. Успешное применение в обобщавших моделях параметров резорбции, роста, площади поверхности и объема костной ткани известно из работ Kulp, Shulert (1962), Marshall et al. (1973), Stover, Atterton (1974), А.Н. Марея, Р.М. Бархударова, В.А. Книжникова и соавт. (1980). Однако следовало найти и выделить все структуры и процессы, необходимые и достаточные для полного описания и анализа поведения радионуклидов в целостном организме. Вслед за Thompson (1967), Vaughan (1975) мы назвали эти структуры, физиологические процессы и реакции морфо-физиологическими факторами обмена радионуклидов в скелете.

На первом этапе работы из "несметного" (по Stover, 1959) числа факторов (в том числе факторов среды), влияющих на поведение радионуклидов и стабильных элементов в скелете, было найдено около сотни тканевых, морфо-физиологических. Следующий этап – выделение из их числа системы первичных, основных. Они названы лимитирующими. В результате выделено 10 лимитирующих морфо-физиологических факторов обмена радионуклидов в скелете позвоночных.

Факторов накопления – 4. 1) Кровоток через скелет. Следующие два фактора отражают транскапиллярный перенос радионуклидов в экстракапиллярное пространство: 2) диффузибельность в крови, 3) депонирующий агент костной ткани. 4) Интенсивность обмена во вне-

скелетных органах и тканях, в том числе интенсивность экскреции (очевидна ее конкурентная роль по отношению к накоплению в скелете, что подтверждено в опытах сэкстирпацией почек и с эвисцерацией всех органов брюшной полости).

Лимитирующих факторов выведения - 6. Десорбционные свойства поверхностей складываются из двух факторов: 1) удельная десорбция - оная способность, 2) площадь поверхности (суммарное выведение прямо пропорционально площади поверхности). 3) Резорбция (выводит в кровоток вместе с костным материалом депонированный в резорбируемом участке радионуклид). 4) Рост (аппозиционный рост в ширину приводит к замуровыванию отложившегося на поверхности радионуклида, рост в длину - энхондральное окостенение - сопровождается резорбцией и перемещением костного материала, содержащего радионуклид). 5) Выведение радионуклида, накопленного в остеогенных клетках всех типов. 6) Соотношение "поверхность/объем" (эффективность выведения как в результате диффузии, так и в результате резорбции зависит от количества радионуклида на поверхности и в объеме). Численные значения параметров лимитирующих факторов приведены в таблице I (a_1 - кровоток, a_2 - диффузибельность в крови, a_3 - депонирующий агент, a_4 - площади поверхности, отнесенные к a_9 - весу крови и к a_{10} - объему скелета, a_5 - десорбция, a_6 - резорбция, a_7 - рост, a_8 - интенсивность обмена во внескелетных тканях).

5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВЛИЯНИЙ на СКЕЛЕТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ РАДИОНУКЛИДОВ

Концепция лимитирующих факторов обмена радионуклидов в скелете представляет возможность с единой позиций трактовать все особенности их обмена. Известные влияния на поведение радионуклидов разделены на несколько групп (табл.2), объединенных одинаковой

Таблица 1

Численные значения параметров лимитирующих МФ a_i и коэффициентов пропорциональности α_i

Изотоп	Вид	Возраст	a_1	1								
				1	2	3	4	5	6	7	8	
$^{239}_{\text{Pu}}$	Крыса	Беросская	0,115	0,1	0,21	600	0,01*	0,00163	0,00135	0,149	21	8,65
$^{32}_{\text{F}}$	"-	"-	0,115	0,9	0	600	0,051	0,00163	0,00135	0,04	21	8,65
$^{137}_{\text{Cs}}$	"-	"-	0,115	1	0	600	1*	0,00163	0,00135	0,01*	21	8,65
$^{90}_{\text{Sr}}$	"-	"-	0,115	0,7	1	600	0,109	0,00163	0,00135	0,0905	21	8,65
"-	"-	Молода:	0,17*	0,7	1	560*	0,08*	0,00163	0,00625*	0,0905	10,5	6,2*
"-	"-	Диаг	0,23*	0,7	1	290*	0,05*	0,00163	0,025*	0,0905	3,75	2,1*
"-	"-	Рыба	Беросская	0,05	0,7	1	770	0,102	0	0,0625*	0,0905	9
"-	"-	Собака	"-	0,078	0,7	1	$21 \cdot 10^3$	0,05*	0,0003	0,0009	0,0905	1400
"-	"-	Человек	"-	0,03	0,7	1	$14 \cdot 10^4$	0,66	0,000003	0,0000075	0,0905	5000
"-	"-	Болезнь	"-	0,15	0,7	1	$28 \cdot 10^4$	0,66	0,000057	0,00015	0,0905	5000
Педигри				3650								
Размерность	a_1	A	A	см^2	отн	д/час	д/час	отн	Г	см^3		
α_i	17,6	-	28,4	0,16	0,014	0,596	44,85	I	1,29	0,07		

* — одновременные значения; ** — "д" — доля, "д/час" — доля от единицы в час, "отн" — относительные единицы.

Таблица 2

Участие лимитирующих факторов в реализации основных влияний на метаболизм радионуклидов в скелете (обозначения в тексте)

Процесс	Лимитирующие факторы	Основные группы влияний на обмен						
		Физико-хим. вид, изменение пол., воз-раст	локаль-чность осо-бенности	регу-ляция веществ, Энергия вещества	обмен веществ, Энергия вещества	экзоген- пато-логия	обмен веществ, Энергия вещества	экзоген- пато-логия
кровоток	-	+	+?	+	+	+	+	+
диффузируемость в крови	+	+	+?	-	+	+?	+	+
депонирующий агент	+	+	+?	+	+?	+?	+?	+?
обмен во вне skeletal тканях	+	+?	+?	-	+	+?	+	+
Hämatomitröhre	площадь поверхности	-	+	+?	+	-	+	+
	десорбционная способность	+	+	+?	+	+?	+?	+?
	соотношение поверхности/объем	-	+	+?	+	-	+?	-
	депонирование клетками кости	+	+?	+?	+	+?	+?	+?
	резорбция	-	+	+	+	+	+	+
Diesselhöhle	рост	-	+	+	+	+	+	+

реакциями системы лимитирующих факторов обмена. (Условные обозначения в таблице: "+" - изменение параметров достоверно, "-" - влияния нет, "?" - нет данных, "+?" - теоретические соображения не имеют экспериментального подтверждения).

Эндокринные реакции играют важнейшую роль в реализации многих экзо- и эндогенных влияний. Гормональной регуляции подвержено не менее 5 морфо-физиологических факторов. Паратгормон, усиливая резорбцию, выводит в кровь не только кальций и щелочноземельные изотопы, но и радионитрий, депонированный в кости задолго до воздействия [25]. В крови он "подхватывается" комплексоном и выходит с мочой. Такой механизм был подтвержден нами для стабильного цинка, свинца, фтора, за рубежом - для ^{241}Am (Fisher et al., 1975).

Эти представления formalизованы в математической модели (рис.4). В верхней части рисунка - трехкамерная модель обмена остеотропного вещества в объеме кости (1), на ее поверхности (2) и во внеклеточной жидкости (3). Особенность модели в том, что потоки остеотропного вещества с поверхности V_1 во внеклеточную жидкость и V_2 в объем скелета поставлены в зависимость от интенсивности процесса резорбции скелета - потока V_R . В нижней части рисунка - структурная схема модели системы регуляции гомеостаза кальция, описываемая соответствующей системой уравнений. Данная модель воспроизводит качественные особенности реакции депонированных в скелете радионуклидов на воздействия, изменяющие обмен кальция. Следовательно, подтверждается обосновываемая в работе связь гомеостатических механизмов кальциевого обмена и метаболизма остеотропных веществ.

Важнейший вопрос - о механизмах влияния интенсивности энергетического, водного, белкового, углеводного, минерального и других видов обмена веществ, а также видовой продолжительности жизни на

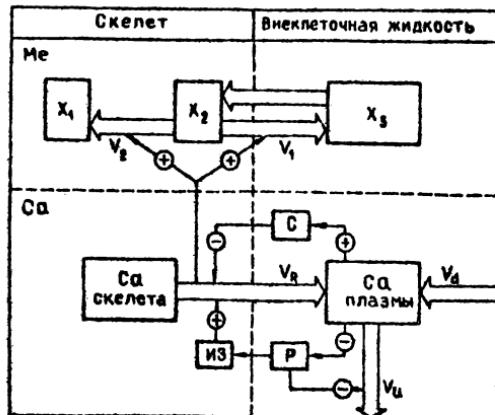


Рис.4. Структурная схема обмена вещества, депонированного в скелете, в зависимости от основных эндокринных влияний на кальциевый обмен

Широкие стрелки - потоки вещества, тонкие - регуляторные влияния. Me - цикл вещества, депонированного в скелете, Ca - кальциевый цикл; X_1 - остеотропное вещество в объеме кости, X_2 - остеотропное вещество на поверхности кости, X_3 - остеотропное вещество во внеклеточной жидкости, C - кальцитонин, P - паратгормон; V_1 , V_2 - потоки остеотропного вещества, V_R - поток резорбции, V_u - экскреторный поток, V_d - поступление кальция из пищи; ИЗ - инерционное звено.

поведение остеотропных радионуклидов. Факт наличия связей между этими процессами не вызывает сомнения (он используется для экстраполяции от животных к человеку), однако лишь в единичных работах (И.Г.Акоев и др., 1981) рассмотрены закономерности корреляций. Но только защищаемая концепция позволяет понять конкретные механизмы зависимостей и оценить границы их практической применимости.

Твердо установлено (Rubner, 1883; Kleiber, 1932; Brody, 1945;

Schmidt-Nielsen, 1975; В.Р.Дольник, 1981), что уровень энергетического обмена организма определяется земным тяготением: основной обмен в полном логарифмическом масштабе прямо пропорционален массе тела. У различных видов и даже у отдельных животных соотношение

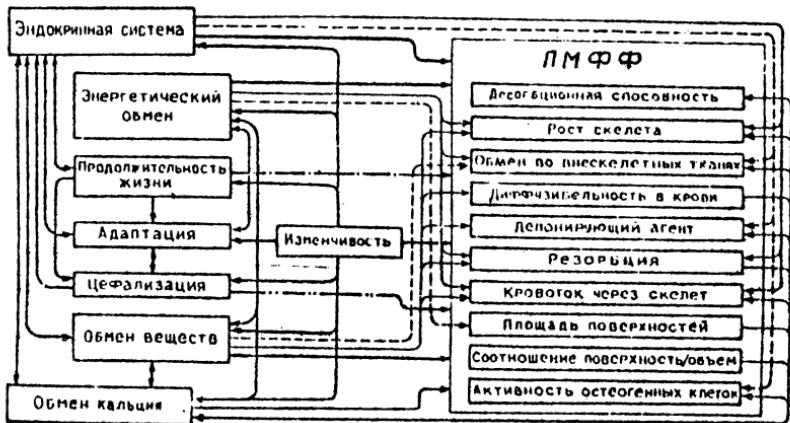


Рис.5. Место скелетного метаболизма радионуклидов в обмене веществ и энергии организма (опосредование через систему морфо-физиологических факторов , ЛМФФ)

между белковым, углеводным, липидным и другими видами обмена может существенно различаться, но интегральная интенсивность энергетического обмена держится в жестких рамках физических законов. На схеме (рис.5) показаны связи между разными видами обмена и другими важными характеристиками жизнедеятельности организма.

Видовая продолжительность жизни зависит от уровня энергетического обмена, а также от степени цефализации (Rubner, 1908; Sacher, 1959; Лэмб, 1980). В интенсивности энергетического обмена веществ и в продолжительности жизни существенную роль играет эндокринная

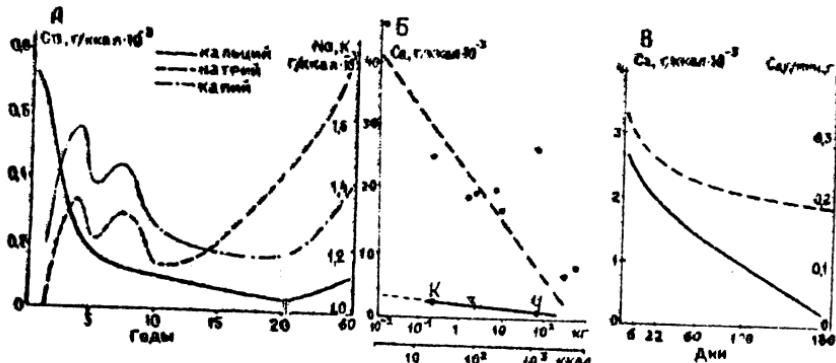


Рис. 6. Зависимость метаболизма кальция
от уровня энергетического обмена

По оси ординат - кальций/энергетические отношения,
по оси абсцисс: А - годы жизни, Б - вес тела (кг)
и интенсивность основного обмена (ккал/сутки),
В - время удвоения веса детенышей (дни).

регуляции. А их влияние на судьбу изотопов в скелете осуществляется через лимитирующие тканевые факторы метаболизма.

Особую роль в этом играет кальциевый обмен. Он взаимодействует со всеми другими видами обмена, регулируется эндокринной системой и связан со многими тканевыми факторами. Биоэнергетические процессы intimno связаны с кальциевым обменом на субклеточном уровне, на уровне механизмов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Закономерности связей энергетического и кальциевого (измеряемого по парентеральному потоку кальция) обменов и их особенностей на уровне целостного организма проявляются в следующем (рис. 6): А - при повышении интенсивности энергетического обмена в онтогенезе человека потребность в кальции возрастает еще более интенсивно - с "ускорением" (для сравнения приведена резко отличающаяся динамика натрий, калий/энергетических от-

ношением); Б - те же отношения прослежены в ряду млекопитающих: пунктир - грубая оценка по потребляемому кальцию, сплошная линия - уточненная оценка по парентеральному потоку у крысы ("К") и у человека (отрезок прямой "Ч-Ч"); В - чем быстрее рост, тем резче увеличивается потребность в кальции у детенышей млекопитающих (для сравнения приведено отношение кальция (г) к сумме минеральных веществ молока (мин./г)).

"Ускорение" кальций/энергетического отношения при повышении интенсивности энергетического обмена равно $0,322/\xi$, где ξ - теплопродукция, и для человека составляет $2,5 \cdot 10^{-4}$, для мыши - $1300 \cdot 10^{-4}$ мг/ккал² (расчет по 6Б, уточненный график).

Приведенные примеры показывают, что влияния на обмен радионуклидов объясняются количественными сдвигами в системе лимитирующих морфо-физиологических факторов, опосредованными через обмен веществ, в частности, через кальциевый метаболизм.

6. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЛИМИТИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Влияние факторов на динамику обмена радионуклидов изучено с использованием математического моделирования. Взаимосвязь факторов и их интегральный эффект могут быть представлены в виде 5-мерной модели (рис.7), в которой значения ряда коммуникационных констант K_i определяются тканевыми факторами a_i . На модели исследовано влияние вариаций численных значений лимитирующих факторов на динамику радиометки в тканях и жидкостях организма. Модель верно воспроизводит качественные особенности поведения радионуклидов в организме при этих условиях.

Развиваемая концепция претендует на объяснение особенностей метаболизма радионуклидов в скелете. Действительно, модель дает

качественное соответствие экспериментальным результатам при исследовании кинетики в организме радионуклидов в зависимости от их физико-химических свойств, различий в судьбе одного и того же изотопа у представителей разных видов животных, от их возраста, а также от функционального состояния организма (рис.8) и др.

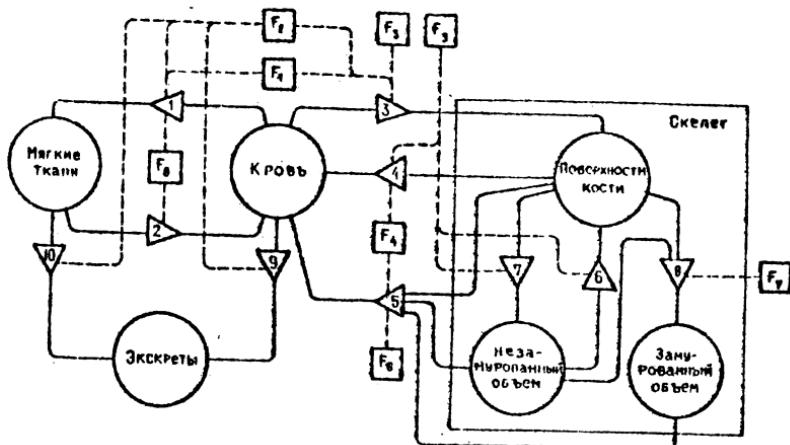


Рис.7. Структурная схема модели влияния системы лимитирующих факторов на обмен остеотропных радионуклидов в организме

Кругами обозначены камеры обмена; сплошными линиями – пути потоков радионуклидов между камерами; пунктирным линиями – влияния и точки их приложения; треугольник указывает направления потоков, цифра в нем соответствует номеру коммуникационной константы K_i , квадраты – лимитирующие факторы. Параметры лимитирующих факторов: F_1 – кровоток, F_2 – диффузибельность в крови, F_3 – депонирующий агент, F_4 – площадь скелета, F_5 – десорбционная способность, F_6 – резорбция, F_7 – рост, F_8 – интенсивность обмена в мягких тканях.

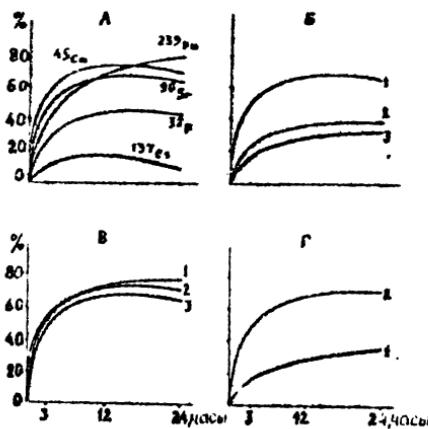


Рис.8. Сочетанный эффект факторов, характерных для основных групп влияний (машинный эксперимент)

По оси абсцисс – длительность наблюдения, по оси ординат – накопление радионуклида во всем скелете.

А: влияние физико-химических свойств радионуклидов на динамику в скелете крысы ^{45}Ca , ^{239}Pu , ^{90}Sr , ^{32}P , ^{137}Cs ;

Б: динамика ^{90}Sr в скелете в зависимости от вида: 1 – крыса, 2 – рыба, 3 – человек;

В: динамика радиостронция в скелете крысы в зависимости от возраста животного: 1 – юная, 2 – молодая, 3 – взрослая;

Г: влияние физиологического состояния организма на динамику ^{90}Sr в скелете человека: 1 – норма, 2 – болезнь Педдлета.

В итоге математическое моделирование позволило установить значимость и направленность сдвигов обмена нуклидов в скелете под влиянием изменения параметров лимитирующих факторов в пределах их физиологических значений и, следовательно, подтвердить применимость предлагаемой концепции к реальным ситуациям.

7. МАТЕРИАЛЫ К АНАЛИЗУ ПРИКЛАДНЫХ ПРОБЛЕМ

Физиологическая интерпретация закономерностей скелетного метаболизма радиоизотопов представляет интерес для таких разных дисциплин, как физиология, радиобиология, радиоэкология, космическая биология и медицина, медицинская радиология, гигиена, биофизика, травматология и ортопедия, ветеринария и зоотехника (Corey, 1962; Л.А.Булдаков, Ю.И.Москалев, 1968, 1980; Vaughan, 1970, 1972; И.Я.Панченко, И.А.Сарапульцев, 1973; В.А.Книжников, 1975; О.Г.Архипова и соавт. 1975; В.Д.Романенко, 1975; Krane, 1975; Д.П.Осанов, И.А.Лихтарев, 1976; Л.А.Ильин, 1977; Н.А.Корнеев, А.Н.Сироткин, Н.В.Корнеева, 1977; В.П.Торбенко, Б.С.Касавина, 1977; А.И.Ильенко, 1980; П.Д.Горизонтов, 1981; Г.А.Зубовский, 1981; Р.М.Алексахин, 1982; Н.В.Блажевич и соавт., 1982; О.Г.Газенко, Г.П.Парфенов, 1982).

Практические приложения разрабатываемой концепции являются следствием, во-первых, раскрытия существа связей обмена остеотропных веществ с кальциевым гомеостазом как замыкаемых через регуляторный аппарат резорбции и роста скелета, во-вторых, представляемых ею новых возможностей анализа их кинетики, благодаря которым можно оценить физиологические параметры тканей, и, в-третьих, более глубокого изучения отдельных лимитирующих факторов как недостаточно исследованных ранее элементов физиологии кости.

Одной из важнейших проблем является экстраполяция данных по метаболизму остеотропных радионуклидов на другие виды позвоночных и человека. Преимущество достоверной экстраполяции перед прямыми исследованиями, особенно у человека, многогранно. Несомненна и теоретическая ее значимость: успех означает адекватность положений в ее основу представленный реальным процессам в организмах.

Возможны два подхода к экстраполяции: на основании подобий метаболических систем у разных видов; на основании учета конкретных механизмов обмена данного радионуклида в сравниваемых организмах. Фактически все важнейшие практические выводы, сделанные помошью экстраполяций, в том числе рекомендации МКРЗ по обмену плутония и других актинидов (1972), используют метод метаболических подобий. Этой же группе экстраполяционных методов посвящены коллективные монографии "Радиобиологический эксперимент и человек" (1970), "От радиобиологического эксперимента к человеку" (1976), отдельные статьи и разделы обобщающих работ. Хотя в них имеются ссылки на механизмы обмена в кости, но последовательно проводимый метод экстраполяции, опирающийся на механизмы метabolизма в скелете, в известной автору литературе не описан.

Обнадеживающим шагом в развитии и использовании конкретных механизмов обмена для экстраполяции очевидно следует считать приведенные собственные результаты изучения влияния параметров линкирующих факторов на поведение радиостронция у разных видов позвоночных, животных различного возраста и пр. (гл.6, рис.8) по математической модели.

Показатели полувыведения ^{241}Am , ^{239}Pu , ^{90}Sr у человека, полученные на основе метода метаболических подобий (по массе тела, теплопродукции, потреблению кислорода, продолжительности жизни) с помощью экстраполяционных графиков по образцу работ Ю.И.Москалевы и соавт. (1977) и Thomas, Eberhard (1982) дали очень широкий разброс (для плутония, например, от 30 до 270 лет).

Для экстраполяции использованы и кальций/энергетические отношения (рис.9). Полученные с их помощью периоды полувыведения у человека для ^{90}Sr - 17 - 33 года, для ^{241}Am 26 - 58, для ^{239}Pu - 21-84 лет. По рекомендациям МКРЗ период полувыведения из

скелета для плутония и америция одинаков и равен 100 годам (I972), для стронция - 49 годам (I959). Но среди данных прямых наблюдений -

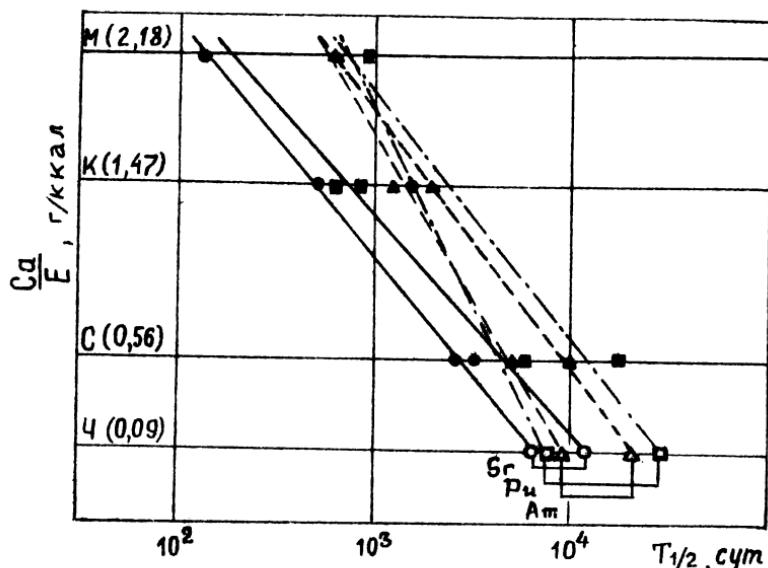


Рис.9. Экстраполяция биологического периода полувыведения радионуклидов по кальций/энергетическим отношениям

36,75 и II,18,25 лет (Rundo et al., I976; Snyder, Cook, I964; З.Р.Любчанский, I976), что весьма близко к полученным значениям и хорошо объясняется высокой специфичностью связей их обмена с кальциевым. Однако все методы экстраполяций на основании подобий систем обмена, в том числе с использованием кальций/энергетических отношений, обладает в принципе неустранимыми недостатками, делающими результаты приблизительными. Это обусловлено количественными различиями в системах, рассматриваемых как подобные (рис.5), и, следовательно, непропорциональным опосредованием влияний на обмен радионуклидов через лимитирующие факторы.

Другой пример использования развивающихся подходов – анализ индивидуальной метаболической реактивности скелета. Мы нашли значительные различия в реакции на одни и те же дозы паратиреоидина резорбтивного аппарата крыс (по выведению из кости депонированного в ней радионуклида и стабильных остеотропных элементов) [25,29,30,34]. Этот принцип перспективен для разработки функциональных тестов по оценке реактивности организма к действию экстремальных нагрузок на метаболизм костной ткани и кальциевый гомеостаз организма.

Стимуляция резорбции – физиологически хорошо обоснованный прием повышения эффективности комплексной терапии, особенно для прочно связанных с матрицей кости трансурановых радионуклидов, у которых резорбция является наиболее значимым лимитирующим фактором выведения. В таком случае доля выводимого радионуклида тесно связана с долей перестраивающейся кости и существенное добавочное выведение теоретически достижимо только при значительных сроках интенсивной терапии (у взрослого человека – годы, если принять параметры поверхностей, объемов, интенсивности перестройки кортикальной и губчатой кости "стандартного человека" и учесть неравномерность начального отложения радионуклида). Но длительное напряжение остеокластической резорбции (паратиреоидинотерапия) увеличивает риск остеосаркомогенеза.

Применение предлагаемой концепции к интерпретации данных радионуклидных исследований при хроническом внутреннем облучении радиостронцием и при невесомости и гиподинамии позволило извлечь дополнительную информацию о сдвигах в кровоснабжении, изменении активных площадей поверхности, интенсивности перестройки скелета, функциональном напряжении остеогенного клеточного аппарата. Подобный же подход предлагается в радионуклидной

диагностике других системных и локальных заболеваний скелета.

При рассмотрении вопросов прогнозирования, ретроспективной оценки кинетики остеотропных радионуклидов и экстраполяции данных по их обмену от вида к виду показано, что наиболее перспективным путем их решения является дальнейшее совершенствование математической модели, основанной на принципах предлагаемой концепции, включая разработку прецизионных приближенных методов оценки параметров морфо-физиологических факторов.

Таким образом, в работе раскрыты закономерности обмена остеотропных радионуклидов, что позволило разработать общую концепцию их метаболизма у позвоночных и человека, на основе которой получены существенные теоретические результаты и предложено решение ряда прикладных задач.

ВЫВОДЫ

1. Зависимость метаболизма кости от кальциевого гомеостаза организма и механических функций скелета обеспечено тесным сопряжением эволюции скелета и кальциевого обмена. В результате морфо-физиологические особенности костной ткани обеспечивают общие для всех радионуклидов и стабильных элементов механизмы обмена: фиксацию их на кальшифицированных поверхностях, прилежащих к кровотоку, диффузию по трофическим путям, перемещение при росте и резорбции, взаимодействие с метаболитами остеогенных клеток.

2. Общие механизмы и особенности поведения радионуклидов выявлены при исследовании их метаболических путей в твердых тканях на основании сопоставления и верификации результатов, полученных в опытах *in vitro*, при перфузии переживающих конечностей и на целостных организмах.

3. Из всего многообразия процессов, структур, реакций, вовле-

ченных в обмен радионуклидов в скелете, существенна роль десяти. Они названы лимитирующими морфо-физиологическими факторами. Факторы накопления: кровоток, диффузибельность в крови, депонирующий агент, обмен во внеклеточных тканях. Факторы выведения: площадь поверхности скелета, десорбционная способность, связывание остеогенными клетками, соотношение объем/поверхность, резорбция, рост. В совокупности они включают в себя все механизмы обмена радионуклидов и составляют систему. Параметры лимитирующих факторов изучены у нескольких видов позвоночных животных и человека.

4. Расчеты на математической модели, в которой параметры лимитирующих факторов определяют величину коммуникационных констант, подтвердили применимость концепции для интерпретации основных особенностей обмена радионуклидов (зависящих от их физико-химических свойств, от вида, возраста, функционального состояния животных и др.).

5. Подтверждена продуктивность концепции при использовании ее для анализа ряда теоретических проблем.

5.1. Влияния на судьбу радионуклидов в скелете уровня энергетики, белкового, углеводного, минерального, водного и других видов обмена веществ, а также средней видовой продолжительности жизни, опосредуются через лимитирующие факторы. При этом имеет место сложные взаимодействия, ведущую роль в интеграции которых играют гомеостатические механизмы кальциевого метаболизма.

5.2. Кальциевый гомеостаз целостного организма у высших позвоночных определяет судьбу остеотропных продуктов через реакции специализированного эндокринного аппарата, регулирующего такие лимитирующие факторы, как резорбция, рост, кровоток и продукция депонирующего агента в костях. Так, паратиреоидный гормон, повышая резорбцию, выводит в кровоток весь материал резорбированно-

го участка костной матрицы, в том числе депонированные в ней радионуклиды, стабильные экзо- и эндогенные металлы.

5.3. Разработана математическая модель, в которой скелетное выведение и замуровывание веществ поставлены в зависимость от гормонально регулируемого потока кальция из кости в кровь.

5.4. Степень остеотропности определяется совокупным влиянием таких факторов, как десорбционная способность, диффузибельность, депонирующий агент, обмен во внеклеточных тканях.

6. На основе представленной концепции предлагаются перспективные пути решения ряда прикладных вопросов.

6.1. С помощью экстраполяции на основе подобий кальций-энергетических отношений у млекопитающих получены величины периодов биологического полувыведения из скелета человека радиостронция - около 25 лет, плутония - около 50 лет, америция - около 40 лет.

6.2. Определены принципиальные ограничения экстраполяций на основе метаболических подобий, ведущие к неизбежной приблизительности прогнозов. Показано, что метод экстраполяции на основе учета параметров морфо-физиологических факторов с помощью математической модели является наиболее перспективным.

6.3. Предлагается использовать обусловленность сдвигов кинетики радионуклидов изменениями параметров морфо-физиологических факторов для диагностики состояния физиологических процессов, тканевого состава и структур очагового или системного поражения. Так, используя для анализа ряд параметров лимитирующих факторов и соответствующую интерпретацию кинетики радиометок, выявили изменения кровотока, роста, резорбции, метаболической активности остеогенных клеток при облучении скелета инкорпорированным радиостронцием, а также при гиподинамии и невесомости.

6.4. На основе предлагаемой концепции выработаны рекомендации

к направленному синтезу радиофармацевтических препаратов.

6.5. Предложен способ определения тканевого состава скелета, основанный на различиях в содержании ряда эндогенных и экзогенно введенных веществ в кости, хряще и костном мозге.

6.6. Предложен способ оценки влияния на интенсивность костеобразования с помощью подсадки животным индуцирующего материала.

6.7. Предлагается использовать величину добавочного выведения радионуклидов и стабильных элементов (цинка, свинца) наряду с метаболитами органической матрицы под влиянием стимуляторов реабсорбции кости как меру метаболической реактивности скелета.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Любашевский Н.И., Пучкова С.М. Об оценке физико-химического состояния изотопов в тканях организма. - Мед.радиология, 1968, №8, с.69-70.

2. Любашевский Н.И. К вопросу о механизмах влияния высокого уровня кальция на усвоение скелетом ^{90}Sr . - В кн: Материалы XXX годичной сессии Свердловского мединститута. Свердловск, 1968, с.192.

3. Любашевский Н.И., Сапожникова В.И. К вопросу о химическом субстрате и локализации тетрациклина в костной и хрящевой ткани. - Антибиотики, 1966, №5, с.436-440.

4. Любашевский Н.И. Влияние связывания радиоизотопов стронция, иттрия и цезия белками сыворотки крови на накопление их в тканях. - Радиobiология, 1968, т.8, №5, с.754-755.

5. Любашевский Н.И. Количественная оценка кровотока в костной ткани в эксперименте. - В кн: Материалы VI Уральской конф.физиологов, фармакологов, биохимиков в Тюмени. Свердловск, 1969, с.269-271.

6. Любашевский Н.И. Изучение структурно-биохимических характеристик обменных поверхностей костной ткани в связи с особенностями

ми метаболизма некоторых микро- и макроэлементов. -В кн: II Всесоюзный биохимический съезд. Секция III, Ташкент, 1969, с.38-39.

7. Любашевский Н.М. Исследование начальных этапов отложения остеотропных радиоизотопов. -В кн: Теоретические вопросы минерального обмена, Свердловск, 1970, с. III-III8.

8. Любашевский Н.М. Перфузия переживающей органа как метод радиологического исследования. -В кн: Материалы 32 и 33 научных сессий медицинского института, Свердловск, 1970, с.398-399.

9. Любашевский Н.М. Морфология скелетных тканей крыс при хроническом поражении их стронцием-90. -В кн: Материалы 32 и 33 научных сессий медицинского института, Свердловск, 1970, с.399-40I.

10. Поражение системы крови у крыс при хроническом воздействии стронцием-90 (Любашевский Н.М., Панченко И.Я., Сарапульцев И.А., Тукилкова Т.Н., Шведов В.Л.). -В кн: Радиоактивные изотопы во внешней среде и организме. М., 1970, с. III0-III6.

II. Любашевский Н.М. Анализ судьбы хелатных комплексов при перфузии переживающей конечности в эксперименте. -В кн: II Уральская конф. "Синтез, изучение свойств и применение детоксицирующих соединений", Свердловск, 1971, с. III8-III0.

12. Малыгин А.Г., Любашевский Н.М. Гидродинамическая модель транскупиллярного обмена. -В кн: Международный биофизический конгресс. Секция ЕХХ, М., 1972, кн.4, с. I82-I83.

13. Любашевский Н.М., Шерстобитов С.А. Содержание минеральных веществ у некоторых водных и наземных животных (по данным нейтронно-активационного анализа и плазменной фотометрии). -В кн: Тез. докл. III Всесоюзного совещания по активационному анализу, Ташкент, 1972, с. I29-I30.

14. Попов Б.В., Любашевский Н.М., Безель В.С. Математическое моделирование распределения Ca-45 при перфузии переживающей конечно-

сти крысы как метод изучения сорбционных свойств тканей. - ВИНИТИ, 1972, № 3414-71 Деп., 15 с.

15. Любашевский Н.М. Попытка анализа связей биохимического состава, структуры и минерального обмена нормальной и регенерирующей костной ткани. -В кн.: Биохимические исследования в травматологии и ортопедии. М., 1972, с.78-81.

16. Любашевский Н.М. Каузальная оценка накопления радиоизлучателей в костной мозоли. -В кн.: Вопросы радиологии и онкологии. Н.Тагил, 1972, с.54-57.

17. Любашевский Н.М. Материалы к гистометаболической модели инкорпорирования остеотропных радиоизотопов. -В кн.: Применение радиоактивных изотопов в диагностике и лечении, Свердловск, 1973, с.26-31.

18. Любашевский Н.М., Добринский Л.Н. Тканевое дыхание и обмен радиоизотопов в костной ткани при воздействии проникающей радиации. -В кн.: Биоэнергетика при лучевом поражении живых организмов, Л., 1973, с.186-188.

19. Любашевский Н.М. Изучение трансмембранных потоков ионов кальция-45, фосфора-32, иттрия-91, цезия-137 в опытах на переживающих тканях. -В кн.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме, Свердловск, 1974, с.19-24.

20. Любашевский Н.М., Меншикова Г.А., Уткина В.Ф. Соотношение составных частей скелета крыс и распределение в них стронция-85 и иттрия-91. -В кн.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме, Свердловск, 1974, с.3-11.

21. Любашевский Н.М., Шарыгин Л.М., Степина В.И. Нативные поверхности и сорбционная способность зрелой и формирующейся костной ткани. -В кн.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме, Свердловск, 1974, с.12-18.

22. Любашевский Н.М., Гидалевич Е.Н. Адекватность структурно-

транспортной модели скелетного обмена Са-45 в условиях перфузируемой конечности. – В кн: I радиобиологическая конф. социалистических стран, Шпинделерув мын Бердхихов, УССР, 1974, с. 191.

23. Малыгин А.Г., Любашевский Н.М. Моделирование обмена кальция-45 в ткани, учитывавшее структуру и гемодинамику капиллярной системы. – Биофизика, т. XX, вып. 3, 1975, с. 473–478.

24. Атомно-абсорбционное определение Fe, Mn, Zn и Ca в биологических пробах (Москаленко Н.И., Попов Б.В., Белова М.И., Любашевский Н.М., Безель В.С., Стрекаловский В.Н.). – Информационный листок ЦНТИ, Свердловск, 1975, № 76, 4 с.

25. Любашевский Н.М., Окунева М.К. Исследование участия эндокринного аппарата кальциевого обмена в метаболизме инкорпорированного иттрия-91. – В кн: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов, Свердловск, 1976, с. 125–144.

26. Любашевский Н.М., Стариченко В.И. Ауторадиографическая оценка сравнительной роли некоторых физико-химических факторов в накоплении остеотропных радиоизотопов скелетом. – В кн: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов, Свердловск, 1976, с. 18–27.

27. Сухачева Е.И., Лекохмажер С.С., Любашевский Н.М. Оценка вклада крови и некоторых тканей в распад хелатных комплексов иттрия-91 в организме. – В кн: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов, Свердловск, 1976, с. 128–142.

28. Любашевский Н.М., Гидалевич Е.Я. Адекватность структурно-транспортной модели скелетного обмена Са-45 в условиях перфузируемой конечности. – Вестник медицинского института им. Пуркине, Градец Кралове, ЧССР, 1977, т. 18, № 5, с. 869–872.

29. Любашевский Н.М. Гомеостаз кальция при длительной внутривенной инфузии растворов CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{-ЭДТА}$. – В кн: Биохимия экстремальных состояний, Челябинск, 1977, с. 102–104.

30. Реакция организма на острый дефицит металлов крови (Любашевский Н.М., Бузель В.С., Белова М.Н., Попов Б.В.). - В кн: Биохимия экстремальных состояний, Челябинск, 1977, с. 104-105.

31. Влияние условий развития личинок амфибий на формирование скелета и особенности кроветворения (Сызикова Л.И., Любашевский Н.М., Иванова Н.Л., Гребенникова С.И.). - Экология, 1977, с. 63-70.

32. Изучение роли альбумина в распределении иттрия-91 в организме (Семенов Д.И., Сухачева Е.И., Любашевский Н.М., Архипова Т.П. Ильиных А.П.). - В кн: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов, Свердловск, 1978, с. 36-43.

33. Роль эндокринного аппарата кальциевого обмена в выведении цинка комплексоном (Любашевский Н.М., Бузель В.С., Попов Б.В., Белова М.Н.). - В кн: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск, 1978, с. 16-22.

34. Любашевский Н.М., Лекохмакер С.С. Анализ сорбции и десорбции тканями комплексных и простых солей иттрия-91 в опытах на перфузируемой конечности. - В кн: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск, 1978, с. 23-27.

35. Любашевский Н.М. Исследование причин неравномерного микрораспределения иттрия-91 на костных поверхностях. - В кн: II радиобиологическая конф. социалистических стран, НРБ, София, 1978, с. I74-I75.

36. Любашевский Н.М., Гидалевич Е.Я. Математическое моделирование роли капиллярной стенки в кинетике радиоизотопов в кости и мягких тканях. - В кн: II радиобиологическая конф. социалистических стран (Варна), София, 1978, с. I75-I76.

37. Попов Б.В., Бузель В.С., Любашевский Н.М. Анализ кинетики обмена микроэлементов в скелете. - В кн: Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине. Ивано-Франковск, 1978, т. I, с. 160-161.

38. Любашевский Н.М. К анализу основных принципов межвидовой экстраполяции параметров обмена остеотропных радиоизотопов. - В кн: I Всесоюзная конф. по с/х радиологии. М., 1979, с. 170-171.
39. Хайретдинов Ш.Х., Любашевский Н.М. Относительный вес скелета и содержание в нем костной ткани у озерной лягушки и сибирского углозуба в условиях двухмесячного содержания в воде после метаморфоза. - В кн: Информационные материалы Института экологии растений и животных УНЦ АН СССР, Свердловск, 1979, с. 54.
40. Любашевский Н.М., Киппер С.Н., Ястребов А.П. Способ определения степени костеобразования в эксперименте. - Авторское свидетельство № 709061, 1979.
41. Любашевский Н.М. Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных. - М: Наука, 1980, с. 255.
42. Любашевский Н.М., Стариченко В.И., Попов Б.В. Математическая модель влияния морфо-физиологических факторов обмена на метаболизм радионуклидов в скелете позвоночных. - В кн: Математическое моделирование в медицине и биологии. Свердловск, 1981, с.24-26.
43. Модель эндокринной регуляции метаболизма радионуклидов в скелете (Попов Б.В., Любашевский Н.М., Безель В.С., Лихтарев И.А., Репин В.С.). - В кн: Математическое моделирование в медицине и биологии. Свердловск, 1981, с. 27-28.
44. Любашевский Н.М. Популяционные аспекты экологии человека. - В кн: Философские и социальные аспекты взаимодействия современной биологии и медицины. М., 1982, с. 188-189.
45. Стариченко В.И., Попов Б.В., Любашевский Н.М. Анализ индивидуальной вариабельности обменных процессов в скелете крысы. - В кн: Грызуны. Л., 1983, с. 193-194.

118

Любашевский