РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ. РАДИОЭКОЛОГИЯ, 2019, том 59, № 1, с. 103–112

РАДИОЭКОЛОГИЯ

УДК 539.163:611.018.4:612.392.6:57.084

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР ДЕПОНИРОВАНИЯ ^{90}Sr: ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

© 2019 г. В. И. Стариченко*

Институт экологии растений и животных УрО РАН, Екатеринбург, Россия

** E-mail: starichenko@ipae.uran.ru*

Поступила в редакцию 11.04.2018 г.

Исследование кинетики остеотропных радионуклидов (в частности ^{90}Sr) в зависимости от функционального состояния костной ткани связано с существующей угрозой радиационных инцидентов и все большим использованием медицинских радионуклидных препаратов для лечебных и диагностических целей. Остеотропные радионуклиды, накапливаясь в скелете и оставаясь в нем на продолжительный срок, являются источниками хронического внутреннего облучения. Величина их инкорпорации (результирующая процессов накопления и выведения) зависит от множества эндо- и экзогенных факторов. Важнейшим эндогенным фактором является минеральная плотность кости (МПК) – одна из основных ее характеристик. В данной работе изучена зависимость величины накопления ^{90}Sr от МПК после однократного введения радионуклида. Исследование проведено в лабораторном эксперименте на половозрелых разновозрастных линейных мышах CBA, развивающихся в стандартных условиях вивария и под влиянием факторов, модифицирующих ростовые процессы в организме. Показана обратная корреляция ($r = -0.77$, $p < 0.0001$) между накоплением ^{90}Sr и степенью минерализации скелета. Проведено сравнение с данными, ранее полученными нами в природной среде на двух видах мышевидных грызунов, обитающих в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа в условиях хронического поступления ^{90}Sr.

Ключевые слова: ^{90}Sr, скелет, модифицирующие факторы развития, мыши CBA, минеральная плотность кости (МПК)

DOI: 10.1134/S0869803119010107

Актуальность проблемы исследования механизмов кинетики остеотропных радионуклидов (^{90}Sr, ^{224,226,228}Ra, ^{238,239}Pu, ^{241}Am и других) и выявление факторов, от которых зависят особенности их метаболизма, связаны с неснижающейся угрозой радиационных инцидентов и аварий, при которых радионуклиды поступают в организм больших групп населения и сельскохозяйственных животных [1–3], а также с широким применением радиофармпрепаратов для целей диагностики и лечения. Накапливаясь в скелете под слоями вновь образующейся кости, остеотропные радионуклиды задерживаются в нем на длительный срок и становятся источником хронического облучения близлежащих тканей и всего организма, которое может вызвать хроническую лучевую болезнь, канцерогенез и уменьшение продолжительности жизни [3–6].

Существование значительных индивидуальных различий кинетики остеотропных радионуклидов характерно даже для однородных по полу и возрасту выборок. В частности, в лабораторном эксперименте среди интактных животных встречаются особи, существенно различающиеся по метаболическим характеристикам [7, 8]. Использование же средних величин для отдельного индивида может привести к существенной ошибке в оценке кинетики радионуклида [3, 9, 10] и соответственно дозы внутреннего облучения. Например, индивидуальная изменчивость депонирования в ряде случаев приводит к различиям в эффекте внутреннего облучения более чем на порядок величин [11].

Изучение в лабораторных экспериментах показало, что кинетика остеотропных веществ в организме позвоночных зависит от морфофизиологических факторов (МФФ) самого организма [12–14]. МФФ представляют собой функциональную систему, состоящую из морфологических структур, физиологических процессов, физико-химических и биохимических реакций, которые определяют накопление в костной ткани и выведение из нее остеотропных веществ. Параметры МФФ закономерно изменяются в процессе роста и развития организма. Как эндогенные, так и экзогенные влияния на обмен веществ в скелете опосредуются через систему МФФ.

Минеральная насыщенность (плотность) кости (МПК) является одним из МФФ. Молодая недообызвествленная кость более проницаема для радионуклидов, которые затем фиксируются в минеральной фракции. Влияние минеральной насыщенности кости на депонирование остеотропных веществ известно давно [15–18]. Есть указания на пониженную аккумуляцию ^{90}Sr при увеличении степени минерализации скелета животных из зон, загрязненных радионуклидами [19]. Нами также показана отрицательная корреляция этих характеристик у животных, обитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа), образовавшегося в результате аварии на химкомбинате "Маяк" в 1957 г. [7]. Однако для понимания особенностей формирования дозовых нагрузок на скелет и целостный организм в условиях хронического поступления ^{90}Sr требуется более детальное изучение обнаруженной взаимосвязи. Это связано с тем, что изменение МПК, трансформируя задержку ^{90}Sr, оказывает влияние на поглощенную тканевую дозу. Такое исследование возможно провести в строго контролируемых условиях лабораторного эксперимента.

Одним из наиболее важных физиологических факторов, модифицирующих кинетику обмена радионуклидов и биологические эффекты, вызванные инкорпорированными радионуклидами, является возраст [4, 12, 20–27 и др.], с которым связано изменение гормонального фона, регулирующего скорость накопления и выведения костных минералов. Кроме того, процессы роста скелета с рождения до взрослого состояния сопровождаются повышением уровня минерализации скелета (у человека с определенного возраста начинается уменьшение), определяющего прочность костей [17, 18, 28–32], однако необходимо исследование, позволяющее оценить количественную связь метаболических и морфофизиологических параметров скелета индивидов разных возрастов. В литературе исследование динамики минеральной плотности костной ткани мышевидных грызунов под влиянием возраста или экзогенных воздействий представлено недостаточно полно [33–37].

Поскольку кинетика остеотропных радионуклидов в значительной степени определяется кинетикой естественных костных минералов (кальций, фосфор), то все факторы, влияющие на минеральный обмен млекопитающих (количество минералов и белков в диете, изменение гормонального фона и т.п.), будут влиять на кинетику остеотропных радионуклидов.

Цель работы – изучить влияние эндо- и экзогенных факторов на индивидуальное накопление остеотропного ^{90}Sr, связанное с МПК. Поскольку МПК закономерно определяется ростом и развитием организма, в конкретные задачи исследования входила оценка взаимосвязи накопления ^{90}Sr и МПК у лабораторных инбредных мышей разных возрастов, развитие скелета которых проходило на фоне модифицирующих факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование проведено на инбредных мышах линии СВА (n = 444), разведенных в виварии ИЭРиЖ УрО РАН. С целью модификации процессов роста для некоторых групп использована несбалансированная диета (овсяная монодиета) самок с момента рождения у них потомства. Нами ранее показано [14], что овсяная монодиета у линейных мышей, начатая с момента рождения (вначале – опосредованно – через молоко матери), приводит к замедлению ростовых процессов (в том числе, скелета). Это связано с недостатком пластических веществ, необходимых для естественного развития детенышей. Белки овса дефицитны по многим аминокислотам (метионин, гистидин, триптофан и лизин) [38]. Кроме того, овсяная монодиета снижает всасывание кальция в кишечнике и увеличивает выведение кальция из скелета. Эти недостатки практически полностью компенсируются материнским организмом во время беременности, и, в значительно меньшей степени, во время лактации. Однако при последующем развитии происходит замедление роста и минерализации скелета детенышей.

Во избежание несовместимого с жизнью и здоровьем дефицита кальция и витаминов в рацион всех экспериментальных животных включали минеральную подкормку кусковым мелом (ad libitum) и свежую зелень (в том числе при содержании животных на измененной диете). Эти добавки, однако, не компенсировали полностью дефицит белка и минералов в рационе.

Самки и их потомство сразу после родов были разделены на две группы – "контроль" и "монодиета". Контрольных (интактных) животных содержали на стандартном рационе вивария, животных группы "монодиета" – на овсяной монодиете (в течение всего периода молочного вскармливания и до конца эксперимента). В месячном возрасте самки были отсажены от детенышей.

В возрасте 8 нед части потомства из групп "монодиета" и "контроль" однократно внутрибрюшинно был введен ^{90}Sr (3.2 кБк на животное), остальным – в 12 нед (животные 1-го и 2-го возраста соответственно). Использовано индикаторное количество радионуклида, которое в 200–300 раз меньше количества, вызывающего острые токсические эффекты, а дозы облучения, создаваемые им, не приводят к нарушению процессов жизнедеятельности организма [23, 39, 40]. Через

Таблица 1. Удельная активность ^{90}Sr в костной ткани, массовые показатели животных и коэффициент озоления костей через 3 нед после введения радионуклида ($M \pm m$)

Возраст, нед	Группа	Пол	n	Масса тела, г	Масса бедренных костей[1)], г	Коэффициент озоления	^{90}Sr, % от исх/г
11	Контроль-1	Самцы	94	18.8 ± 0.1*	0.1031 ± 0.001*	0.29 ± 0.002	27.9 ± 0.7*
		Самки	72	16.0 ± 0.1	0.0969 ± 0.001	0.30 ± 0.002	31.0 ± 0.8
		Среднее по группе	166	17.6 ± 0.2	0.1004 ± 0.001	0.30 ± 0.001	29.2 ± 0.5
	Монодиета-1	Самцы	62	11.8 ± 0.3	0.0733 ± 0.001	0.22 ± 0.003	51.2 ± 1.1
		Самки	71	11.6 ± 0.2	0.0722 ± 0.001	0.23 ± 0.003	49.3 ± 1.0
		Среднее по группе	133	11.7 ± 0.2**	0.0727 ± 0.001**	0.23 ± 0.002**	50.2 ± 0.7**
15	Контроль-2	Самцы	51	22.8 ± 0.3*	0.1206 ± 0.001	0.33 ± 0.002	18.9 ± 0.3*
		Самки	31	19.8 ± 0.2	0.1178 ± 0.001	0.34 ± 0.003	22.0 ± 0.5
		Среднее по группе	82	21.7 ± 0.3	0.1196 ± 0.001	0.33 ± 0.002	20.1 ± 0.3
	Монодиета-2	Самцы	19	15.0 ± 0.4*	0.0894 ± 0.002	0.24 ± 0.004	36.5 ± 2.2
		Самки	34	13.0 ± 0.4	0.0837 ± 0.002	0.25 ± 0.006	41.3 ± 1.8
		Среднее по группе	53	13.7 ± 0.3**	0.0858 ± 0.002**	0.25 ± 0.004**	39.2 ± 1.4**

[1)] Обе кости.
* Различия между самцами и самками значимы на уровне $p < 0.05$ (по t-критерию Стьюдента).
** Различия между опытной и соответствующей контрольной группой значимы на уровне $p < 0.01$ (по t-критерию Стьюдента).

3 нед (в возрасте 11 и 15 нед соответственно) животные были подвергнуты эфирной эвтаназии. Инъекцию ^{90}Sr и эвтаназию животных осуществляли под эфирным наркозом [41, 42]. Таким образом, всего было сформировано четыре экспериментальные группы: “контроль”–1 и –2, “монодиета”–1 и –2; индексы 1 или 2 указывают на возраст животных.

С целью выявления начального срока формирования различий (между контролем и опытом) в накоплении ^{90}Sr были сформированы подгруппы, включающие по пять животных из каждой группы 1-го возраста (“контроль”–1.1 и “монодиета”–1.1). Эти животные были подвергнуты эвтаназии через 1 сут после введения радионуклида.

Исследовали накопление ^{90}Sr в бедренной кости, так как принято считать, что у лабораторных грызунов она репрезентативно отражает процессы, протекающие в целостном скелете [12, 43]. Костную ткань (в анализ брали обе кости) озоляли до постоянной массы при температуре 600 °C в течение 5 ч, затем с помощью мокрого озоления готовили пробы для радиометрии [44].

Радиометрию проб осуществляли на приборе бета-счета VAG–120 (VEB RFT Messelektronik, Германия). Для расчета удельной активности образцов (% от введенного на г сырой кости) градуировку прибора производили по серии калийных эталонов [44]. Для простоты изложения под активностью ^{90}Sr подразумевали активность, обусловленную ^{90}Sr + ^{90}Y.

Минеральная плотность костной ткани – это количество минералов в расчете на единицу объема или площади кости. В наших исследованиях показателем МПК считали коэффициент озоления, т.е. количество минералов (золы) в расчете на единицу массы сырой кости.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Для описания данных использовали среднее значение и стандартную ошибку среднего. Значимость различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни. Для анализа связи между удельной активностью ^{90}Sr и МПК использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона. Статистический вывод осуществляли на 5% уровне значимости ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Массовые характеристики, величина коэффициента озоления и результаты радиометрического анализа костной ткани экспериментальных животных, подвергнутых эвтаназии через 3 нед после введения ^{90}Sr, представлены в табл. 1.

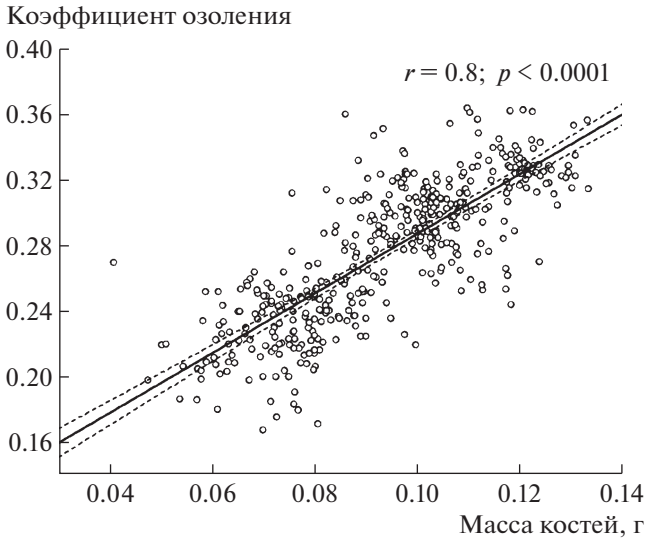

Рис. 1. Величина коэффициента озоления в зависимости от массы костей. Пунктиром обозначены границы 95%-ного доверительного интервала для линии регрессии.

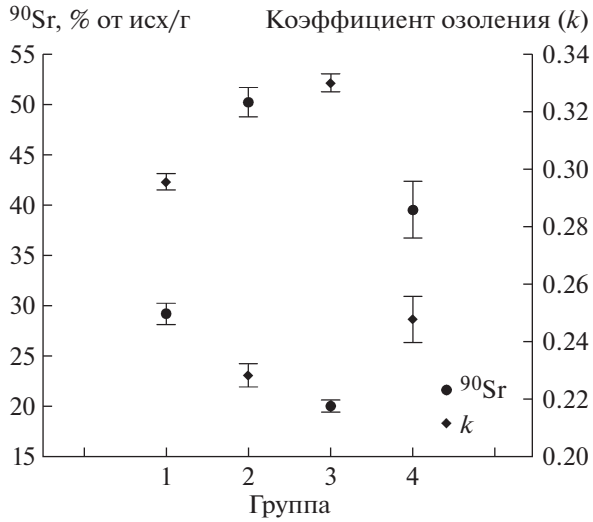

Рис. 2. Сравнительное изменение удельной активности ^{90}Sr и коэффициента озоления костной ткани у мышей экспериментальных групп: 1, 3 – контроль; 2, *4* – монодиета (возраст 11 и 15 нед соответственно). Показан средний ±95%-ный доверительный интервал.

Для массовых характеристик и коэффициента озоления четко прослеживается возрастная тенденция их увеличения: у животных в возрасте 11 нед все они значимо ($p < 0.01$) меньше тех же показателей 15-недельных животных. Это свидетельствует о продолжающемся росте экспериментальных животных и о повышении минеральной плотности их костей.

На протяжении всего эксперимента животные, содержавшиеся на овсяной диете, были гораздо мельче контрольных (без выраженных диспропорций в размерах тела). Их характеристики значимо ниже соответствующих контрольных. Причем изменения массы тела и бедренных костей пропорциональны друг другу, а увеличение зольности костей пропорционально изменению их массы (рис. 1).

Отметим также различие поведенческих и физиологических реакций животных групп “монодиета” и “контроль”. Например, у контрольных животных уже в возрасте 11 нед наблюдали случаи спаривания и последующей беременности самок (родивших и беременных самок выбраковывали из эксперимента, их число было около 5%) и отсутствие такового у животных, содержавшихся на овсяной монодиете, как первой, так и второй возрастной групп. Кроме того, при неполноценном рационе питания отсадка самок в месячном возрасте потомства приводила к гибели части детенышей от истощения (около 3–4%), так как они оказались не готовы к переходу на самостоятельное питание. Приведенные факты свидетельствуют не только о нарушении ростовых процессов, но и о задержке развития и гормональных сдвигах в организме опытных животных.

Как в контроле, так и в опыте наблюдается значимое снижение уровня депонирования ^{90}Sr с возрастом. При этом аккумуляция ^{90}Sr у животных опытных групп значимо ($p < 0.01$) выше.

Влияние пола животных на массовые показатели и аккумуляцию ^{90}Sr выявлено не во всех экспериментальных группах. Половой диморфизм характеристик массы у большинства видов позвоночных хорошо известен. На метаболические показатели половая принадлежность животных влияет в меньшей степени. Например, для ^{90}Sr половые различия значимы в обеих контрольных, но отсутствуют в опытных группах. Половые различия для коэффициента озоления не обнаружены.

Сравнение уровня аккумуляции ^{90}Sr и величины коэффициента озоления, который является индикатором МПК, представлено на рис. 2. Видно, что величина накопления ^{90}Sr и коэффициент озоления зеркально соотносятся друг с другом. Бóльшей величине депонирования ^{90}Sr соответствует меньшая степень минеральной насыщенности кости.

Зависимость депонирования ^{90}Sr от зольности костей представлена на рис. 3. Выявлена отрицательная корреляция ($r = -0.77$, $p < 0.0001$) между величиной накопления ^{90}Sr и коэффициентом озоления.

В табл. 2 представлены исследуемые показатели 8-недельных экспериментальных животных через 1 сут после введения ^{90}Sr. Различия между опытной и контрольной группой для всех показателей значимы на уровне $p < 0.01$ (по *U*-тесту Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Массовые характеристики. Изменение массовых показателей в экспериментальных группах совпадает с полученными нами ранее данными: животные, длительное время содержавшиеся на овсяной монодиете, резко отстают от сверстников, развивающихся на фоне стандартной диеты или монодиеты, имевшей место в другие периоды пре- и постнатального развития [14]. Влияние возраста выражается в росте животных и увеличении массы тела и скелета. Эффект фактора “пол” проявляется в распространенном в природе явлении полового диморфизма массовых характеристик (в частности, массы тела).

МПК. Увеличение зольности костей животных всех экспериментальных групп отражает возрастную закономерность. Различия между одновозрастными группами связаны с использованной диетой.

Интерес представляет сравнение 2-й опытной группы с 1-м контролем: опытные животные в возрасте 15 нед по всем изученным показателям еще не достигли уровня 11 нед контрольных животных. Например, масса тела – 13.7 ± 0.3 и 17.6 ± ± 0.2 г; масса бедренных костей – 0.0858 ± 0.002 и 0.1004 ± 0.001 г; коэффициент озоления – 0.25 ± 0.004 и 0.30 ± 0.001 соответственно. Эти данные были расценены нами как несоответствие физиологического и хронологического возрастов костной ткани животных опытных групп. Т.е. диета, состоящая в течение длительного времени из овса, замедляет не только темп роста тела, но и дифференциацию морфологических структур скелета и свидетельствует о необходимости учета в физиологических исследованиях всех экзогенных факторов. В литературе имеются указания на снижение темпов созревания скелета как на неспецифическую реакцию костной системы на различные патологические состояния или длительное содержание животных на измененных диетах, при которых наблюдается недостаточное поступление в организм веществ, необходимых для нормального образования костной ткани, прежде всего кальция, витаминов и белков, что тормозит ростовые процессы и изменяет химический состав костей [45–47].

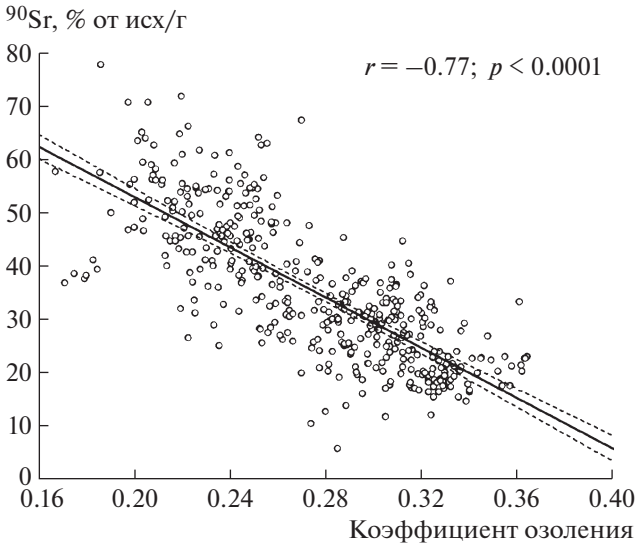

Рис. 3. Удельная активность ^{90}Sr в зависимости от коэффициента озоления кости. Пунктиром обозначены границы 95%-ного доверительного интервала для линии регрессии.

Накопление ^{90}Sr. Межгрупповые различия в накоплении ^{90}Sr связаны с различием возрастов на момент инъекции и воздействием на протяжении длительного времени экзогенного фактора – овсяной монодиеты. Аккумуляция ^{90}Sr значимо выше у животных опытных групп, что соответствует данным других авторов об изменении поведения остеотропных радионуклидов под влиянием эндо- и экзогенных факторов, например, при изменении диеты и гормонального статуса организма (см. обзор [14]).

Отсутствие половых различий в накоплении ^{90}Sr соответствует давно утвердившемуся в радио-

Таблица 2. Удельная активность ^{90}Sr в костной ткани, массовые показатели животных и коэффициент озоления костей через 1 сут после введения радионуклида ($M \pm m$)[1]

Группа	*n*	Масса тела, г	Масса бедренных костей, г	Коэффициент озоления	^{90}Sr, % от исх/г
Контроль-1.1	5	16.2 ± 1.0	0.0852 ± 0.004	0.30 ± 0.007	54.7 ± 3.6
Монодиета-1.1	5	10.7 ± 0.8	0.0586 ± 0.003	0.23 ± 0.003	93.7 ± 7.8

[1] Данные через 3 нед после введения ^{90}Sr представлены в табл. 1.

биологии мнению об относительно небольшом вкладе половых особенностей в накопление большинства остеотропных радионуклидов [14, 24, 48–50]. Исключение составляют период беременности и лактации, когда в организме самок происходят изменения в минеральном обмене [19, 23, 27, 51, 52], а также период быстрого роста, когда формируется масса скелета. Темп накопления вещества и его количество в это время различаются у самцов и самок за счет полового диморфизма в размерах скелета (тела) [27, 52].

Связь МПК и накопления ^{90}Sr. За 1 мес. (временной разрыв между 1-м и 2-м возрастом) коэффициент озоления у всех животных увеличился на 8–10% (что указывает на соответствующее увеличение минерализации кости), уровень накопления ^{90}Sr за этот срок снизился на 20–30%. Различия между одновозрастными контрольными и опытными, находившимися на овсяной монодиете животными, по этим показателям еще больше: по коэффициенту озоления различия составили 20–25%, по регистрируемой удельной активности – 70–95%.

У животных 1-го возраста через 1 сут после введения ^{90}Sr (табл. 2) процент удержанного ^{90}Sr почти в 2 раза больше, чем у животных этой же группы через 3 нед. (табл. 1): в контрольной группе – 54.7 ± 3.6 и 29.2 ± 0.5%, в группе “монодиета” – 93.7 ± 7.8 и 50.2 ± 0.7% соответственно. Это связано со значительным биологическим выведением радионуклида в начальные сроки после введения. Значительную величину разброса данных радиометрии через 1 сут после введения можно объяснить небольшим количеством животных в группах. Однако различия по всем параметрам между животными групп “контроль”–1.1 и “монодиета”–1.1 значимы ($p < 0.01$).

Соотношение уровня накопления ^{90}Sr у животных групп “контроль”–1 и “монодиета”–1 равно 1.7 как через 1 сут, так и через 3 нед, прошедшие после введения радионуклида (93.7/54.7 = = 1.7 и 50.2/29.2 = 1.7 соответственно). У животных 2-го возраста это соотношение равно = 1.9 (39.2/20.1), однако различия с 1-м возрастом недостоверны. Это означает, что различия в депонировании ^{90}Sr между контрольными и опытными животными формируются в 1-е сутки после введения радионуклида, и коэффициент озоления (величину МПК) можно считать фактором депонирования ^{90}Sr.

Полученные данные находятся в хорошем соответствии с физиологией костной ткани. Молодая кость пронизана густой сетью кровеносных сосудов, она содержит больше воды и органических веществ, чем старая. В то же время отношение количества минералов в старой и вновь образующейся кости редко превышает 1.5 : 1, что способствует повышенной диффузии в молодой кости. При этом отношение уровня аккумуляции остеотропных радионуклидов, накапливающихся в этих структурах, может составлять 1 : 10 или даже 1 : 20 [16]. С возрастом замедляются рост кости и связанная с ним перестройка, что приводит к увеличению доли старой, полностью минерализованной и неактивной костной ткани. Существенное различие в депонировании радионуклидов в зрелой (старой) и молодой (вновь образующейся) костной ткани и ее обусловленность степенью минерализиции обсуждаются еще с 60-х годов прошлого века [15–18]. Роль МПК наглядно демонстрирует диффузное отложение остеотропных радионуклидов, в частности ^{90}Sr, в эмбриональной слабо минерализованной, благоприятной для диффузии кости, в то время как в зрелой кости с высокой минеральной плотностью радионуклид откладывается преимущественно на костных поверхностях [12]. Доля радионуклида на поверхностях кости, из которых происходит его выведение, у зрелых животных значительно выше, чем у молодых особей с более диффузным характером отложения. Поэтому даже при равной доле элиминации костного вещества поверхностей у молодых животных скелетное удержание выше [12, 15, 16, 54–56]. Радиометрические данные подтверждают это положение: у опытных животных с меньшей зольностью костей удельная активность ^{90}Sr больше, чем у контрольных.

Даже в наблюдениях [30], где у взрослых людей с полностью минерализованной костной тканью, проживающих в радиоактивной среде, не обнаружена связь между МПК и активностью ^{90}Sr в кости, указывается на возрастно-зависимое увеличение МПК и уровней накопления ^{90}Sr в период роста организма, что согласуется с приведенными данными.

Ранее на крысах линии Вистар нами было выявлено снижение скорости периостального костеобразования на уровне середины диафиза бедренной кости с 8.5 ± 0.5 до 2.3 ± 0.3 мкм/сут в течение первых 4 мес жизни [14]. В связи с этим представляет интерес изучение обусловленности костного метаболизма интенсивностью аппозиционного роста и костной перестройки в нормальных и модифицированных условиях развития скелета, в том числе после отмены модифицирующего воздействия.

Закономерности, выявленные нами в данном лабораторном эксперименте, нашли свое подтверждение при исследовании природных естественных популяций грызунов [57]. При исследовании аккумуляции ^{90}Sr в костной ткани двух видов мышевидных грызунов: мышь полевая (*Apodemus agrarius* Pall., 1771) и малая лесная мышь (*Sylvaemus uralensis* Pall., 1811), обитающих в зоне ВУРСа с плотностью загрязнения ^{90}Sr 0.074–3.7 и 3.7–18.5 МБк/м^2 (2–100 и 100–500 Ки/км^2 –

периферия и эпицентр соответственно) выявлена обратная зависимость удельной активности ^{90}Sr и МПК. Корреляционная связь удельной активности ^{90}Sr и МПК составляет в эпицентре –0.42–(–0.44) ($p \leq 0.0001$); на периферии – –0.21 ($p = 0.0024$). Более низкая обусловленность аккумуляции ^{90}Sr МПК на периферии ВУРСа связана с тем, что здесь идет более интенсивное, чем по оси следа, перемешивание животных с мигрантами из сопредельной контрольной зоны [58]. То есть эффект эндогенного фактора – МПК – статистически значим на фоне существенных флюктуаций ^{90}Sr в среде (мозаичности загрязнения территории).

Следует отметить, что слабоминерализованная кость присуща ряду системных заболеваний скелета, которые характеризуются уменьшением доли костной ткани в объеме костных органов, накоплением в костях неминерализованного или слабо минерализованного остеоида, усиленной васкуляризацией пораженных участков, снижением прочности костей и возрастанием риска их переломов от минимальной травмы или без таковой [59, 60]. При этом меняются площадь костных поверхностей и их “качество” (степень минерализации), чем в значительной степени объясняется повышенное накопление диагностических радиофармацевтических препаратов [61, 62]. Например, у больных остеомиелитом в острой стадии их накопление в очаге поражения в 6–10 раз больше, чем в неповрежденном участке симметричной кости [63], аккумуляция ^{85}Sr в костной ткани у лиц с несовершенным остеогенезом более чем в 3 раза выше, чем в норме [64]. Следует отметить, что современные методы денситометрии для человека позволяют учитывать фактор минеральной плотности в задержке остеотропных радиофармпрепаратов.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что длительная несбалансированная диета (овсяная монодиета) способствует более интенсивному накоплению ^{90}Sr за счет замедления темпа роста тела (скелета) и запаздыванию дифференциации морфологических структур скелета.

2. Выявлена отрицательная корреляция ($r = -0.77$, $p < 0.0001$) между накоплением в кости ^{90}Sr и МПК.

3. Установлено, что явление аккумуляции ^{90}Sr в зависимости от МПК, показанное в данной работе в лабораторных экспериментах, обнаружено у двух видов мышевидных грызунов на территории ВУРСа в условиях хронического поступления ^{90}Sr. То есть выявленная закономерность характерна и для млекопитающих из радиоактивной среды. Это подтверждает достоверность экспериментально изученных механизмов радиоактивного загрязнения животных, недоступных для непосредственного наблюдения в природной среде.

4. Отмечено, что влияние функционального состояния костной ткани, в частности МПК, на кинетику остеотропных радионуклидов может иметь прикладное значение и быть использовано в случаях сомнительного диагноза при радиодиагностике патологий скелета и для расчета поглощенной тканевой дозы от радиофармпрепаратов, используемых для терапии костных раков и других целей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института экологии растений и животных УрО РАН, а также частично поддержана Комплексной программой УрО РАН (проект № 18-4-4-9).

Автор выражает благодарность Н.М. Любашевскому и Е.И. Толстых за обсуждение полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона / Под общ. ред. С.К. Шойгу. М.: Комтехпринт, 2002. 287 с.
2. *Alexakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. et al.* Large radiation accidents: Consequences and protective countermeasures. M.: IzdAT Publisher, 2004. 556 p.
3. ICRP. Publication 103. 2007. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // ICRP Ann. 2007. V. 37 (2–4).
4. ICRP. Publication 67. Age-dependent dose to members of the public from intake of radionuclides. Pt. 2: Ingestion dose coefficients. Oxford: Pergamon Press, 1993. 167 p.
5. *Аклеев А.В.* Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга, 2012. 464 с.
6. *Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и др.* Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / Под ред. В.С. Калистратовой. Изд. 2-е, перераб. М: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 556 с.
7. *Стариченко В.И.* Роль морфофизиологических характеристик скелета в депонировании ^{90}Sr: сравнительное изучение / Актуальные проблемы экологической физиологии, биохимии и генетики животных: Мат. II Междунар. науч. конф. / Мордов. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. Саранск: Мордовия–ЭКСПО, 2009. С. 136–138.
8. *Стариченко В.И.* Метаболизм остеотропных токсических веществ: наследственная детерминация // Экол. генетика. 2010. Т. VIII. № 3. С. 27–37.

9. *Likhtarev I.A., Dobroskok I.A., Ilyin L.A. et al.* A study of certain characteristics of strontium metabolism in a homogeneous group of human subjects // Health Phys. 1975. V. 28. № 1. P. 49–60.

10. *Thomas R.G., Healy J.W., McInroy J.F.* Plutonium partitioning among internal organs // Health Phys. 1984. V. 46. № 4. P. 839–844.

11. *Любашевский Н.М., Стариченко В.И., Григоркина Е.Б.* Материалы к прогнозированию индивидуальной дозовой нагрузки при хроническом облучении остеотропными радионуклидами // I Всесоюз. радиобиол. съезд, Москва, 21–27 авг. 1989 г.: Тез. докл. Т. IV. Пущино, 1989. С. 965–967.

12. *Любашевский Н.М.* Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных. М.: Наука, 1980. 255 с.

13. *Любашевский Н.М., Попов Б.В., Мокроносов А.А. и др.* Биологические основы межвидовых экстраполяций параметров скелетного метаболизма / Пограничные проблемы экологии: Сб. науч. тр. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. С. 84–102.

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

15. *Ньюман У., Ньюман М.* Минеральный обмен кости. М.: Иностр. лит-ра, 1961. 270 с.

16. *Энгстрем Э., Бьёрнерстед П., Клемендсон К., Нельсон Э.* Кость и радиоактивный стронций: Пер. с англ. М.: Медгиз, 1962. 128 с.

17. Публикация МКРЗ 23. Человек: Медико-биологические данные: Докл. рабочей группы Комитета II МКРЗ по условному человеку. М.: Медицина, 1977. 496 с.

18. Публикация МКРЗ 89. Основные анатомические и физиологические данные для использования в радиационной безопасности: Референтные значения. М.: Медкнига, 2007. 318 с.

19. *Ильенко А.И., Крапивко Т.П.* Экология животных в радиационном биогеоценозе. М.: Наука, 1989. 224 с.

20. Метаболизм стронция: сборник статей: Пер. с англ. / Под ред. В.А. Книжникова, А.А. Моисеева. М.: Атомиздат, 1971. 344 с.

21. *Osanov D.P., Panova V.P., Arefieva S.S.* Evaluation of age influence on accumulation and elimination rate of radioactive strontium // Health Phys. 1971. V. 21. № 2. P. 205–210.

22. Age-Related Factors in Radionuclide Metabolism and Dosimetry // Radiation Protection Programme and the Commissariat à l'Energie Atomique, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France / Eds G.B. Gerber, H. Métivier, H. Smith. 1987.

23. *Баженов В.А., Булдаков Л.А., Василенко И.Я. и др.* Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества: Справочное издание. Л.: Химия, 1990. 464 с.

24. *Шведов В.Л., Аклеев А.В.* Радиобиология стронция-90. Челябинск: УНПЦ РМ, 2001. 298 с.

25. *Калистратова В.С., Заликин Г.А., Нисимов П.Г. и др.* Биокинетика радионуклидов как функция возраста экспериментальных животных // Радиац. биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. Вып. 3. С. 421–426.

26. *Vakili A., Jalilian A.R., Moghadam A.K. et al.* Evaluation and comparison of human absorbed dose of (90) Y-DOTA-Cetuximab in various age groups based on distribution data in rats // J. Med. Phys. 2012. V. 37. № 4. P. 226–234.

27. *Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O. et al.* Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans // J. Radiol. Prot. 2015. V. 35. № 1. P. 87–127.

28. *Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л.* Патогенез остеопороза: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. С. 77–104.

29. *Оганов В.С.* Костная система, невесомость и остеопороз. М.: Слово, 2003. 260 с.

30. *Толстых Е.И.* Половозрастные особенности минерализации скелета у жителей радиоактивно загрязненных территорий Уральского региона: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Челябинск: Челяб. госуд. пед. ун-т, 2006.

31. ICRP. Publication 70. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: the skeleton. Oxford: Pergamon Press, 1995. 81 p.

32. Osteogenesis Imperfecta: A Translational Approach to Brittle Bone Disease / Eds J.R. Shapiro, J. Kassim, P. Sponseller. Academic Press, 2013. 578 p.

33. *Jee W.S.S., Yao W.* Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis // J. Musculoskel. Neuron Interact. 2001. V. 1. № 3. P. 193–207.

34. *Sims N.A., Clément-Lacroix P., Minet D. et al.* A functional androgen receptor is not sufficient to allow estradiol to protect bone after gonadectomy in estradiol receptor–deficient mice // J. Clin. Invest. 2003. V. 111. № 9. P. 1319–1327.

35. *Lean J.M., Davies J.T., Fuller K. et al.* A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss // J. Clin. Invest. 2003. V. 112. № 6. P. 915–923.

36. *Bigham-Sadegh A., Oryan A.* Selection of animal models for pre-clinical strategies in evaluating the fracture healing, bone graft substitutes and bone tissue regeneration and engineering // Connect Tissue Res. 2015. V. 56. № 3. P. 175–194.

37. *Guo Y., Sun N., Duan X. et al.* Estrogen Deficiency Leads to Further Bone Loss in the Mandible of CKD Mice [Electronic resource] // PLoS ONE. 2016. V. 11. № 2. URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148804

38. *Петрухин И.В., Петрухин Н.И.* Кормление домашних и декоративных животных: Справ. кн. М.: Нива России, 1992. 336 с.

39. *Журавлев В.Ф.* Токсикология радиоактивных веществ. М.: Энергоатомиздат, 1990. 336 с.

40. *Ильин Б.Н., Борисова В.В., Ветух В.А.* Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. М.: Энергоатомиздат, 1991. 160 с.

41. *Smith J.A., van den Broek F.A.R., Cantor Martorell J. et al.* Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: Summary of the report of a FELASA Working Group on Ethical Evaluation of Animal Experiments // Lab. Animals. 2007. V. 41. № 2. P. 143–160.

42. Caring for animals aiming for better science: Directive 2010/63/EU on Protection of Animals used for Scientific Purposes / European Commission, 2010.

43. *Indritz A.N., Hegarty P.V.J.* Problems in the choice of a representative bone for mineral analysis: evidence from five bones of rats at two stages of development // J. Anat. 1980. V. 131. № 2. P. 317–320.

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

45. *Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М., Жорина О.М.* Снижение темпов созревания скелета – неспецифическая реакция костной системы на различные патологические состояния // Гений ортопедии. 2002. № 1. С. 163.

46. Диетология / Под ред. А.Ю. Барановского. 4-е изд. СПб.: Питер, 2012. 1024 с.

47. Nutrient Requirements of Laboratory Animals: Fourth Revised Edition. Washington D.C.: National Academy Press, 1995. 192 p.

48. *Stover B.J.* Metabolism of radioactive isotopes which deposit mainly in the skeleton // Health Phys. 1959. V. 1. № 4. P. 373–378.

49. *Книжников В.А.* Кальций и фтор. Радиационно-гигиенические аспекты. М.: Атомиздат, 1975. 199 с.

50. *Толстых Е.И., Перемыслова Л.М., Шагина Н.Б. и др.* Особенности накопления и выведения ^{90}Sr у жителей Уральского региона в период 1957–1988 гг. // Радиац. биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 4. С. 464–473.

51. ICRP. Publication 88. Doses to the Embryo and Fetus from Intakes of Radionuclides by the Mother // ICRP Ann. 2001. V. 31 (1–3).

52. *Shagina N.B., Tolstykh E.I., Fell T.P. et al.* Strontium biokinetic model for the lactating woman and transfer to breast milk: application to Techa River studies // J. Radiol. Prot. 2015. V. 35. P. 677–694.

53. *Tolstykh E.I., Kozheurov V.P., Vyushkova O.V., Degteva M.O.* Analysis of strontium metabolism in humans on the basis of the Techa river data // Radiat. Environ. Biophys. 1997. V. 36. P. 25–29.

54. *Любашевский Н.М., Шарыгин Л.М., Степина В.И.* Нативные поверхности и сорбционная способность зрелой и формирующейся костной ткани // Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск, 1974. С. 12–18.

55. *Расин И.М., Пантелеев Л.И., Сарапульцев И.А. и др.* Закономерности формирования минеральной части скелета у млекопитающих // Журн. общей биологии. 1981. Т. 42. № 1. С. 118–121.

56. *Cabrera W.E., Schrooten I., De Broe M.E., D'Haese P.C.* Strontium and bone // J. Bone Miner. Res. 1999. V. 14. № 5. P. 661–668.

57. *Стариченко В.И.* Аккумуляция ^{90}Sr у грызунов из зоны Восточно-Уральского радиоактивного следа: влияние минеральной плотности кости // Радиац. биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 2. С. 205–213.

58. *Стариченко В.И., Любашевский Н.М., Модоров М.В., Чибиряк М.В.* ^{90}Sr в скелете как метка миграционной активности мышевидных грызунов в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа // Экология. 2014. № 3. С. 230–240.

59. *Slemenda C.W., Turner C.H., Peacock M. et al.* The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density // Osteoporos. Int. 1996. V. 6. № 2. P. 178–182.

60. *Rosen C.J., Beamer W.G., Donahue L.R.* Defining the genetics of osteoporosis: using the mouse to understand man // Osteoporos. Int. 2001. V. 12. № 10. P. 803–810.

61. *Касаткин Ю.Н., Поцыбина В.В., Левчук Д.И.* Остеосцинтиграфия при системных поражениях опорно-двигательного аппарата: параметры нормы, проблемы визуализации и анализа // Радиология – практика. 2003. № 3. С. 31–37.

62. *Love C., Din A.S., Tomas M.B. et al.* Radionuclide bone imaging: an illustrative review // RadioGraphics. 2003. V. 23. № 2. P. 341–358.

63. *Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М.* Медицинская радиология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1986. 368 с.

64. *Лихтарев И.А., Краснощекова Г.П., Доброскок А.И., Синицкий Ю.Ф.* Сообщение III. Биофизическая интерпретация особенностей обмена стронция у лиц с нормальным и нарушенным развитием скелета // Мед. радиология. 1972. Т. 17. № 1. С. 80–86.

Mineral Density of Bone Tissue as a Deposit Factor for ^{90}Sr: Experimental Data

V. I. Starichenko[#]

Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

[#] *E-mail: starichenko@ipae.uran.ru*

The study of the kinetics of bone-seeking radionuclides (in particular ^{90}Sr) depending on the functional state of bone tissue is associated with the existing threat of radiation incidents and increasing use of medical radio-

nuclide preparations for medical and diagnostic purposes. The bone-seeking radionuclides, accumulating in the skeleton and remaining there for a long time, are sources of chronic internal radiation. The magnitude of their incorporation (resulting in accumulation and elimination processes) depends on a variety of endo- and exogenous factors. The most important endogenous factor is bone mineral density (BMD) – one of its main characteristics. In this paper, we study the dependence of the ^{90}Sr accumulation on BMD after a single administration of radionuclide. The study was carried out in a laboratory experiment on mature CBA mice of different ages developing under standard vivarium conditions and under the influence of factors that modulate the growth processes in the body. An inverse correlation ($r = -0.77$, $p < 0.0001$) is shown between the accumulation of ^{90}Sr and the degree of mineralization of the skeleton. A comparison is made with the data previously obtained by the authors in the natural environment on two species of murine rodents living in a zone of the Eastern Ural Radioactive Trace under conditions of chronic intake of ^{90}Sr.

Keywords: ^{90}Sr, skeleton, modifying factors of development, NEA mice, bone mineral density (BMD)