УДК 546.42:591.471.3-932:57.084.7 10.56564/27825264_2026_2_43

ДЕПОНИРОВАНИЕ ^{90}SR ПРИ МОДИФИКАЦИИ ПРОЦЕССОВ РОСТА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

В. И. Стариченко

Институт экологии растений и животных УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

Работа посвящена изучению аккумуляции остеотропного ^{90}Sr в костной ткани и зависимости этого процесса от функционального состояния костной ткани. При оценке доз внутреннего облучения от ^{90}Sr крайне важно понимание анатомических и физиологических особенностей скелета. Уровень инкорпорации ^{90}Sr представляет собой результирующую процессов накопления и выведения радионуклида и определяется совокупностью многочисленных эндогенных и экзогенных факторов. Один из эндогенных факторов – скорость роста и перестройки (ремоделирования) костной ткани, в которой участвуют процессы аппозиционного роста в сочетании с резорбцией кости. Исследование проведено на лабораторных мышах линии CBA, у которых были модифицированы процессы роста и развития тела/скелета. В качестве корректоров выступали: несбалансированная диета с момента рождения, ее последующая отмена и введение модификатора резорбции (МР) – медицинского аналога паратиреоидного гормона (ПТГ). Величину аппозиционного роста оценивали в УФ свете на костных шлифах животных, прижизненно получивших двойную инъекцию тетрациклина, который является стабильным остеотропным веществом и образует хелатные комплексы с ионами кальция при депонировании в костных структурах. ^{90}Sr вводили мышам CBA однократно, интраперитонеально, в возрасте 8 недель. Полученные результаты интерпретируются с учетом динамики изменения другого эндогенного фактора – минеральной плотности кости (МПК), а также сопоставляются с данными, полученными для мышевидных грызунов, обитающих в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа) и подвергающихся хроническому поступлению ^{90}Sr.

Ключевые слова: ^{90}Sr; мыши CBA; костная ткань; модификация роста и ремоделирования; тетрациклиновое мечение.

1. Введение

Актуальность исследований по прогнозированию кинетики остеотропных радионуклидов (включая ^{90}Sr, изотопы радия, плутония, америция) и идентификации детерминирующих их метаболизм факторов обусловлена возрастающей угрозой радиационных аварий. Показательным примером является Уральский регион, где после аварии на ПО «Маяк» в 1957 г. ^{90}Sr стал одним из основных дозообразующих радионуклидов.

^{90}Sr – высокотоксичный, долгоживущий техногенный радионуклид, опасный персистирующий фактор из-за способности накапливаться в костях с периодом полувыведения в десятки лет и становиться эндогенным источником облучения красного костного мозга, растущей кости и костных поверхностей. Накопление ^{90}Sr приводит к раку костей, лейкемии и нарушениям кроветворения; у природных популяций – от стимуляции численности популяции до ее снижения, от функциональных сдвигов до лучевой болезни [1–5]. Исследования радиобиологических эффектов от внутреннего облучения ^{90}Sr как в естественных условиях, так и в рамках лабораторных экспериментов требуют тщательной

дозиметрической оценки [6], в которой ключевую роль играют анатомические и физиологические характеристики скелета [7].

Депонирование ^{90}Sr в скелете (результирующая процессов накопления и выведения) зависит как от экзогенных (загрязнение среды обитания и пищевых ресурсов, год и сезон отлова, внешние воздействия), так и от эндогенных факторов (вид, пол, возраст, физиологическое состояние организма). Показано, что влияние внешней среды и процессов жизнедеятельности организма опосредуется через систему морфологических и физиологических характеристик скелета, таких как площадь поверхности скелета, плотность костной ткани, трабекулярность скелета, кровоток через него, рост и резорбция скелета, диффузный обмен на поверхности кости и др. [8, 9].

Попадая в организм, ^{90}Sr откладывается на костных поверхностях и только позже проникает внутрь костной ткани. Уровень его аккумуляции зависит от интенсивности роста кости **в момент поступления радионуклида**: чем больше аппозиционный рост кости, тем выше депонирование излучателя. В отдаленные сроки, когда весь радионуклид будет прочно фиксирован костной тканью, на первое место выйдут процессы костной резорбции и перестройки, способствующие выведению инкорпорированного ^{90}Sr [8–10].

Костная ткань – динамическая метаболическая система, в которой происходят непрерывные процессы костного ремоделирования, включая рост и резорбцию. Рост кости в ширину (аппозиционный рост) приводит к «замуровыванию» отложившегося на поверхности вещества. Рост в длину сопровождается резорбцией, локальным депонированием и перемещением (дислокацией) костного материала. В результате резорбции в кровоток вместе с костным материалом поступает депонированный в резорбируемом участке радионуклид (стабильное вещество). Часть поступившего в кровь материала экскретируется, часть перераспределяется на прилежащих костных поверхностях. При этом чем выше скорость костной резорбции, тем интенсивнее выведение радионуклида из скелета. Феномен подробно описан в литературе [11]. Возрастная закономерность уменьшения аппозиционного роста кости, который отвечает за увеличение толщины кости, характеризуется снижением активности периостального костеобразования, по мере взросления образование новой костной ткани на поверхности (периосте) резко падает, сменяясь процессами ремоделирования (обмена костной ткани).

В связи с этим интерес представляет сравнительное исследование накопления ^{90}Sr у одновозрастных животных с неравновесным уровнем роста и резорбции костной ткани, а также у разновозрастных особей, у которых возрастные изменения замедляют эти процессы. В литературе [12, 13] и в собственных экспериментах [9] было обнаружено, что ростовые процессы в организме животных, длительно содержавшихся на несбалансированном рационе, замедляются, однако перевод их на стандартный рацион приводит к нормализации массовых показателей тела и скелета. Поэтому несбалансированная диета и последующая ее отмена могут служить индикаторами процессов роста кости; модификатором резорбции (МР) – введение паратиреоидного гормона (ПТГ) или его медицинского аналога, который усиливает процесс перестройки скелета, увеличивая количество резорбируемых локусов в кости.

Для количественного определения интенсивности роста кости используют тетрациклиновое мечение. Тетрациклин – остеотропное стабильное вещество, локализуется в зонах интенсивного костеобразования, где образует хелатные комплексы с ионами кальция. Это позволяет визуализировать участки роста кости в ультрафиолетовом (УФ) свете в виде желтой флуоресценции. При любом способе введения в организм включается только в **растущие** участки костей и зубов, сохраняется вплоть до резорбции этих участков [14].

Рабочей гипотезой эксперимента служило предположение, что резкое изменение роста, резорбции и перестроечных процессов в кости приведет к изменению уровня депонирования ^{90}Sr в скелете после его однократного введения.

Цель работы – изучение вариабельности кинетики ^{90}Sr у инбредных мышей под влиянием экзогенных факторов, модифицирующих динамику роста и перестройки костной ткани.

2. Материалы и методы

Исследование проведено на потомстве мышей линии CBA. В качестве модификатора ростовых процессов в организме/скелете использована несбалансированная материнская диета (овсяная монофагия) с момента родов и до окончания эксперимента, применение которой у линейных мышей вызывает резкое уменьшение массовых характеристик потомства, вначале опосредованно – через молоко матери, позже – через самостоятельное питание [9].

Сразу после родов самки и их потомство были разделены на две группы: «контроль» и «монодиета». Контрольная группа получала стандартное питание, группа «монодиета» – исключительно овсяную монодиету до момента эвтаназии детенышей. Через месяц после рождения половина потомства, содержавшаяся исключительно на овсяной диете, была переведена на стандартный виварный рацион, в это же время самки были отсажены от детенышей. Сформированы соответственно группы «монофагия» и «отмена монофагии» (рис. 1а). Во избежание 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 монодиете).

Изменение скорости ремоделирования кости (перестроечных процессов) изучено на животных путем введения *модификатора резорбции* (МР). Модификатором резорбции служил дигидротахистерол – аналог ПТГ, который в организме позвоночных животных и человека является регулятором обмена кальция и фосфора, вызывает усиление резорбции кости и уменьшение костеобразования. Половина контрольных животных в возрасте 7,5 недель стала получать per os масляный раствор дигидротахистерола: по 2 капли 4 раза ежедневно, последнее введение – одновременно с инъекцией ^{90}Sr. Сформированы группы «контроль» и «МР» (рис. 1б).

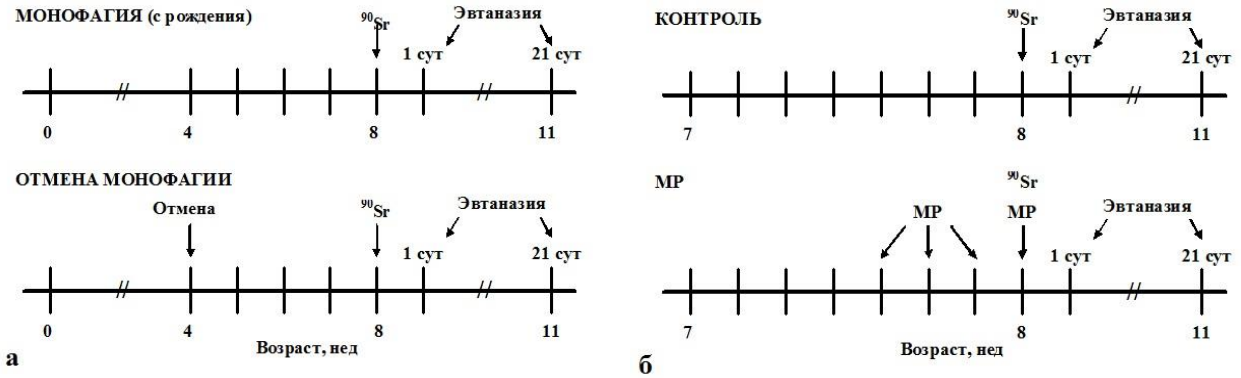

Рис. 1. Схема экспериментальных воздействий при изучении кинетики ^{90}Sr у мышей CBA: а – в условиях овсяной монофагии и после ее отмены, б – в контроле и в условиях модификации костной резорбции

В возрасте 8 недель всем детенышам однократно интраперитонеально (внутрибрюшинно) был введен ^{90}Sr (2,1 кБк на животное). Часть животных из

контрольной и опытной групп были подвергнуты эфирной эвтаназии через 1 сутки, остальные – через 21 сутки после введения радионуклида. Возраст на момент эвтаназии – 8 и 11 недель соответственно. Все болезненные процедуры и эвтаназию животных проводили под эфирным наркозом в соответствии с международными этическими стандартами [15]. Всего сформировано 8 экспериментальных групп, где индексы 1 и 2 обозначают 1-суточный и 21-суточный периоды после введения радионуклида соответственно.

Удельную активность ^{90}Sr определяли с использованием стандартных лабораторных протоколов [16].

В радионуклидном эксперименте оценить процессы роста и перестройки костной ткани у каждого животного в методическом отношении не представляется возможным. Поэтому из опытных и контрольных групп были сформированы выборки по 5 животных (всего 40), которым не вводили ^{90}Sr. Для маркирования растущих и перестраивающихся участков скелета этим животным 2 раза с интервалом в 4 суток производили подкожные инъекции тетрациклина (5 тыс. ед. на животное). В группе МР-1 введение МР проводили в промежутке между инъекциями тетрациклина (рис. 1б). Эфирная эвтаназия этих животных проведена одновременно с животными соответствующих групп радионуклидной части эксперимента. Костные шлифы готовили из тщательно препарированных и высушенных костей.

Для оценки интенсивности аппозиционного роста костной ткани применен метод флуоресцентной микроскопии в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне. В УФ тетрациклиновая метка флуоресцирует ярко-желтым свечением, а интактная кость – слабо-голубым. Учитывали наличие одинарных и двойных меток, их протяженность и локализацию. По двойной метке оценивали интенсивность роста кости. Скорость отложения костного вещества (мкм $сут^{-1}$) рассчитывали путем деления расстояния между двумя тетрациклиновыми метками на интервал времени между их введением. Одинарную метку расценивали как маркер локуса резорбции. Резорбцию количественно не определяли, ориентировались на противоположно направленный процесс – скорость аппозиционного роста, который при ремоделировании (перестройке) кости снижается. Данные по скорости аппозиционного роста и перестройки кости распространены на всю выборку животных экспериментальных групп.

Все исследованные параметры приведены для бедренной кости – репрезентативной части скелета лабораторных грызунов [9].

Анализ полученных данных выполнен с помощью лицензионных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 8,0 (StatSoft Inc.).

3. Результаты

Во всех экспериментальных группах прослеживается возрастное (8 и 11 недель) увеличение массовых показателей (табл. 1). Овсяная монофагия резко снижает массу тела и скелета по сравнению с контролем. Перевод животных на стандартный рацион ведет к восстановлению показателей до контрольного уровня (за исключением массы кости в группе «отмена монофагии-2»). В группе «МР» на оба срока исследования животные по массовым показателям не отличаются от контроля.

Аппозиционный рост кости в возрасте 8 недель значимо снижается в группах, связанных с несбалансированной диетой и усиленной резорбцией кости («контроль» – 0,62 ± 0,03, «МР» – 0,50 ± 0,03 и «монодиета» – 0,38 ± 0,04 мкм $сут^{-1}$), и возвращается к контрольному уровню у животных, за 4 недели до этого переведенных на виварный рацион (0,62 ± 0,02 мкм $сут^{-1}$). Через три недели аппозиция уменьшается во всех группах.

Накопление ^{90}Sr через сутки после его введения у животных опытных групп демонстрирует статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от контрольной группы (рис. 2, табл. 1). Минимальная аккумуляция ^{90}Sr зафиксирована у животных группы «МР-1». Животные групп «монофагия-1» и «отмена монофагии-1» имеют самый высокий уровень депонирования радионуклида при самой низкой аппозиции кости.

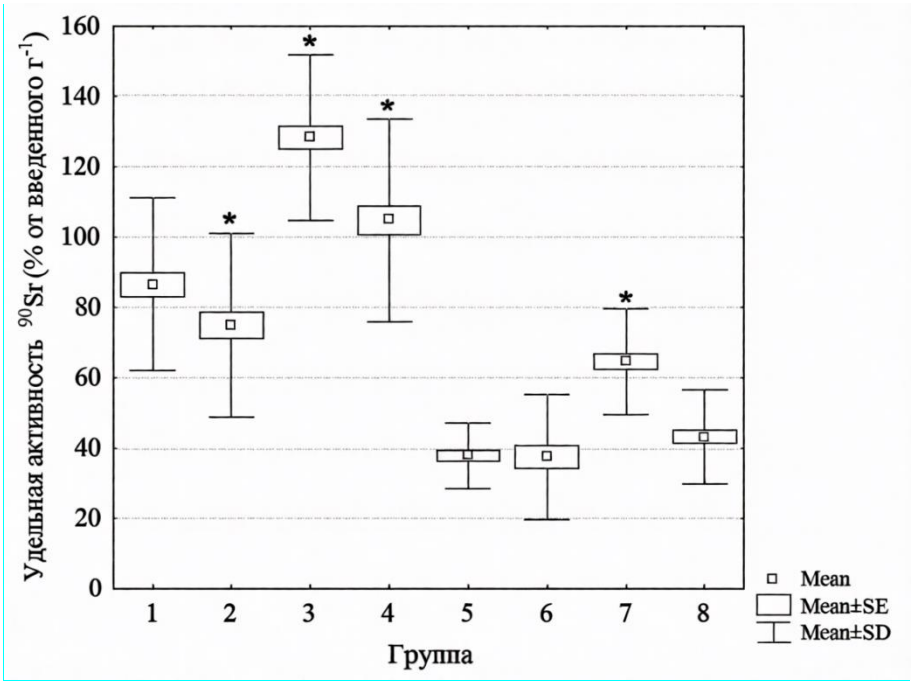

Рис. 2. Удельная активность ^{90}Sr в бедренной кости животных экспериментальных групп (1, 5 – контроль; 2, 6 – введение МР; 3, 7 – овсяная монофагия; 4, 8 – перевод на виварный рацион) через 1 и 21 сутки после введения ^{90}Sr соответственно, *p<0,05.

Таблица 1. Массовые характеристики, удельная активность ^{90}Sr, скорость периостального костеобразования на уровне середины диафиза бедренной кости и коэффициент озоления (M ± SE)

Возраст, нед.[1)]	Группа	*n*	Масса, г		^{90}Sr,		Скорость костеобразования[3)]		k озоления[4)]
			Тела	Бедренной кости	% от введенного/г	% от контроля	мкм сут$^{-1}$	% от контроля	
8	1. Контроль-1	52	13,6 ± 0,3	0,0317 ± 0,001	86,4 ± 3,4	100	0,62 ± 0,03[3)]	100	0,28 ± 0,004
	2. МР-1	52	12,5 ± 0,3	0,0310 ± 0,001	75,4 ± 3,6*	87,3*	0,50 ± 0,03**	80,6**	0,29 ± 0,005
	3. Монофагия-1	55	10,0 ± 0,4*	0,0239 ±0,001*	129,9 ± 3,3*	150,3*	0,38 ± 0,04**	61,3**	0,26 ± 0,005*
	4. Отмена[2)] монофагии-1	52	12,1 ± 0,3*	0,0286 ± 0,001	104,7 ± 4,0*	121,2*	0,62 ± 0,02	100	0,27 ± 0,003*
11	5. Контроль-2	58	17,3 ± 0,3	0,0406 ± 0,001	38,0 ± 1.2	100	0,53 ± 0,03	100	0,36 ± 0,004
	6. МР-2	30	16,3 ± 0,6	0,0350 ± 0,002*	37,4 ± 3,3	98,4	0,59 ± 0,06	111,3	0,37 ± 0,005
	7. Монофагия-2	50	12,9 ± 0,4*	0,0334 ± 0,001*	64,2 ± 2,1*	168,9*	0,36 ± 0,02**	67,9**	0,31 ± 0,004*
	8. Отмена монофагии-2	55	16,1 ± 0,3	0,0371 ± 0,001*	44,6 ± 2,0	117,4	0,50 ± 0,02	94	0,34 ± 0,005*

Примечание:
[1)] Через 1 сут. после введения ^{90}Sr возраст животных составляет 8 недель, через 21 сут. – 11 недель.
[2)] Перевод животных на стандартный рацион в возрасте 4 недель.
[3)] Выборки из 5 животных, которым не вводили ^{90}Sr.
[4)] Данные, полученные на этих же животных [31].
*Различия между опытной и соответствующей контрольной группой значимы на уровне $p \leq 0,05$ (по критерию Ньюмена – Кейлса).
**Различия между опытной и соответствующей контрольной группой значимы на уровне $p \leq 0,05$ (по критерию Манна – Уитни).

При сравнении группы МР-1 с контролем различия в аккумуляции ^{90}Sr адекватно совпадают с различиями в интенсивности костной аппозиции (табл. 1). Усиление костной резорбции вызывает некоторое замедление роста кости и увеличение перестроечных процессов. На это же указывает уменьшение количества двойных меток тетрациклина и увеличение количества одинарных. Понижение депонирования ^{90}Sr в группе «МР-1» по сравнению с контролем составляет 12,7 %, при этом скорость аппозиционного роста уменьшается на 19,4 %.

Обращает на себя внимание, что в группах «МР-1» и «отмена монофагии-1» при практически одинаковой массе тела животных (12,5 ± 0,3 г и 12,1 ± 0,3 г соответственно) и в группе «МР-1» наблюдается пониженный уровень аккумуляции ^{90}Sr, в группе «отмена монофагии-1», наоборот, повышенный: «контроль-1» – 86,4 ± 3,4; «МР-1» – 75,4 ± 3,6; «отмена монофагии-1» – 104,7 ± 4,0 % от введенного $г^{-1}$).

К 21-м суткам происходит существенное выведение радионуклида из скелета. Накопление ^{90}Sr в группах «МР-2» и «отмена монофагии-2» не выявляет статистически значимых различий с контролем и друг с другом, в то время как в группе «монофагия-2» оно остается на уровне, значительно превышающем соответствующее контрольное значение. В группе «МР-2» происходит не только восстановление костной аппозиции до контрольного уровня, но и незначительное превышение его (0,59 ± 0,06 и 0,53 ± 0,03 мкм $сут^{-1}$ соответственно). Перевод на стандартный рацион приводит к постепенной нормализации ростовых процессов.

4. Обсуждение

Имеется недостаток литературных данных, подтверждающих связь уровня накопления ^{90}Sr и морфофизиологических характеристик скелета, информация об их количественной зависимости практически полностью отсутствует. Однако по интенсивности костной аппозиции полученные нами результаты находятся в хорошем соответствии с данными других авторов, например, скорость аппозиционного роста в контрольной группе в возрасте животных 8 недель (0,62 ± 0,03 мкм $сут^{-1}$) совпадает с интенсивностью костеобразования в эпифизе бедренной кости у интактных мышей линии STR/1N (0,71 мкм $сут^{-1}$) [17]. Уменьшение скорости аппозиционного роста кости в группе «МР-1» по сравнению с контролем соответстветствует влиянию модификатора резорбции. У животных групп «монофагия» происходит уменьшение ростовых процессов на фоне резкого снижения массы тела и скелета (табл. 1), которое связано с нехваткой в рационе, состоящем только из сухого овса, пластических веществ, необходимых для естественного развития детенышей и недостаточно компенсируемых самкой во время лактации [18]. Овсяная монодиета вызывает ограниченное поступление не только белка, но и кальция, витамина D, организм перераспределяет ресурсы, замедляя рост для выживания. Быстрое снижение массы тела/скелета может быть связано также со снижением минеральной плотности костной ткани [19, 20]. Перевод животных на стандартный рацион ведет к постепенному восстановлению показателей до контрольного уровня.

Количество ^{90}Sr через 1 сутки после его введения в группе «МР-1» значимо снижается по сравнению с контролем, что находится в соответствии с физиологическим действием экзогенного модификатора резорбции. После введения МР выход ионов кальция (и депонированного в этом участке кости радионуклида) в кровь наступает через 3–4 часа и достигает максимума через 12–15 часов [21]. В это время МР увеличивает скорость резорбции костной ткани, вследствие чего уменьшается возможность формирования метки тетрациклина и отложения на этих поверхностях ^{90}Sr, величина накопления ^{90}Sr снижается (аппозиционный рост – на 19,4 %, удельная активность ^{90}Sr – на 12,7 % от контрольных значений) (табл. 1).

Через 3 недели аккумуляция ^{90}Sr в группе «МР-2» не отличается от соответствующего контроля, а интенсивность костеобразования даже несколько превышает контрольные показатели. Это связано со сложным действием ПТГ и ее

аналогов на костную ткань. Издавна подчеркивался лишь резорбирующий эффект ПТГ, и долгое время ПТГ считали гормоном, оказывающим только катаболическое действие на кость. Сейчас известно, что хроническое действие ПТГ (мы вводили МР 4 раза) оказывает стимулирующее влияние на рост кости, так как повышенная резорбция костной ткани расширяет костеобразующую поверхность, увеличивает скорость минерального отложения и инициирует формирование костной ткани на основе ремоделирования [22, 23].

С возрастом во всех группах наблюдается снижение депонированного в кости ^{90}Sr, что находится в соответствии с литературными данными [2, 4, 24, 25]. На фоне увеличения массовых характеристик происходит снижение интенсивности аппозиционного роста кости, например, в контроле на 15 % (0,62 ± 0,03 и 0,53 ± 0,03 мкм сут$^{-1}$ соответственно), у животных на овсяной монофагии на 5,3 % (0,38 ± 0,04 и 0,36 ± 0,02 мкм сут$^{-1}$ соответственно). Ранее на крысах линии Вистар нами было подтверждено возрастное (в течение первых 4 месяцев жизни) снижение скорости периостального костеобразования с 8,5 ± 0,5 до 2,3 ± 0,3 мкм сут$^{-1}$ [9]. В работах [25–27] скорость аппозиционного роста у юной собаки (возраст 3–4 месяца) и молодой взрослой (возраст 1–2 года) – равна соответственно 2–2,5 и 1,4–1,5 мкм сут$^{-1}$, то есть уменьшение с возрастом аппозиционного роста – это переход от активного формирования кости в толщину к преобладанию процессов ее резорбции при росте кости в длину.

Наблюдаемое несоответствие ожидаемой зависимости уровня ^{90}Sr от величины аппозиции кости на момент поступления радионуклида в группах «монофагия-1» и «отмена монофагии-1» (табл. 1, рис. 2) может быть связано с тем, что костные поверхности, кроме количественных параметров (скорость роста, интенсивность резорбции), характеризуются еще качественно – степенью минерализации.

Кость имеет органическую и минеральную составляющие. Молодая, недостаточно минерализованная кость с высоким содержанием органики более проницаема для радионуклидов, которые затем связываются с минеральной фракцией кости [7, 28–30], поэтому чем ниже минеральная плотность кости (МПК), тем выше уровень накапливаемого остеотропного вещества. Оценкой МПК (соотношение минерального и органического компонентов) в лабораторном эксперименте можно считать коэффициент озоления – отношение массы золы к массе сырой кости.

У исследованных животных минимальные значения коэффициента озоления наблюдаются в группах «монофагия» и «отмена монофагии» на оба срока исследования и значимое отличие от контрольных показателей (0,26 ± 0,005 и 0,27 ± 0,003 – на первый срок исследования; 0,31 ± 0,004 и 0,34 ± 0,005 – на второй); максимальные значения коэффициента озоления – у животных групп «МР» на оба срока исследования (0,29 ± 0,005 и 0,37 ± 0,005 соответственно) (табл. 1). Увеличенное накопление ^{90}Sr у животных, содержавшихся на овсяной диете, связано, как мы считаем, не только с величиной аппозиции кости, но и с замедлением минерализации их скелета. Например, бóльшая скорость роста в момент введения ^{90}Sr у животных групп «отмена монофагии-1» по сравнению с группой «монофагия-1» (0,62 ± 0,02 и 0,38 ± 0,04 мкм сут$^{-1}$ соответственно) способствует усилению аккумуляции радионуклида, однако увеличение коэффициента озоления (0,27 ± 0,003 и 0,26 ± 0,005 соответственно) ведет к снижению его депонирования. Результирующая этих процессов – уменьшение накопления ^{90}Sr в костях животных группы «отмена монофагии-1» по сравнению с группой «монофагия-1» (104,7 ± 4,0 и 129,9 ± 3,3 % от введенного соответственно), но значимое превышение уровня накопления ^{90}Sr у животных группы «контроль-1» (86,4 ± 3,4 % от введенного).

Зависимость удельной активности ^{90}Sr и коэффициента озоления кости в двух лабораторных экспериментах (данном и эксперименте другого года исследования) представлена на рис. 3а. Наблюдается обратная связь удельной активности ^{90}Sr и коэффициента озоления кости (r = –0,80 и –0,88, $p < 0,0001$ соответственно). Различия положения кривых обусловлены количеством вводимого радионуклида, разным возрастом, в котором животные получали инъекцию ^{90}Sr, а также сроком эвтаназии.

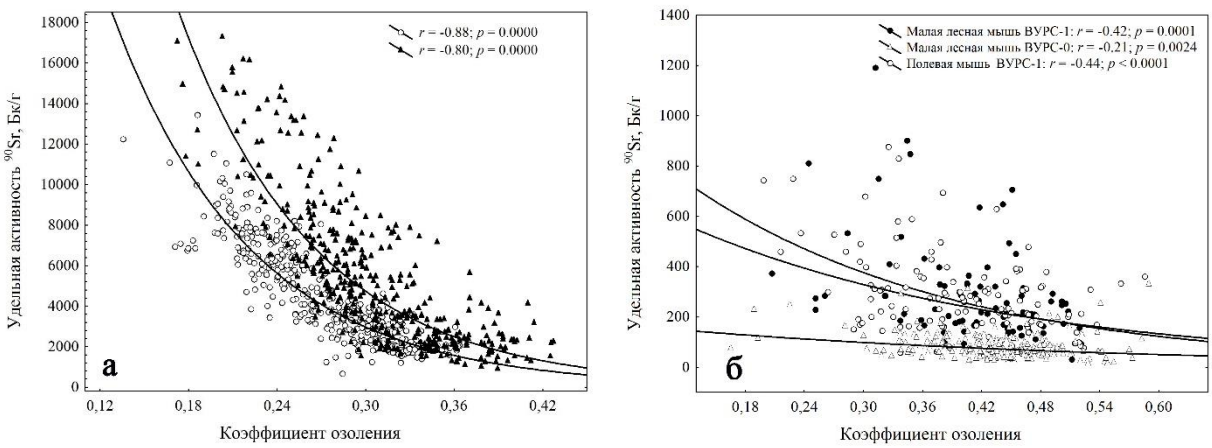

Рис. 3. Зависимость удельной активности ^{90}Sr и коэффициента озоления бедренной кости [31]. Линии – аппроксимация экспоненциальной кривой: а – в экспериментах на разновозрастных мышах СВА (однократное введение): эксперимент I (светлые кружки) – условия нормального и замедленного развития (n = 434); эксперимент II (треугольники) – модификация роста и ремоделирования костной ткани (n = 404); б – у полевых животных двух видов , отловленных в головной части ВУРСа и на его периферии (ВУРС-1 и ВУРС-0 соответственно)

Обратная корреляция величины накопления ^{90}Sr и коэффициента озоления выявлена также у животных, обитающих на территории ВУРСа с плотностью загрязнения почвы ^{90}Sr 0,074–3,7 и 3,7–18,5 МБк/м^2 (2–100 и 100–500 Ки/км^2: периферия и головная часть следа соответственно). Головная часть: малые лесные мыши – r = –0,42, p = 0,0001, полевые мыши – r = –0,44, p < 0,0001; периферия: малые лесные мыши – r = –0,21, p = 0,0024 (рис. 3б) [31]. Результаты, полученные на полевых животных, сопоставимы с данными лабораторных исследований. Более высокий уровень аккумуляции ^{90}Sr в условиях эксперимента по сравнению с природной средой объясняется одноразовым введением относительно большого количества радионуклида. На пониженную аккумуляцию ^{90}Sr при увеличении степени минерализации скелета животных из зон, загрязненных радионуклидами, есть указания в работах [32, 33].

Таким образом, несмотря на отсутствие точной количественной оценки связи между накоплением ^{90}Sr и интенсивностью процессов роста и перестройки костной ткани, а также необходимость учета других морфофизиологических характеристик скелета для разрешения наблюдаемых расхождений, очевидно, что эти процессы, изменяя кинетику удержания ^{90}Sr, влияют на тканевую дозу.

5. Выводы

1. Показано, что аккумуляция ^{90}Sr является результирующей действия разнонаправленных факторов, поэтому сложно вычленить вклад, вносимый в конечное накопление радионуклида каждым из них.
2. Внешние воздействия, модифицируя рост и развитие организма/скелета, могут вызывать изменения депонирования ^{90}Sr как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения аккумуляции радионуклида.
3. Продемонстрировано, что метаболизм ^{90}Sr следует закономерностям, связанным с ремоделированием костной ткани и динамикой изменения минеральной плотности кости. Например, различия в депонировании ^{90}Sr адекватно совпадают с различиями в распределении тетрациклиновых меток и в интенсивности костной аппозиции у животных, подвергнутых воздействию модификатора костной резорбции;

в случае несбалансированной диеты происходит задержка процессов роста, и в действие вступает другой фактор – минеральная плотность кости.

4. Изучение механизмов, определяющих формирование особенностей метаболизма костной ткани, открывает возможности для более точного прогнозирования поведения остеотропных радионуклидов в скелете. Это позволяет не только определить уровень лучевой нагрузки, но и оценить ее патологические последствия. Полученные результаты могут стать базой для дозиметрии, биологического моделирования и экстраполяции на естественные популяции позвоночных животных.

6. Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭРиЖ УрО РАН (№ 122021000077-6).

7. Список литературы

1. *Гончарова, Р. И.* Биологические эффекты в природных популяциях мелких грызунов на радиационно загрязненных территориях / Р. И. Гончарова, Н. И. Рябоконь // Радиац. биология. Радиоэкология. – 1998. – Вып.5. – С.737–745.
2. *Шведов, В. Л.* Радиобиология стронция-90 / В. Л. Шведов, А. В. Аклеев. – Челябинск : УНПЦ РМ, 2001. – 298 с.
3. Последствия техногенного радиационного воздействия и проблемы реабилитации Уральского региона; под общ. ред. С. К. Шойгу. – М. : Комтехпринт, 2002. – 287 с.
4. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В. С. Калистратова, И. К. Беляев, Е. С. Жорова [и др.]; под ред. В. С. Калистратовой. – 2-е изд., перераб. – М. : ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2016. – 464 с.
5. *Fesenko, S.* Review of radiation effects in non-human species in areas affected by the Kyshtym accident / S. *Fesenko* // J. Radiol Prot. – 2019. – Vol. 39, № 1. – R1–R17. – Doi.org/10.1088/1361-6498/aafa92 – EDN: ICHDCU.
6. *Shishkina, E.* Bone marrow dosimetry for mice: exposure from bone-seeking ^{89,90}Sr / E. Shishkina, A. Shuiskaya, P. Sharagin // Radiat Environ Biophys – 2023. – Vol. 62. – P. 131–142. – Doi.org/10.1007/s00411-022-01010-3 – EDN: GDNQJG.
7. ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89 // Ann. ICRP – 2002. – Vol. 32. – No 3, 4. – http://radon-and-life.narod.ru/pub/ICRP_89.pdf.
8. *Любашевский, Н. М.* Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных / Н. М. Любашевский. – М. : Наука, 1980. – 255 с. – EDN: USQVQD.
9. *Стариченко, В. И.* Индивидуальная изменчивость метаболизма остеотропных токсических веществ / В. И. Стариченко, Н. М. Любашевский, Б. В. Попов. – Екатеринбург : Наука, 1993. – 168 с. – EDN: UCPKQB.
10. *Хисматуллина, З. Н.* Факторы, оказывающие влияние на метаболизм костной ткани и приводящие к заболеваниям костной системы / З. Н. Хисматуллина // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 22. – С. 165–172. – EDN: VDKILV.
11. *Vaughan J. M.* The physiology of bone / J. M. Vaughan. – Oxford : Clarendon Press, 1981. – 265 p.
12. *Мина, М. В.* Рост животных / М. В. Мина, Г. А. Клевезаль. – М. : Наука, 1976. – 292 с.
13. Снижение темпов созревания скелета – неспецифическая реакция костной системы на различные патологические состояния / С. М. Котова, Н. А. Карлова, И. М. Максимцева, О. М. Жорина // Гений ортопедии. – 2002. – № 1. – С. 163.
14. *Клевезаль, Г. А.* Регистрирующие структуры наземных позвоночных. Краткая история и современное состояние исследований / Г. А. Клевезаль, Э. М. Смирина // Зоол. жур. – 2016. – Т. 95. – С. 872–896. – DOI:10.7868/S0044513416080079 – EDN: WHWHVP.
15. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition – Version 2013.0.1 / S. Leary, W. Underwood, R. Anthony [et al.] Schaumburg : American Veterinary Medical Association. – 2013. – https://www.researchgate.net/publication/289385148_AVMA_Guidelines_for_the_euthanasia_of_animals_2013_Edition.

16. *Стариченко, В. И.* Индивидуальные особенности аккумуляции ^{90}Sr в организме двух видов серых полевок, обитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа / В. И. Стариченко, Н. М. Любашевский // Радиац. биология. Радиоэкология. – 1998. – Т.38. – Вып. 3. – С. 375–383. – EDN: LIHNIN.
17. *Benske, J.* Subchondral bone formation in arthrosis. Polychrome labeling studies in mice / J. Benske, M. Schünke, B. Tillmann // Acta Orthop. Scand. – 1988. – No 5(59). – P. 536–541.
18. *Петрухин, И. В.* Кормление домашних и декоративных животных: справ. книга / И. В. Петрухин, Н. И. Петрухин. – М. : Нива России, 1992. – 336 с.
19. Dietary restriction-induced alterations in bone phenotype: effects of lifelong versus short-term caloric restriction on femoral and vertebral bone in C57BL/6 mice / A. K. Behrendt, A. Kuhla, A. Osterberg [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2016. – Vol. 31(4). – P. 852–63. – Doi: 10.1002/jbmr.2745. – Epub 2015 Dec 28. – PMID: 26572927.
20. Weight loss induced bone loss: mechanism of action and clinical implications / H. Liu, B. Li, L. Liu [et al.] // Bone Res. – 2025. – Vol. 13. – P. 99. – Doi.org/10.1038/s41413-025-00483-4 – EDN: WQOBJX.
21. *Розен, В. Б.* Основы эндокринологии / В. Б. Розен. – М. : Высш. школа, 1980. – 344 с.
22. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide / R. Lindsay, F. Cosman, H. Zhou [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21, No 3. – P. 366–73. – Doi: 10.1359/JBMR.051109. – ePub 2005 Nov. 21. – PMID: 16491283.
23. Increased bone mass in mice after single injection of anti-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-neutralizing antibody: evidence for bone anabolic effect of parathyroid hormone in mice with few osteoclasts / Y. Furuya, K. Mori, T. Ninomiya [et al.] // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 21. – Vol. 286(42). – P. 37023-37031. – Doi: 10.1074/jbc.M111.246280. – ePub 2011 Aug. 23. – PMID: 21862583; – PMCID: PMC3196100.
24. Strontium Metabolism: Proceedings of the International Symposium on Some Aspects of Strontium Metabolism held at Chapelcross, Glasgow and Strontian, 5–7 May, 1966 / Ed. by J. M. A. Lenihan, J. F. Loutit, J. H. Martin. – Academic Press. London – New York, 1967. – 354 p.
25. Biodistribution of strontium and barium in the developing and mature skeleton of rats / A. Panahifar, L. D. Chapman, L. Weber [et al.] // J. Bone Miner Metab. – 2019. – Vol. 37. – P. 385–398 – Doi.org/10.1007/s00774-018-0936-x – EDN: OQFQBS.
26. *Lee, W. R.* Calcium accretion and bone formations in dogs / W. R. Lee, J. H. Marshall, H. A. Sissons // J. Bone Jt. Surg. B. – 1965. – Vol. 47, № 1. – P. 124–169.
27. *Li, X. Q.* Simultaneous measurement of bone formation and resorption in vivo / X. Q. Li, L. Klein // Calcif. Tissue Int. – 1990. – Vol. 46, № 4. – P. 282–283.
28. Кость и радиоактивный стронций / А. Энгстрём, Р. Бьёрнерстед, К. Клемендсон, А. Нельсон; пер. с англ. – М. : Медгиз, 1962. – 128 с.
29. Incorporation and distribution of strontium in bone / S. G. Dahl, P. Allain, P. J. Marie [et al.] // Bone. – 2001. Vol. 28, No 4. – P. 446-53. – doi: 10.1016/s8756-3282(01)00419-7. – PMID: 11336927.
30. ICRP. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23 // Oxford: Pergamon Press. – 1975.
31. *Стариченко, В. И.* Аккумуляция ^{90}Sr у грызунов из зоны Восточно-Уральского радиоактивного следа: влияние минеральной плотности кости / В. И. Стариченко // Радиац. биол. Радиоэкология. – 2018. – № 2(58). – С. 205–213. – EDN: YWZTBR.
32. *Ильенко, А. И.* Экология животных в радиационном биогеоценозе / А. И. Ильенко, Т. П. Крапивко. – М. : Наука, 1989. – 224 с.
33. *Фэррис, Г. С.* Влияние возраста на накопление радиоактивного и стабильного стронция в костях чернохвостого оленя / Г. С. Фэррис, Ф. А. Уиккер, А. Х. Дал // Метаболизм стронция. – М. : Атомиздат, 1971. – С. 83–95.

Сведения об авторе:

Стариченко Вера Ивановна, д. б. н., доцент, в. н. с. лаборатории популяционной радиобиологии Института экологии растений и животных УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: starichenko@ipae.uran.ru

^{90}Sr DEPOSITION IN MODIFICATION OF BONE TISSUE GROWTH AND REMODELING PROCESSES (experimental data)

V. I. Starichenko

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

This study examines the accumulation of bone-seeking ^{90}Sr in bone and the relationship between this process and the functional state of bone tissue. Understanding the anatomical and physiological characteristics of the skeleton is crucial when assessing internal doses from ^{90}Sr. The level of ^{90}Sr incorporation is the result of the processes of radionuclide accumulation and elimination and is determined by a combination of numerous endogenous and exogenous factors. One of the endogenous factors is the rate of bone growth and remodeling, which involves appositional growth processes combined with bone resorption. The study was conducted on CBA mice, in which the processes of growth and development of the body/skeleton were modified. The correctors included an unbalanced diet from birth, its subsequent withdrawal, and the administration of a resorption stimulant (RS) – a medical analogue of parathyroid hormone (PTH). The magnitude of appositional growth was assessed under UV light on bone sections of animals that had received a double intravital injection of tetracycline, a stable of bone-seeking substance that forms chelate complexes with calcium ions when deposited in bone structures. ^{90}Sr was administered intraperitoneally once at 8 weeks of age. The results are interpreted taking into account the dynamics of another endogenous factor – bone mineral density (BMD) – and are compared with data obtained for mouse-like rodents living in the East Ural Radioactive Trace Zone (EURT) and exposed to chronic ^{90}Sr intake.

Key words: ^{90}Sr; CBA mice; bone tissue; growth modification and remodeling; tetracycline labeling.

References

1. *Goncharova, R. I.* Biological effects in natural populations of small rodents in radiation-contaminated areas / R. I. Goncharova, N. I. Ryabokon // Radiation biology. Radioecology. – 1998. – Iss. 5. – P. 737–745. (In Russian).
2. *Shvedov, V. L.* Radiobiology of Strontium-90 / V. L. Shvedov, A. V. Akleyev. – URCRM, Chelyabinsk. 2001 – 298 p. (In Russian).
3. Consequences of man-made radiation impact and problems of rehabilitation of the Ural region / edited by S. K. Shoigu. – Moscow: Komtekhprint, 2002. – 287. (In Russian).
4. Radiobiology of Incorporated Radionuclides / V. S. Kalistratova, I. K. Belyaev, E. S. Zhorova [et al.]; V. S. Kalistratova, Ed. – Moscow: Fed. Med. Biofiz. Tsentr im. A. I. Burnazyana, 2016. – 464 p. (In Russian).
5. *Fesenko, S.* Review of radiation effects in non-human species in areas affected by the Kyshtym accident / S. *Fesenko* // J. Radiol Prot. – 2019. – Vol. 39, № 1. – R1–R17. – Doi.org/10.1088/1361-6498/aafa92 – EDN: ICHDCU.
6. *Shishkina, E.* Bone marrow dosimetry for mice: exposure from bone-seeking ^{89,90}Sr / E. Shishkina, A. Shuiskaya, P. Sharagin // Radiat Environ Biophys – 2023. – Vol. 62. – P. 131–142. – Doi.org/10.1007/s00411-022-01010-3 – EDN: GDNQJG.
7. ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89 // Ann. ICRP – 2002. – Vol. 32. – No 3, 4. – http://radon-and-life.narod.ru/pub/ICRP_89.pdf.
8. *Lyubashevsky, N. M.* Metabolism of Radioisotopes in the Skeleton of Vertebrates / N. M. Lyubashevsky. – Nauka, Moscow – 1980 – 255 p. – EDN: USQVQD. (In Russian).
9. *Starichenko, V. I.* Individual Variability of Metabolism of Osteotropic Toxical Substances / V. I. Starichenko, N. M. Lyubashevsky, B. V. Popov. – Nauka, Ekaterinburg, 1993 – 168 p. – EDN: UCPKQB. (In Russian).

10. *Khismatullina, Z. N.* Factors influencing bone metabolism and leading to diseases of the bone system / Z. N. Khismatullina // Bulletin of the Technological University. – 2015. – Vol. 18, No. 22. – P. 165 – 172. – EDN: VDKILV. (In Russian).
11. *Vaughan J. M.* The physiology of bone / J. M. Vaughan. – Oxford : Clarendon Press, 1981. – 265 p.
12. *Mina, M. V.* Animal growth / M. V. Mina, G. A. Klevezal. – M. : Nauka, 1976. – 292 p. (In Russian).
13. Decreased rate of skeletal maturation – a nonspecific reaction of the skeletal system to various pathological conditions / S. M. Kotova, N. A. Karlova, I. M. Maksimtseva, O. M. Zhorina // Genius of Orthopedics. – 2002. – No. 1. – P. 163. (In Russian).
14. *Klevezal, G. A.* RECORDING STRUCTURES OF TERRESTRIAL VERTEBRATES. A SKETCH OF HISTORY AND THE CURRENT STATE OF INVESTIGATIONS / G. A. Klevezal, E. M. Smirina // Zool. J. – 2016. – Vol. 95. – P. 872-896. – DOI:10.7868/S0044513416080079 – EDN: WHWHVP. (In Russian)
15. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition – Version 2013.0.1 / S. Leary, W. Underwood, R. Anthony [et al.] Schaumburg : American Veterinary Medical Association. 2013. – https://www.researchgate.net/publication/289385148_AVMA_Guidelines_for_the_euthanasia_of_animals_2013_Edition.
16. *Starichenko, V. I.* The individual characteristics of ^{90}Sr accumulation in the body of 2 species of the common vole inhabiting the territory of the Eastern Urals Radioactive Trace / V. I.Starichenko, N. M. Lyubashevsky // Radiat. Biol. – 1998 – Vol. 38. – No 3. – P. 375–383. – EDN: LIHNIN. (In Russian).
17. *Benske, J.* Subchondral bone formation in arthrosis. Polychrome labeling studies in mice / J Benske, M. Schünke, B. Tillmann // Acta Orthop. Scand. – 1988. – No 5(59). – P. 536–541.
18. *Petrukhin, I. V.* Feeding domestic and ornamental animals: reference book / I. V. Petrukhin, N. I. Petrukhin. – M. : Niva Rossii, 1992. – 336 p. (In Russian).
19. Dietary restriction-induced alterations in bone phenotype: effects of lifelong versus short-term caloric restriction on femoral and vertebral bone in C57BL/6 mice / A. K. Behrendt, A. Kuhla, A. Osterberg [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2016. – Vol. 31(4). – P. 852–63. – Doi: 10.1002/jbmr.2745. – Epub 2015 Dec 28. – PMID: 26572927.
20. Weight loss induced bone loss: mechanism of action and clinical implications / H. Liu, B. Li, L. Liu [et al.] // Bone Res. – 2025. – Vol. 13. – P. 99. – Doi.org/10.1038/s41413-025-00483-4 – EDN: WQOBJX.
21. *Rosen, V. B.* Fundamentals of Endocrinology / V. B. Rosen. – M. : Higher. school, 1980. – 344 p. (In Russian).
22. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide / R. Lindsay, F. Cosman, H. Zhou [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21, No 3. – P. 366–73. – Doi: 10.1359/JBMR.051109. – ePub 2005 Nov. 21. – PMID: 16491283.
23. Increased bone mass in mice after single injection of anti-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-neutralizing antibody: evidence for bone anabolic effect of parathyroid hormone in mice with few osteoclasts / Y. Furuya, K. Mori, T. Ninomiya [et al.] // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 21. – Vol. 286(42). – P. 37023-37031. – Doi: 10.1074/jbc.M111.246280. – ePub 2011 Aug. 23. – PMID: 21862583; – PMCID: PMC3196100.
24. Strontium Metabolism: Proceedings of the International Symposium on Some Aspects of Strontium Metabolism held at Chapelcross, Glasgow and Strontian, 5–7 May, 1966 / Ed. by J. M. A. Lenihan, J. F. Loutit, J. H. Martin. – Academic Press. London – New York, 1967. – 354 p.
25. Biodistribution of strontium and barium in the developing and mature skeleton of rats / A. Panahifar, L. D. Chapman, L. Weber [et al.] // J. Bone Miner Metab. – 2019. – Vol. 37. – P. 385–398 – Doi.org/10.1007/s00774-018-0936-x – EDN: OQFQBS.
26. *Lee, W. R.* Calcium accretion and bone formations in dogs / W. R. Lee, J. H. Marshall, H. A. Sissons // J. Bone Jt. Surg. B. – 1965. – Vol. 47, № 1. – P. 124–169.
27. *Li, X. Q.* Simultaneous measurement of bone formation and resorption in vivo / X. Q. Li, L. Klein // Calcif. Tissue Int. – 1990. – Vol. 46, № 4. – P. 282–283.
28. Bone and radioactive strontium / A. Engström, R. Björnerstedt, C. J. Clemendson, A. Nelson; trans. from English. – Moscow: Medgiz, 1962. – 128 p. (In Russian).
29. Incorporation and distribution of strontium in bone / S. G. Dahl, P. Allain, P. J. Marie [et al.] // Bone. – 2001. Vol. 28, No 4. – P. 446-53. – doi: 10.1016/s8756-3282(01)00419-7. – PMID: 11336927.

30. ICRP. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23 // Oxford: Pergamon Press. – 1975.
31. *Starichenko V. I.* Accumulation of ^{90}Sr in murine rodents of the East Ural Radioactive Trace zone: influence of mineral density of the bone / V. I. Starichenko // Radiation biology. Radioecology. – 2018. – № 2(58). – P. 205–213. – EDN: YWZTBR. (In Russian).
32. *Ilyenko, A. I.* Ecology of animals in radiation biogeocenosis / A. I. Ilyenko, T. P. Krapivko. – M. : Nauka, 1989. – 224 p. (In Russian)
33. *Ferris, G. C.* Effect of age on the accumulation of radioactive and stable strontium in the bones of mule deer/black-tailed deer / G. C. Ferris, F. A. Wicker, A. H. Dahl // Strontium Metabolism. – Moscow: Atomizdat, 1971. – P. 83-95. (In Russian).