



© В. И. Стариченко

Институт экологии растений
и животных УрО РАН,
Екатеринбург

МЕТАБОЛИЗМ ОСТЕОТРОПНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ: НАСЛЕДСТВЕННАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ

✿ У лабораторных линейных мышей оценена наследственная компонента изменчивости (внутрисемейная корреляция) метаболизма остеотропных токсических веществ — ^{90}Sr (однократное введение) и стабильного фтора (хроническое поступление) в сравнении с корреляцией морфологических признаков, наследственная обусловленность развития которых известна. Оценку проводили при контроле эффектов половой, возрастной и линейной принадлежности животных, а также условий их развития и величины помета. Выявлена значимая внутрисемейная корреляция ($r = 0,4-0,5$; $p < 0,0001$) концентрации ^{90}Sr и фтора в костной ткани, сопоставимая с корреляцией морфологических признаков, что свидетельствует о наследственной детерминации метаболизма остеотропных токсических веществ.

✿ **Ключевые слова:** остеотропные вещества (^{90}Sr , фтор); костная ткань; линейные мыши; семейный анализ; дисперсионный анализ; коэффициент внутриклассовой корреляции.

ВВЕДЕНИЕ

Остеотропные химические элементы, в том числе радионуклиды, занимают важнейшее место в ряду техногенных поллютантов. Их характерной особенностью является избирательная кумуляция в костной ткани позвоночных животных и человека, где накапливается до 90 % поступившего в кровотоки вещества. Многие из них токсичны. Например, техногенные фтор и свинец вызывают флюороз и свинцовую интоксикацию, бериллий приводит к «бериллиевому рахиту», радионуклиды являются источниками внутреннего облучения, которое вызывает хроническую лучевую болезнь, канцерогенез и уменьшение продолжительности жизни.

Поведение остеотропных веществ в организме позвоночных к настоящему времени изучено достаточно подробно (обзоры: Метаболизм стронция, 1971; Баженов и др., 1990; Журавлев, 1990; Стариченко и др., 1993; Шведов, Аклеев, 2001). Показано существование значительных различий их кинетики у индивидов одного возраста и пола (см. обзор Стариченко, 2009), однако вклад эндо- и экзогенных факторов в индивидуальные особенности их метаболизма не оценен, вследствие чего проблема индивидуального прогнозирования обмена остеотропных веществ остается нерешенной. Использование же средних величин для отдельного индивида может привести к существенной ошибке в оценке кинетики радионуклида (Likhtarev et al., 1975; Thomas et al., 1984) и, соответственно, дозы внутреннего облучения. Прогнозирование индивидуальной толерантности к остеотропным токсикантам особенно актуально в условиях техногенных аварий, когда в организм больших групп населения и сельскохозяйственных животных из внешней среды поступают остеотропные токсические вещества.

Морфогенез скелета — генетически контролируемый, высоко устойчивый процесс (Васильев и др., 1986; Васильева и др., 1988). Особенности обмена (метаболизма, кинетики) остеотропных веществ также определяются генотипом индивида, однако прямые доказательства тому отсутствуют. В то же время индивидуальные характеристики депонирования остеотропных радионуклидов достаточно устойчивы, их трудно изменить даже экстремальными экзогенными воздействиями, грозящими дальнейшему существованию индивида (Степина и др., 1973; Стариченко и др., 1993), и это косвенно свидетельствует о наследуемости обмена излучателей в организме.

Генотипическая детерминация обмена стабильного кальция активно изучается в связи с остротой ряда медицинских проблем, в первую очередь, проблемы остеопороза (Беневоленская, Финогонова, 1999; Оганов, 2003; Slemenda et al., 1996; Ralston, Crombrugge, 2006; и др.). Однако наследственная обусловленность метаболизма других стабильных и радиоактивных остеотропных веществ, в частности ^{90}Sr , одного из основных дозообразую-

Поступила в редакцию 25.01.2010.
Принята к публикации 01.06.2010.

щих радионуклидов на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа), не нашла экспериментального подтверждения при использовании метода межлинейных сравнений (Шведов, 1965; Стариченко, Григоркина, 1991; Шведов, Аклеев, 2001). Между тем имеются наблюдения (Шагина и др., 2006), что у людей, проживающих на территории ВУРСа в условиях хронического поступления ^{90}Sr , дисперсия его содержания внутри отдельных семей ниже, чем в среднем по населенному пункту. В то же время известно, что межлинейные сравнения, хорошо зарекомендовавшие себя в отношении качественных признаков, для количественных характеристик часто дают неудовлетворительные результаты (Фогель, Мотульски, 1990). Классическим подходом к оценке наследственной компоненты изменчивости количественных признаков является семейный анализ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка наследственной компоненты изменчивости метаболизма остеотропных токсических веществ (на примере ^{90}Sr и стабильного фтора) у линейных мышей, в том числе, на фоне влияния различных эндогенных и средовых факторов, модифицирующих ростовые процессы в организме.

Обоснование наследственной детерминированности метаболизма остеотропных веществ будет служить основанием рекомендовать проведение профотбора по пригодности к работам, связанным с поступлением токсических веществ или проводимым в условиях патологических нагрузок на костно-суставную систему.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы лабораторные мыши линий СВА, BALB/с и ВС (потомство гибридов второго поколения от скрещивания животных линий BALB/с — самка и СВА — самец, размножавшихся в течение 10 лет путем близкородственного скрещивания и достигших состояния полного инбридинга), разводимые в виварии Института экологии растений и животных УрО РАН. На мышцах этих линий (с учетом семейной принадлежности животных) изучали кинетику в костной ткани ^{90}Sr (однократное введение) и стабильного фтора (хроническое поступление). Стабильный фтор пригоден для длительной затравки большого количества животных; подобный эксперимент со ^{90}Sr методически осуществить сложно.

Эксперимент со ^{90}Sr

^{90}Sr вводили мышам линии СВА внутрибрюшинно в позднем онтогенезе (за 3 нед до умерщвления). Применяли индикаторное количество радионуклида, которое в 200–300 раз меньше количества, вызывающего острые токсические эффекты, а дозы облучения, создаваемые которым, не приводят к нарушению процессов жизнедея-

тельности организма (Баженов и др., 1990; Журавлев, 1990; Ильин и др., 1991). При этом животные различались возрастом (на момент эвтаназии возраст 1–2,5 мес; возраст 2–3,5 мес) и физиологическим состоянием (животные контрольной группы с рождения находились в условиях нормального, опытной — замедленного развития скелета). Контрольных животных содержали на стандартном виварном рационе. В опытной группе в качестве модификатора ростовых процессов использована несбалансированная материнская диета (овсяная монофагия), применение которой с момента рождения у линейных мышей приводит к резкому уменьшению массовых и метрических характеристик потомства (Стариченко и др., 1993). В течение подсосного периода воздействие монофагии было опосредованным — через материнскую диету. По мере взросления животные переходили на самостоятельное питание, и находились на диете до окончания эксперимента.

ЭКСПЕРИМЕНТ С ФТОРОМ

Кинетику фтора изучали у мышей линий СВА, BALB/с и ВС. В контрольной группе исследовали фоновые уровни фтора (виварный рацион), в опытной группе — после поступления токсиканта с пищей (раствор фторида натрия с концентрацией 0,5 г/л; из расчета 1 мл — на мышшь) в течение всей беременности самок и до конца эксперимента (возраст животных на момент эвтаназии 1,5 мес).

С момента родов в обоих экспериментах содержание животных — посемейное (самка и ее потомство). Через месяц после родов самок отсаживали. Во избежание дефицита кальция и витаминов в рацион всех животных включали минеральную подкормку кусковым мелом и свежую зелень (в том числе при содержании животных на измененной диете). Болезненные процедуры и умерщвление осуществляли путем передозировки эфирного наркоза (Правила проведения..., 1977). После эвтаназии животных исследовали массу их тела и массу бедренных костей; определение концентрации токсиканта (^{90}Sr — Бк/г; фтор — мкг/г) проводили по лабораторным методикам: ^{90}Sr — методом радиометрии с использованием калийных эталонов, фтор — потенциметрическим методом с использованием фторселективного электрода (Стариченко, 2000; Стариченко, Кшнясев, 2004). В эксперименте со ^{90}Sr исследовано потомство из 80 семей (количество животных $n = 434$), в эксперименте с фтором — из 79 семей ($n = 582$). Количество детенышей в семьях при рождении варьировало от 2 до 20, но в силу материнского каннибализма в трех семьях к концу эксперимента осталось по одному детенышу.

Концентрация ^{90}Sr , а также масса тела и масса костей животных в обоих экспериментах имеют распределение, близкое к нормальному, концентрация фтора — логнормальное распределение. Поэтому для

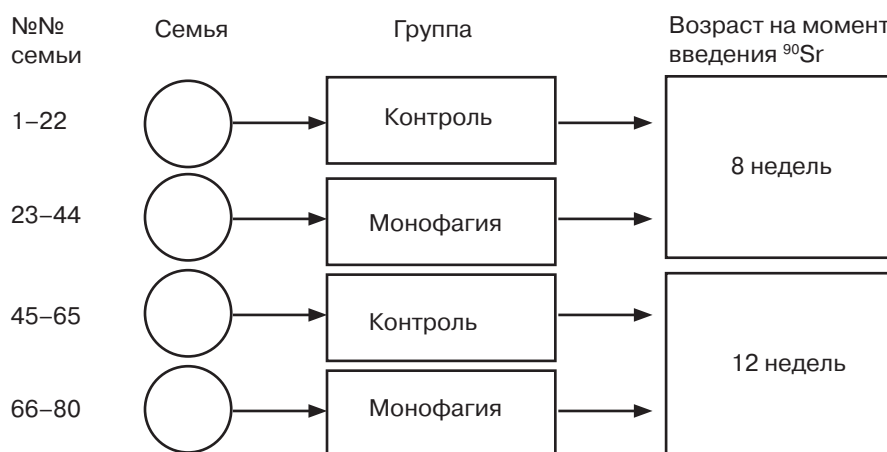


Рис. 1. Схема распределения семей между экспериментальными группами разновозрастных мышей линии СВА при изучении кинетики ⁹⁰Sr

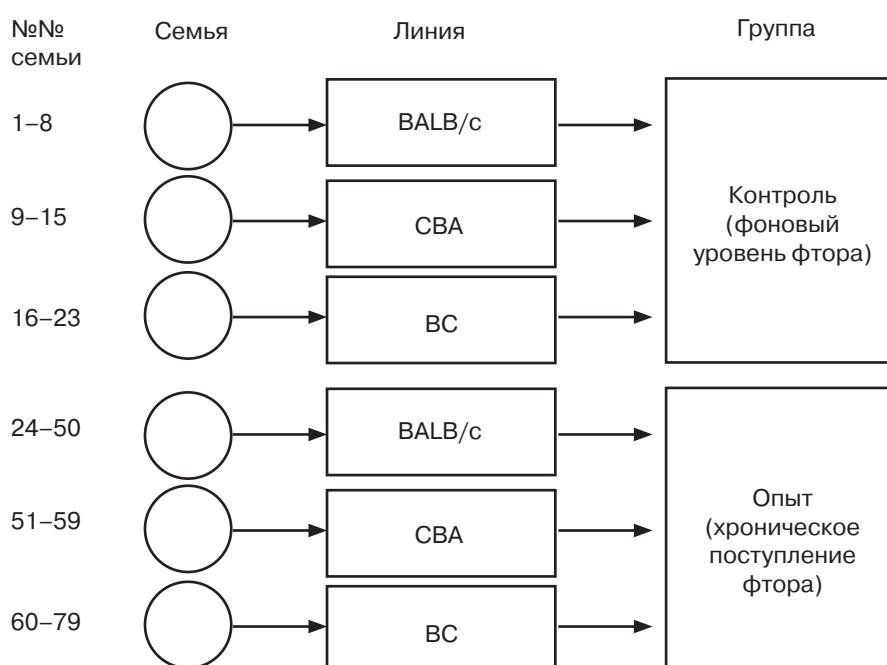


Рис. 2. Схема распределения семей между экспериментальными группами одновозрастных линейных мышей при изучении кинетики стабильного фтора

соблюдения предположения нормальности использовали логарифмическое преобразование концентрации фтора, однако для простоты изложения мы употребляем словосочетание «концентрация фтора», подразумевая под ним как собственно концентрацию, так и логарифм концентрации.

Для статистического вывода (на 5 % уровне значимости) использована компонентная модель иерархического дисперсионного анализа — план со смешанными эффектами, в которой факторы «группа», «пол», «возраст» (эксперимент со ⁹⁰Sr), «линия» (эксперимент с фтором) и ковариата «величина помета» рассмотрены как фиксированные, а фактор «се-

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

В эксперименте со ⁹⁰Sr уровни фактора «семья» сгруппированы внутри уровней фактора «группа» (рис. 1), в эксперименте с фтором — внутри фактора «линия» (рис. 2). Оценкой наследственной компоненты изменчивости исследуемых признаков служил коэффициент внутриклассовой корреляции (R), соответствующий отношению компоненты дисперсии случайного фактора «семья» к полной

Таблица 1

Концентрация ^{90}Sr в костной ткани мышей линии СВА и массовые характеристики экспериментальных животных ($M \pm m$)

Возраст на момент эвтаназии	Группа	Пол	n	Масса, г		^{90}Sr , Бк/г
				Тело	Бедренная кость ¹⁾	
1 (2,5 мес)	Контроль-1	Самцы	94	$18,8 \pm 0,1^*$	$0,1031 \pm 0,001^*$	$891 \pm 22^*$
		Самки	72	$16,0 \pm 0,1$	$0,0969 \pm 0,001$	992 ± 26
		Самцы и самки	166 (22) ²⁾	$17,6 \pm 0,2$	$0,1004 \pm 0,001$	935 ± 17
	Опыт-1	Самцы	62	$11,8 \pm 0,3$	$0,0733 \pm 0,001$	1638 ± 35
		Самки	71	$11,6 \pm 0,2$	$0,0722 \pm 0,001$	1579 ± 32
		Самцы и самки	133 (22)	$11,7 \pm 0,2$	$0,0727 \pm 0,001$	1606 ± 24
2 (3,5 мес)	Контроль-2	Самцы	51	$22,8 \pm 0,3^*$	$0,1206 \pm 0,001$	$606 \pm 9^*$
		Самки	31	$19,8 \pm 0,2$	$0,1178 \pm 0,001$	704 ± 15
		Самцы и самки	82 (21)	$21,7 \pm 0,3$	$0,1196 \pm 0,001$	643 ± 10
	Опыт-2	Самцы	19	$15,0 \pm 0,4^*$	$0,0894 \pm 0,002$	1169 ± 69
		Самки	34	$13,0 \pm 0,4$	$0,0837 \pm 0,002$	1320 ± 57
		Самцы и самки	53 (15)	$13,7 \pm 0,3$	$0,0858 \pm 0,002$	1266 ± 45

Примечание:
¹⁾ — обе кости.
²⁾ — число семей в группе.
* — различия между самцами и самками в группе значимы на уровне $p \leq 0,05$ (по t-критерию Стьюдента).

дисперсии (Sokal, Rohlf, 1995) (компонента дисперсии равна $R \times 100\%$). Для описания данных использовали среднее значение и стандартную ошибку среднего или медиану и квартили. Значимость различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, F-критерия и критерия Ньюмена—Кеулса. Анализ данных выполнен с помощью компьютерного пакета лицензионной программы Statistica 6,0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Массовые характеристики и результаты радиометрического анализа костной ткани экспериментальных животных представлены в табл. 1. Как следует из приведенных данных, на протяжении всего эксперимента животные (суммарно самцы и самки), содержащиеся на овсяной диете, были гораздо мельче контрольных (без выраженных диспропорций в размерах тела). В группах «монофагия» наблюдается значимое, по сравнению с контролем, уменьшение массы тела и массы бедренных костей: возраст 2,5 мес — $F(1;295) = 868,4$ и $F(1;295) = 729,5$ соответственно; возраст 3,5 мес — $F(1;131) = 380,6$ и $F(1;131) = 380,6$ соответственно. При сравнении разновозрастных контрольных групп друг с другом также наблюдаются значимые различия: масса тела — $F(1;244) = 344,2$; масса бедренных костей — $F(1;244) = 337,6$; при сравнении опытных групп друг с другом — $F(1;182) = 43,2$ и $F(1;182) = 65,4$ соответственно. Различались также поведенческие и

физиологические реакции животных. Например, у контрольных животных уже в возрасте 2,5 мес наблюдали случаи спаривания и последующей беременности самок (родивших и беременных самок выбраковывали из эксперимента) и отсутствие такового у животных, содержащихся на овсяной монофагии, как первой, так и второй возрастной групп. Кроме того, в некоторых семьях опытных групп после отсадки самок в месячном возрасте потомства часть детенышей погибали от истощения, так как не были готовы к переходу на самостоятельное питание. Приведенные факты свидетельствуют не только о нарушении ростовых процессов, но и о гормональных сдвигах в организме опытных животных.

Как в контроле, так и в опыте наблюдается значимое снижение уровня депонирования ^{90}Sr с возрастом. Например, в «контроле-1» (суммарно для самцов и самок) концентрация ^{90}Sr составляет 935 ± 17 Бк/г, в «контроле-2» (суммарно для самцов и самок) — 643 ± 10 Бк/г, в опытных группах — 1606 ± 24 и 1266 ± 45 Бк/г соответственно. При этом аккумуляция ^{90}Sr у животных опытных групп значимо выше.

В таблице 2 представлены результаты эксперимента с фтором. В опытной группе (самцы и самки трех линий) наблюдается значимое, по сравнению с контрольной, уменьшение массы тела животных ($F(1;569) = 78,7$) и массы бедренной кости ($F(1;569) = 36,7$). Концентрация фтора в костной ткани у отдельных особей в контроле варьирует от 90 до 268 мкг/г и соответствует фоновому уровню содержания этого элемента в костной

Таблица 2

Концентрация фтора в костной ткани мышей линий СВА, BALB/с и ВС и массовые характеристики экспериментальных животных ($M \pm m$)

Группа	Пол	n	Масса, г		F, мкг/г
			Тело	Бедренная кость	
Контроль	СВА				
	Самцы	17	17,6 ± 0,7	0,0573 ± 0,0027	161 ± 7
	Самки	21	16,5 ± 0,6	0,0582 ± 0,0024	148 ± 6
	Самцы и самки	38 (7) ¹⁾	17,0 ± 0,4	0,0578 ± 0,0018	154 ± 5
	BALB/с				
	Самцы	17	21,0 ± 0,5	0,0729 ± 0,0023	161 ± 6
	Самки	24	19,8 ± 0,3	0,0681 ± 0,0013	153 ± 7
	Самцы и самки	41 (8)	20,3 ± 0,3	0,0701 ± 0,0013	156 ± 5
	ВС				
	Самцы	47	17,7 ± 0,4*	0,0587 ± 0,0018	168 ± 5
	Самки	40	16,5 ± 0,3	0,0571 ± 0,0017	159 ± 5
	Самцы и самки	87 (8)	17,1 ± 0,3	0,0580 ± 0,0011	164 ± 4
Среднее по группе		166 (23)	17,9 ± 0,2	0,0609 ± 0,0009	160 ± 2
Опыт ²⁾	СВА				
	Самцы	26	17,4 ± 0,2*	0,0594 ± 0,0010*	2957 ± 144
	Самки	33	15,2 ± 0,2	0,0517 ± 0,0009	3141 ± 123
	Самцы и самки	59 (9)	16,2 ± 0,2	0,0551 ± 0,0008	3060 ± 94
	BALB/с				
	Самцы	81	17,9 ± 0,3*	0,0574 ± 0,0010	2773 ± 97
	Самки	77	16,8 ± 0,3	0,0563 ± 0,0010	2603 ± 106
	Самцы и самки	158 (27)	17,4 ± 0,2	0,0569 ± 0,0007	2690 ± 72
	ВС				
	Самцы	92	16,2 ± 0,3*	0,0598 ± 0,0010	2697 ± 92
	Самки	107	15,3 ± 0,2	0,0588 ± 0,0009	2592 ± 100
	Самцы и самки	199 (20)	15,7 ± 0,2	0,0593 ± 0,0007	2640 ± 68
Среднее по группе		416 (56)	16,4 ± 0,1	0,0578 ± 0,0004	2719 ± 45
Примечание:					
¹⁾ — число семей в группе.					
²⁾ — поступление фтора в пре- и постнатальный период.					
* — различия между самцами и самками в группе внутри отдельных линий значимы на уровне $p \leq 0,05$ (по t-критерию Стьюдента).					

ткани млекопитающих и человека — 50–450 мкг/г (Габович, 1957; Книжников, 1975; Любашевский и др., 1996). В опытной группе аккумуляция фтора на порядок выше — 980–6430 мкг/г.

При сравнении линий друг с другом внутри контрольной и опытной групп оказалось, что различия в концентрации фтора между ними незначимы (по критерию Ньюмена–Кеулса), за исключением линии СВА в опыте.

Влияние пола животных на массовые показатели и концентрацию ⁹⁰Sr и фтора выявлено не во всех экспериментальных группах (табл. 1, 2). Половой диморфизм характеристик массы у большинства видов позвоночных

хорошо известен. На метаболические показатели половая принадлежность животных влияет в меньшей степени. Например, для ⁹⁰Sr половые различия значимы в обеих контрольных, но отсутствуют в опытных группах; для фтора влияние этого фактора (на уровне отдельных линий внутри групп) не обнаружено.

Вместе с тем индивидуальные показатели депонирования ⁹⁰Sr и фтора различаются в отдельных экспериментальных группах в 2–8 раз (коэффициент вариации концентрации ⁹⁰Sr составляет 13,5–25,9 %, концентрации фтора — 23,5–36,5 %, массовых показателей — 5,8–18,2 %). Несмотря на меньшую величину аккумуляции

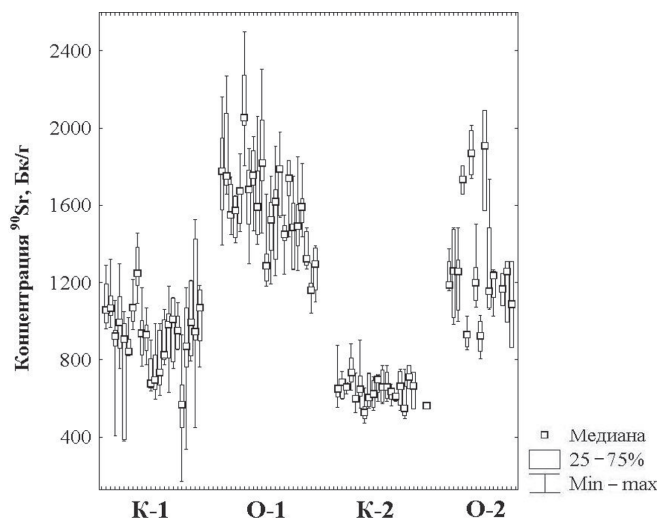


Рис. 3. Концентрация ^{90}Sr в костной ткани мышей СВА в отдельных семьях экспериментальных групп (К — контроль, О — опыт, 1-го и 2-го возрастов соответственно)

^{90}Sr в контрольных группах по сравнению с опытными, максимальные индивидуальные показатели депонирования в контрольных группах попадают в разброс индивидуальных показателей в опытных группах, то есть размах индивидуальных показателей перекрывает межгрупповые (Стариченко, 2005). Для фтора подобная картина наблюдается для отдельных линий внутри экспериментальных групп. При этом характерно, что особенности накопления ^{90}Sr и фтора затрагивают целые семьи. Размах индивидуальных параметров депонирования внутри отдельных семей представлен на рисунках 3, 4.

Результаты дисперсионного анализа представлены в таблицах 3 и 4. Концентрации ^{90}Sr и фтора приведены в сравнении с данными по массе тела и массе бедренной кости.

Эффекты факторов «пол», «возраст», «линия» и «группа» на все рассматриваемые показатели обсуждены выше и совпадают с данными таблицы 1, 2. Влияние ковариаты «величина помета» в обоих случаях выявлено только для массы тела и массы бедренной кости.

Компонента дисперсии, обусловленная фактором «семья», значима ($p < 0,0001$) в обоих экспериментах для всех исследованных показателей. Внутрисемейная корреляция составляет для массы тела 0,391 в эксперименте со ^{90}Sr и 0,455 — в эксперименте с фтором, для массы бедренных костей — 0,443 и 0,478, для концентрации веществ — 0,513 и 0,417 соответственно. При этом внутрисемейная корреляция обменных показателей (концентрации вещества) близка к корреляции массовых характеристик.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипическая детерминированность чувствительности к действию остеотропных токсикантов, внешне-

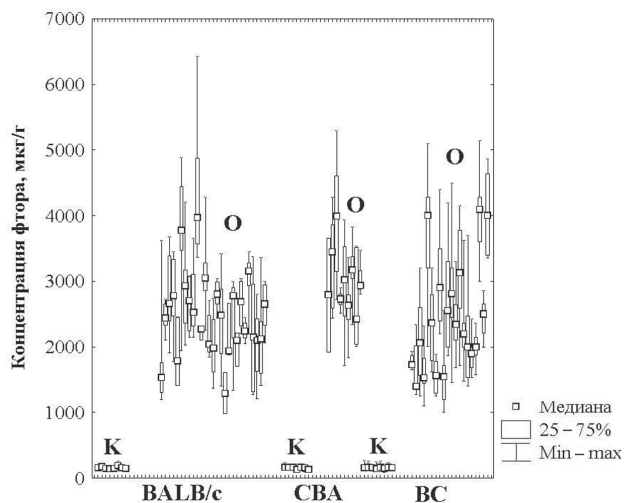


Рис. 4. Концентрация фтора в костной ткани линейных мышей в отдельных семьях экспериментальных групп (К — контроль, О — опыт).

му и внутреннему (в частности, от инкорпорированного в скелете ^{90}Sr) облучению показана во многих работах (Поспишил, Ваха, 1986; Любашевский и др., 1996; Шведов, Аклеев, 2001; Roderick, 1963; Storer, 1966; и др.). В отношении кинетики остеотропных веществ роль наследственной компоненты выявлена только для морфофизиологических факторов, ответственных за судьбу токсиканта в организме позвоночных (Стариченко и др., 1993). И, хотя в настоящее время не подлежит сомнению, что все признаки и свойства организма детерминированы генетически, для остеотропных токсических веществ прямые доказательства наследственной обусловленности их метаболизма отсутствуют. Более того, не обнаружив наследственную компоненту с помощью метода межлинейных сравнений, в частности для ^{90}Sr , авторы (Шведов, 1965; Шведов, Аклеев, 2001), в сущности, отрицают его наследственную детерминацию. Мы также показали незначительные межлинейные различия в накоплении фтора и отсутствие различий в депонировании ^{90}Sr (на этих же линиях лабораторных мышей) (Стариченко, Григоркина, 1991).

Этот факт может быть интерпретирован с принципиально других позиций. Согласно концепции лимитирующих морфофизиологических факторов обмена (ЛМФФ) (Любашевский, 1980; Стариченко, 2007; Стариченко, Любашевский, 2009), кинетика остеотропного вещества в скелете позвоночных зависит от системы из 11 ЛМФФ (два из них — площадь костных поверхностей и объем кости — частично проявляются через массу скелета). Массовые характеристики скелета мышей нескольких линий (BALB/c, CBA, C57BL/6, BC), изученные нами ранее, очень близки и могут служить индикатором сходства костных морфоструктур и интенсивности протекания метаболических процессов в скелете (Стариченко и др., 1993). Выявлено, что, несмотря на значимость различий

Таблица 3

Коэффициент внутрисемейной корреляции массовых показателей и концентрации ⁹⁰Sr у разновозрастных мышей линии СВА

Источник дисперсии	Эффект			Остаток		F	p ≤	R
	Тип	df	MS	df	MS			
Масса тела								
Величина помета	Фиксированный	1	68,25	71,99	10,80	6,32	0,0142	–
Группа	Фиксированный	1	3955,03	73,58	10,36	381,70	0,0001	–
Пол	Фиксированный	1	445,09	271,40	3,44	129,33	0,0001	–
Возраст	Фиксированный	1	1747,47	72,89	10,55	165,68	0,0001	–
Семья	Случайный	76	9,78	353,00	2,19	4,46	0,0001	0,391
Масса бедренной кости								
Величина помета	Фиксированный	1	0,0041	72,60	0,00024	16,96	0,0001	–
Группа	Фиксированный	1	0,0865	73,95	0,00023	375,52	0,0001	–
Пол	Фиксированный	1	0,0020	243,67	0,00007	28,43	0,0001	–
Возраст	Фиксированный	1	0,0358	73,37	0,00023	152,60	0,0001	–
Семья	Случайный	76	0,0002	353,00	0,00004	5,28	0,0001	0,443
Концентрация ⁹⁰Sr								
Величина помета	Фиксированный	1	623389	73,31	197234	3,16	0,0796	–
Группа	Фиксированный	1	40476254	74,38	188501	214,73	0,0001	–
Пол	Фиксированный	1	348176	209,47	51320	6,78	0,0099	–
Возраст	Фиксированный	1	16459766	73,91	192176	85,65	0,0001	–
Семья	Случайный	76	176924	353,00	26543	6,67	0,0001	0,513

по абсолютным значениям, относительные (в % от массы скелета) величины оказались сходными, что подтвердило предположение об однородности скелетных отношений у всех использованных линий (Стариченко и др., 1993).

В данном исследовании впервые на линейных мышах был применен метод семейного анализа. Обнаружение значимой и сравнимой по своей выраженности внутрисемейной корреляции массовых и обменных показателей свидетельствует о наследственной детерминации метаболизма остеотропных токсических веществ. При этом использование в эксперименте с фтором сравнительной оценки вклада факторов «линия» и «семья» в общую наследственную компоненту изменчивости показало (Стариченко, 2007), что фактор «семья» обладает превалирующим действием, так как по сравнению с фактором «линия» его эффект в 2–3 раза выше как для морфологических, так и для метаболических характеристик.

Относительно характеристик массы полученные результаты согласуются с данными других авторов (Мина, Клевезаль, 1976; Никитюк, 1977; Мажуга, Хрисанфова, 1980; Фогель, Мотульски, 1990; Castle, 1941; Falconer, 1960; Roberts, 1965; Slemenda et al., 1996; и др.), исследовавших наследственную изменчивость массы и размеров тела у животных и человека и пришедших к выводу, что, несмотря на большие различия в оценках изменчивости, она достигает, а иногда и превышает 0,5, и мало

различается у позвоночных разных систематических групп.

Для линейных животных, характеризующихся высокой степенью генетической однородности, факт межсемейной изменчивости можно объяснить как эпигенетической изменчивостью, так и остаточной гетерогенностью животных внутри линий (спонтанные мутации, ошибки разведения) (Ригер, Михаэлис, 1967; Дубинин, 1976; Аршавский, 1980; Бландова и др., 1983; Васильев, 2005; Grüneberg, 1952). Значительная морфологическая и метаболическая вариабельность среди мышей чистых линий (внутри линий) отмечена и другими авторами (Лебенгарц, 1989; Penet et al., 2006). К тому же при подборе животных для медико-биологических исследований обычно производится жесткая выбраковка особей, отличающихся по конституциональным показателям. Поскольку для целей данного эксперимента такой необходимости не было, мы использовали всех животных, полученных в ходе эксперимента.

Высокая внутрисемейная корреляция выявлена (Стариченко, Кшнясев, 2003; Стариченко, 2004; 2007) также для аккумуляции ⁹⁰Sr у обыкновенной слепушонки (*Ellobius talpinus Pallas*, 1770), обитающей в условиях хронического поступления ⁹⁰Sr (эпицентр ВУРСа, плотность загрязнения ⁹⁰Sr 37 МБк/м² ~ 1000 Ки/км²) и характеризующейся подземным образом жизни, посе-

Таблица 4

Коэффициент внутрисемейной корреляции массовых показателей и концентрации фтора у одновозрастных мышей линий СВА, BALB/с и ВС

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

мейной организацией поселений и крайне малой способностью к расселению.

При этом следует обсудить эффекты других факторов, на фоне которых проводили анализ. Так, уменьшение массовых показателей животных, содержащихся на овсяной монодиете, совпадает с известным из литературы фактом замедления ростовых процессов в организме при несбалансированном рационе (Пархон, 1959; Касавина, Торбенко, 1979). Измельчение животных, развивавшихся на фоне поступления повышенных количеств фтора, может быть обусловлено как прямым угнетающим действием фтора в период самостоятельного питания, так и пре- и постнатальными эффектами воздействия фтора, прошедшего в кровь плода через плаценту во время беременности или поступившего с молоком матери (Габович, 1957; Книжников, 1975).

Межгрупповые различия в накоплении токсикантов связаны для фтора с уровнем его поступления (контроль — фоновое, опыт — повышенное), для ^{90}Sr — с различием возрастов и воздействием на протяжении длительного времени стрессующего 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 Стариченко и др., 1993). Существование возрастной зависимости аккумуляции остеотропных радионуклидов в скелете позвоночных также неоднократно описано в литературе (Метаболизм стронция, 1971; Булдаков, 1990; Любашевский, 1980; Калистратова и др., 1996; Шведов, Аклеев, 2001; и др.).

Относительно влияния пола животных на величину накопления в скелете остеотропных веществ единого мнения нет. На сегодняшний день накоплены многочисленные данные об относительно небольшом влиянии половой принадлежности на депонирование абсолютного большинства остеотропных веществ, частью авторов существование половых особенностей обмена даже не обсуждается (Габович, 1957; Книжников, 1975; Stover et al., 1959; Momeni et al., 1976; Hefti, Marthaler, 1981; и др.). Исключение составляют период беременности и лактации, когда в организме самок происходят изменения в минеральном обмене (Ильенко, Крапивко, 1989; Баженов и др., 1990), а также время быстрого роста, когда формируется масса скелета — за счет полового диморфизма в размерах скелета (тела) (Толстых и др., 2001; Shagina et al., 2003).

Кажущееся противоречие в отсутствии влияния половой принадлежности животных на концентрацию фтора

внутри отдельных линий (табл. 2) и значимый ($p < 0,035$) эффект фактора «пол» на этот показатель при дисперсионном анализе (табл. 4) связан с укрупнением выборки, что ведет к увеличению чувствительности критерия. При анализе отдельно контрольной и опытной групп влияние фактора «пол» проявляется только в контроле ($p = 0,032$ и $p = 0,199$ соответственно) (Стариченко, Кшнясев, 2004). Во всех случаях эффект этого фактора на концентрацию токсикантов (по сравнению с другими факторами) самый небольшой.

Влияние ковариаты «величина помета», выявленное в обоих экспериментах только для массы тела и массы бедренной кости, подтверждает известный факт, что у многоплодных млекопитающих массовые показатели детенышей и их количество в помете имеют обратную зависимость (см. обзор Мина, Клевезаль, 1976). То есть все экспериментальные результаты, за исключением эффекта фактора «семья», для которого в доступной нам литературе материал для сравнения отсутствует, находятся в полном соответствии с данными других авторов.

Таким образом, впервые с помощью семейного анализа потомства линейных лабораторных мышей проведена оценка наследственной (семейной) компоненты изменчивости (внутрисемейной корреляции) кинетики остеотропных токсических веществ — ^{90}Sr (однократное введение) и стабильного фтора (хроническое поступление) — в сравнении с изменчивостью морфологических признаков (массы тела и массы бедренной кости), наследственная детеминированность которых доказана. Показано, что метаболизм остеотропных веществ в скелете позвоночных наследственно (семейно) обусловлен; наследственная компонента изменчивости обменных и морфологических характеристик находится в пределах 0,4–0,5 ($p \leq 0,0001$). Эти данные представляют существенный интерес при экстраполяции на человека, для которого вряд ли возможна более четкая экспериментальная оценка.

В практическом плане учет наследственной компоненты метаболизма остеотропных веществ является основой для прогноза их обмена в организме отдельных индивидов, входящих в группу риска при радиационных инцидентах или техногенных авариях (по способности к той или иной скорости депонирования), а также в случае преференции кандидатов при профессиональном отборе для работ в условиях патологических нагрузок на костно-суставную систему (например, при длительной гипокинезии, при хроническом поступлении фтора, свинца, бериллия и других остеотропных токсикантов). Этот же подход действителен при отборе сельскохозяйственных животных, пригодных к выпасу на загрязненных территориях (по потенциально низкому уровню аккумуляции). При этом особи с уменьшенным накоплением поллютанта представляют ценный материал для селекции.

Автор выражает благодарность к. б. н. И. А. Кшняеву за помощь в статистической обработке материала, д. б. н. Н. М. Любашевскому и д. б. н. В. Н. Глотову — в обсуждении полученных результатов.

Литература

1. Аршавский И. А., 1980. Физиологические механизмы внутривидовой изменчивости онтогенетических процессов у млекопитающих // Внутривидовая изменчивость в онтогенезе животных. М. С. 19–44.
2. Баженов В. А., Булдаков Л. А., Василенко И. Я. и др., 1990. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества: справ. изд. Л.: Химия. 464 с.
3. Беневоленская Л. И., Финогенова С. А., 1999. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания: Обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. № 2. С. 23–26.
4. Бландова З. К., Душкин В. А., Малашенко А. М. и др., 1983. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М.: Наука. 191 с.
5. Булдаков Л. А., 1990. Радиоактивные вещества и человек. М.: Энергоатомиздат. 160 с.
6. Васильев А. Г., 2005. Эпигенетические основы фенетики: на пути к популяционной мерономии. Екатеринбург: Академкнига. 640 с.
7. Васильев А. Г., Васильева И. А., Любашевский Н. М., Стариченко В. И., 1986. Экспериментальное изучение устойчивости проявления неметрических пороговых признаков скелета у линейных мышей // Генетика. Т. 22. С. 1191–1198.
8. Васильева И. А., Васильев А. Г., Любашевский Н. М., Стариченко В. И., 1988. Сравнение устойчивости морфометрических и неметрических характеристик скелета линейных мышей к средовым воздействиям в пренатальном развитии // Генетика. Т. 24. С. 1209–1214.
9. Габович Р. Д., 1957. Фтор и его гигиеническое значение. М.: Медгиз. 250 с.
10. Дубинин Н. П., 1976. Общая генетика. М.: Наука. 590 с.
11. Журавлев В. Ф., 1990. Токсикология радиоактивных веществ. М.: Энергоатомиздат. 336 с.
12. Ильенко А. И., Крапивко Т. П., 1989. Экология животных в радиационном биогеоценозе. М.: Наука. 224 с.
13. Ильин Б. Н., Борисова В. В., Ветух В. А., 1991. Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. М.: Энергоатомиздат. 160 с.
14. Калистратова В. С., Заликин Г. А., Нисимов П. Г. и др., 1996. Биокинетика радионуклидов как функция возраста экспериментальных животных // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 36. С. 421–426.

15. Касавина Б. С., Торбенко В. П., 1979. Жизнь костной ткани. М.: Наука. 176 с.
16. Книжников В. А., 1975. Кальций и фтор: радиационно-гигиенические аспекты. М.: Атомиздат. 199 с.
17. Лебенгарц Я. З., 1989. Взаимосвязь радиочувствительности и биохимического статуса крови у животных различного генотипа // I Всесоюзный радиобиологический съезд: тез. докл. Пушино, Т. 1. С. 210–211.
18. Любашевский Н. М., 1980. Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных. М.: Наука. 255 с.
19. Любашевский Н. М., Токарь В. И., Щербаков С. В., 1996. Техногенное загрязнение окружающей среды фтором: (экологические и медико-социальные аспекты). Екатеринбург: УрО РАН. 239 с.
20. Мажуга П. М., Хрисанфова Е. Н., 1980. Проблемы биологии человека. Киев: Наук. думка. 328 с.
21. Метаболизм стронция: сб. ст.: пер. с англ., 1971 / под ред. В. А. Книжникова, А. А. Моисеева. М.: Атомиздат. 344 с.
22. Мина М. В., Клевезаль Г. А., 1976. Рост животных. М.: Наука. 292 с.
23. Никитюк Б. А., 1977. Соотносительная роль наследственных и средовых влияний на темпы возрастных изменений морфологических признаков // Эволюция темпов индивидуального развития животных. М. С. 83–94.
24. Оганов В. С., 2003. Костная система, невесомость и остеопороз. М.: Слово. 260 с.
25. Пархон К. И., 1959. Возрастная биология. Клинические и экспериментальные исследования. Бухарест: Изд-во иностр. лит. 467 с.
26. Поспишил М., Ваха И., 1986. Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления. М.: Энергоатомиздат. 112 с.
27. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: прил. к приказу Мин-ва здравоохранения СССР от 12 авг. 1977 г., № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». 1977. URL: <http://gene-on-gene.narod.ru/Rules/animals.htm> (дата обращения: 11. 01. 10).
28. Ригер Р., Михаэлис А. М., 1967. Генетический и цитогенетический словарь: пер. с нем. М.: Колос. 607 с.
29. Стариченко В. И., 2000. Индивидуальная изменчивость депонирования ^{90}Sr и ее вариабельность в зависимости от генотипической однородности выборки // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 40. С. 451–455.
30. Стариченко В. И., 2004. Накопление ^{90}Sr в костной ткани обыкновенной слепушонки, обитающей в головной части ВУРСа // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 44. С. 370–374.
31. Стариченко В. И., 2005. Кинетика ^{90}Sr : генотипическая детерминация // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 45. С. 328–332.
32. Стариченко В. И., 2007. Индивидуальные особенности кинетики остеотропных веществ: Автореф. докт. дис. Челябинск. 50 с.
33. Стариченко В. И., 2009. Индивидуальная изменчивость депонирования остеотропных веществ: актуальность проблемы // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: материалы III Междунар. конф. Томск: STT. С. 547–552.
34. Стариченко В. И., Григоркина Е. Б., 1991. Индивидуальная изменчивость радиочувствительности и скелетного метаболизма радионуклидов // Очерки по экологической диагностике. Свердловск: УрО АН СССР. С. 21–30.
35. Стариченко В. И., Кшнясев И. А., 2003. Оценка влияния эндогенных факторов на накопление ^{90}Sr в костной ткани обыкновенной слепушонки на ВУРСе // Радиационная безопасность территорий. Радиоэкология города: Междунар. конф. М.: Изд-во Российского университета дружбы народов. С. 64–67.
36. Стариченко В. И., Кшнясев И. А., 2004. Генотипическая детерминанта кинетики фтора у линейных мышей // Токсикологический вестник. № 6. С. 21–26.
37. Стариченко В. И., Любашевский Н. М., 2009. Метаболизм радионуклидов в костной ткани (базовые проблемы радиоизотопной диагностики) // Материалы науч. конф. «Исследования в области управления и диагностики». Арад (Израиль). С. 137–146.
38. Стариченко В. И., Любашевский Н. М., Попов Б. В., 1993. Индивидуальная изменчивость метаболизма остеотропных токсических веществ. Екатеринбург: Наука. 168 с.
39. Степина В. И., Любашевский Н. М., Гайсина Ф. М., 1973. Применение радиоактивного изотопа для оценки гомеостаза кальция при экстремальных воздействиях // Новые направления применения изотопов в медицине: материалы к докл. III зон. конф. по применению изотопов в нар. хоз-ве Урала. Свердловск. С. 57–59.
40. Толстых Е. И., Дегтева М. О., Кожеуров В. П., Вьюшкова О. В., 2001. Некоторые аспекты метаболизма стронция у человека в связи с радиационным загрязнением окружающей среды // Проблемы радиоэкологии и пограничных дисциплин. Заречный. Вып. 4. С. 270–279.
41. Фогель Ф., Мотульски А., 1990. Генетика человека: Проблемы и подходы: пер. с англ.: в 3 т. М.: Мир. Т. 2. 378 с.
42. Шагина Н. Б., Дегтева М. О., Толстых Е. И. и др., 2006. Снижение неопределенностей доз внутреннего облучения от ^{90}Sr для расширенной когорты реки Теча // Вопросы радиационной безопасности. № 1. С. 5–25.
43. Шведов В. Л., 1965. Сравнительная радиочувствительность генетически различных линий мышей к ^{90}Sr // Медицинская радиология. № 2. С. 48–51.

44. Шведов В. Л., Аклев А. В., 2001. Радиобиология стронция-90. Челябинск: УНПЦ РМ. 298 с.
45. Castle W. E., 1941. Influence of certain color mutations on body size in mice, rats and rabbits // *Genetics*. Vol. 26. P. 177–191.
46. Falconer D. S., 1960. Introduction to quantitative genetics. Edinburgh; London. 365 P.
47. Grüneberg H., 1952. Genetical studies on the skeleton of the mouse IV. Quasi-continuous variations // *J. Genet.* Vol. 51. P. 95–114.
48. Hefji A., Marthaler T. M., 1981. Bone fluoride concentrations after 16 years of drinking water fluoridation // *Caries Res.* Vol. 15. P. 85–89.
49. Likhtarev I. A., Dobroskok I. A., Ilyin L. A. et al., 1975. A study of certain characteristics of strontium metabolism in a homogeneous group of human subjects // *Health Phys.* Vol. 28. P. 49–60.
50. Momeni M. H., Rosenblatt L. S., Jow N., 1976. Retention and distribution of ^{226}Ra in beagles // *Health Phys.* Vol. 30. P. 369–380.
51. Penet M. F., Laigle C., Fur Y. L. et al., 2006. *In vivo* characterization of brain morphometric and metabolic endophenotypes in three inbred strains of mice using magnetic resonance techniques // *Behav. Genet.* Vol. 36. P. 732–744.
52. Ralston S. H., Crombrughe B., 2006. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis // *Genes & development*. Vol. 20. P. 2492–2506.
53. Roberts R. C., 1965. Some contributions of the laboratory mouse to animal breeding research. Pt. I // *Animal. Breed. Abstr.* Vol. 33. P. 339–353.
54. Roderick T. H., 1963. The response of twenty-seven inbred strains of mice to daily doses of whole-body X-irradiation // *Radiat. Res.* Vol. 20. P. 631–639.
55. Shagina N. B., Tolstykh E. I., Degteva M. O., 2003. Improvements in the biokinetic model for strontium with allowance for age and gender differences in bone mineral metabolism // *Rad. Prot. Dosimetry*. Vol. 105. P. 619–622.
56. Slemenda C. W., Turner C. H., Peacock M. et al., 1996. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density // *Osteoporosis Int.* Vol. 6. P. 178–182.
57. Sokal R. R., Rohlf F. J., 1995. Biometry: The principles and practice of statistics in biological research, 3-th ed. New York: W. H. Freeman & Co. 888 p.
58. Storer J. B., 1966. Acute responses to ionizing radiation // *Biology of the laboratory mouse* / Ed. E. L. Green. New York: McGraw-Hill. P. 427–446.
59. Stover B. J., Atherton D. R., Keller N., 1959. Metabolism of Pu^{239} in adult beagle dogs // *Radiat. Res.* Vol. 10. P. 130–147.
60. Thomas R. G., Healy J. W., McInroy J. F., 1984. Plutonium partitioning among internal organs // *Health Phys.* Vol. 46. P. 839–844.

METABOLISM OF OSTEOTROPIC TOXICAL SUBSTANCES: HEREDITARY DETERMINATION

Starichenko V. I.

✿ **SUMMARY:** The hereditary component of the variability (intrafamily correlation) of the metabolism of osteotropic toxic substances — ^{90}Sr (a single injection) and stable fluorine (a chronic entering) were evaluated in laboratory linear mice in comparison with correlation of the morphological signs, hereditary of development of which is known. The evaluation was made with the control of the effects of sex, age and linear membership of animals and also taking into account the conditions of their development and the size of offspring. Significant intrafamily correlation of the concentration of ^{90}Sr and of fluorine in bone tissue was revealed ($r = 0,4-0,5$; $p < 0,0001$). It can be compared with the correlation of morphological signs, which is the evidence of hereditary determinacy of the metabolism of osteotropic toxic substances.

✿ **KEY WORDS:** osteotropic substances (^{90}Sr , fluorine); bone tissue; linear mice; family analysis; analysis of variance; coefficient of intraclass correlation.

✿ Информация об авторах

Стариченко Вера Ивановна — ведущий научный сотрудник, доцент, д. б. н.
Институт экологии растений и животных УрО РАН,
Екатеринбург 620144, ул. 8 Марта, 202.
E-mail: starichenko@ipae.uran.ru.

Starichenko Vera Ivanovna — leading researcher, docent, doctor of biological science. Institute of Plant and Animal Ecology, Russian Academy of Sciences, Ural Division.
8 Marta str., 202, Ekaterinburg, 620144, Russia.
E-mail: starichenko@ipae.uran.ru.