

На правах рукописи



Шаповалов Станислав Геннадьевич

**ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО
РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА МОНОГАСТРИЧНЫХ
ЖИВОТНЫХ ИНКОРПОРИРОВАННЫМИ «ГОРЯЧИМИ»
ЧАСТИЦАМИ**

(на примере крыс, морских свинок и свиней)

Специальность 1.5.1. «Радиобиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Обнинск – 2023

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии (ФГБНУ ВНИИРАЭ), г. Обнинск.

Научный руководитель:

Козьмин Геннадий Васильевич, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБНУ ВНИИРАЭ.

Официальные оппоненты:

Аверин Виктор Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, УО «Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины», декан биологического факультета.

Романов Сергей Анатольевич, кандидат биологических наук, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, директор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинский институт атомной энергетики.

Защита диссертации состоится 21 сентября 2023 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 24.1.013.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» по адресу: 249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 1, корп. 1, пом. 32.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ ВНИИРАЭ: <https://ds.rirae.ru/>

Автореферат разослан _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета

канд. биол. наук
Бондаренко Екатерина
Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сравнительно недолгий период использования атомной энергии в военных и мирных целях насчитывает не один десяток случаев неконтролируемого поступления во внешнюю среду больших количеств радиоактивных веществ в различных физико-химических формах. В составе радиоактивных выпадений наряду с растворимой конденсационной формой, также могут присутствовать труднорастворимые «горячие» радиоактивные частицы (РЧ) различного происхождения, например, топливные частицы уран-графитовой смеси в случае тяжелых аварий реакторного типа (аварии на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима-1) или частицы локальных выпадений наземного ядерного взрыва. Также немаловажно отметить, что современная мировая геополитическая обстановка свидетельствует о неуклонном увеличении вероятности возобновления ядерных испытаний (Steeves, 2020) или возникновения конфликтов с применением ядерного оружия (Ruff, 2022). Кроме того, весьма актуальна угроза террористических актов с разрушением объектов атомной промышленности, а также риск применения «грязных» бомб, содержащих разнообразные радиоактивные материалы (Rump et al., 2021).

Результатом любой из вышеперечисленных ситуаций может явиться образование «горячих» РЧ, которые после инкорпорации в пищеварительный тракт человека или животных становятся источниками внутреннего облучения. Продолжительный контакт таких частиц с поверхностью слизистой оболочки отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) сопряжен с высоким риском последующего проявления как детерминированных (очаговые язвенные поражения), так и стохастических (злокачественные новообразования) радиационных эффектов (Бударков и др., 2018). Отмеченные обстоятельства определяют актуальность темы настоящей работы. При этом следует отметить, что оценка радиационного риска загрязнения природной среды радиоактивными частицами для человека и биоты сопряжена с задачей выбора вида экспериментальных животных, среди которых особого внимания заслуживают моногастричные животные, использованные в диссертационном исследовании, обладающие ЖКТ, имеющим относительное сходство с ЖКТ человека, и, в частности, крысы, выполняющие роль

референтных организмов, свидетельствующих о значимости радиационного воздействия на различные объекты природной среды.

Степень разработанности темы. К настоящему времени профильная литература располагает значительным запасом накопленных материалов, касающихся вопросов защиты человека и животных от ионизирующих излучений (Калистратова и др., 2012; Бударков и др., 2018), однако большинство публикаций затрагивают воздействие на организм в целом и на пищеварительный тракт в частности инкорпорированных радионуклидов в биологически доступной (растворимой) форме (Пристер, 2008; Гребенюк, 2013). Наряду с этим, сведения о механизмах воздействия «горячих» РЧ и связанных с их инкорпорацией радиационных поражениях организма человека и моногастричных животных носят ограниченный характер и в современной научной литературе представлены недостаточно полно.

Среди немногочисленных экспериментальных исследований биологического действия инкорпорированных РЧ следует выделить опыты на лабораторных грызунах (Бударков, Карпов, Торубарова, 1983) и свиньях (Анненков, Чепиков др., 1980) при изучении радиобиологических последствий загрязнения внешней среды частицами локальных выпадений наземного ядерного взрыва. В ходе таких исследований, проводимых специалистами из США (Johnson, 1971; Miller, 1972) и СССР (Пантелеев и др., 1981) осуществлялась оценка транспортных характеристик и величин доз внутреннего облучения животных частицами, моделирующими локальные выпадения наземного ядерного взрыва. Часть архивных материалов, полученных отечественными авторами (Пантелеев и др., 1981; Сарапульцев и др., 1980; Бударков, Карпов, Торубарова 1983, 1984), была положена в основу настоящей работы.

На современном этапе радиобиологические аспекты загрязнения внешней среды радиоактивными частицами исследуются с использованием моногастричных лабораторных животных с целью изучения вопросов последствий ингаляционного и перорального поступления активированных нейтронами ядерного взрыва частиц почвы (Shichijo et al., 2017; Stepanenko, 2022; Stepanenko, et al., 2022) в задачах ретроспективной оценки радиационного воздействия на население в результате ядерного удара США по Хиросиме и Нагасаки (Япония). Отдельного внимания заслуживают вопросы использования антидот-терапевтиче-

ских препаратов для снижения тяжести радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных и жвачных животных труднорастворимыми РЧ, которые, за редким исключением (Бударков, Козьмин и др., 2021), практически не имеют освещения в тематической литературе.

Целью настоящей работы явился анализ закономерностей транспорта труднорастворимых «горячих» радиоактивных частиц и распределения поглощенных доз β -излучения в отделах ЖКТ, вызывающих развитие острого радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных животных (крыс, морских свинок и свиней).

Для достижения цели диссертационного исследования было необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработать камерные модели транспорта «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных и оценить среднее время пребывания таких частиц в ЖКТ в сравнении с непереваренными кормовыми массами.
2. Проанализировать динамику формирования поглощенных доз β -излучения в слизистой оболочке ЖКТ экспериментальных животных при пероральном поступлении радиоактивных частиц, моделирующих локальные выпадения наземного ядерного взрыва.
3. Оценить неравномерность β -облучения ЖКТ экспериментальных животных по площади слизистой оболочки и по глубине стенки пищеварительного тракта.
4. Разработать дозиметрическую шкалу острого радиационного язвенного гастроэнтероколита различной степени тяжести, обусловленного инкорпорированием в пищеварительный тракт «горячих» радиоактивных частиц.
5. Оценить эффективность применения глауберовой соли для антидотной терапии радиационных поражений пищеварительного тракта животных «горячими» радиоактивными частицами по показателю предотвращенной дозы внутреннего облучения.

Научная новизна. Разработаны камерные модели и получены кинетические параметры транспорта РЧ в ЖКТ, положенные в основу оценки динамики формирования поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки пищеварительного тракта крыс, морских свинок и свиней. Оценены показатели неравномерности β -облучения по площади слизистой оболочки и по глубине стенки отделов ЖКТ животных. Впервые предложена дозиметрическая шкала острого радиационного

язвенного гастроэнтероколита разной степени тяжести. Выполнена дозиметрическая оценка эффективности применения глауберовой соли для антидотной терапии острых радиационных поражений ЖКТ, вызванных внутренним облучением радиоактивными частицами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты диссертационного исследования вносят вклад в радиобиологию животных и человека в части, касающейся характеристики острой лучевой болезни (ОЛБ), обусловленной облучением ЖКТ инкорпорированными радиоактивными частицами и могут быть использованы для прогноза последствий внутреннего радиационного воздействия РЧ на различных наземных млекопитающих, а также, в перспективе, и на организм человека. Практическая значимость связана с возможностью применения материалов диссертационного исследования в задачах быстрого реагирования на аварийные ситуации реакторного происхождения, включая лечебно-профилактические мероприятия с применением методов антидотной терапии.

Методология и методы диссертационного исследования. В ходе выполнения настоящей работы для описания динамики накопления и выведения модельных радиоактивных частиц применительно ко всем отделам пищеварительного тракта моногастричных животных была использована методика камерного (компарментального) анализа, с помощью которой для каждого из отделов пищеварительного тракта были определены значения констант скорости транспорта «горячих» частиц отдельно для каждого вида задействованных животных. Оценка величин поглощенных доз β -излучения в поверхностном слое слизистой оболочки пищеварительного тракта моногастричных животных, при условии гомогенного распределения радиоактивных частиц в содержимом отделов ЖКТ, осуществлялась путем математического моделирования с использованием многофункциональной интерактивной вычислительной системы РТС Mathcad Prime 4.0. Глубинное распределение поглощенных доз β -облучения стенки желудка и кишечника поросят модельными частицами также оценивали путем математического моделирования с использованием специализированной дозиметрической программы VarSkin 4.0.0.

Положения, выносимые на защиту:

1. Транспорт радиоактивных силикатных частиц с размерами, не превышающими 160 мкм, в ЖКТ крыс, морских свинок и свиней не имеет существенных отличий от перемещения непереваренных кормовых

масс и описывается простыми трехкамерными моделями с резервуарами выведения.

2. Симптоматика и течение острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у экспериментальных животных обусловлены кратковременным (не более 2 суток) формированием поглощенных доз облучения слизистой оболочки ЖКТ и образованием очагов язвенного поражения, расположенных в областях локализации радиоактивных частиц в кардиальной и пилорической частях желудка и в толстом отделе кишечника.

3. Впервые разработана дозиметрическая шкала степеней тяжести острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, обусловленного β -излучением труднорезорбируемых частиц, инкорпорированных в съедобное ЖКТ крыс, морских свинок и свиней.

4. Использование в качестве антидота глауберовой соли приводит к снижению времени контакта радиоактивных частиц с поверхностью слизистой оболочки ЖКТ и, соответственно, к уменьшению уровней внутрэнтерного облучения организма животных.

Степень достоверности результатов. Статистический анализ адекватности соответствия результатов математического моделирования экспериментальным данным проводили путем применения (F) критерия Фишера и определения величин коэффициента детерминации (R^2) и коэффициента несовпадения Тейла (U) с использованием программ MS Excel и STATISTICA.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 1.5.1. «Радиобиология», изучающей прямое действие ионизирующих излучений на биологические объекты, не стохастические эффекты, зависимости: доза-эффект и время-эффект (п. 1); острое действие ионизирующего излучения (п. 3); фундаментальные и прикладные проблемы дозиметрии радиобиологических эффектов, количественную оценку биологического действия ионизирующего излучения (п. 7); радиобиологические последствия радиоактивного загрязнения, в том числе в результате радиационных аварий и катастроф (п. 13), в диссертационной работе представлена дозиметрическая характеристика острого радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных животных (крыс, морских свинок и свиней) инкорпорированными «горячими» радиоактивными частицами.

Апробация результатов. Основные результаты исследования обсуждались и/или публиковались в материалах 10 международных и региональных научно-практических конференций, в том числе: Международной молодежной конференции: «Современные проблемы радиобиологии, радиэкологии и агроэкологии». ФГБНУ ВНИИРАЭ (Обнинск, 2019); Fourth International Symposium and International School for Young Scientists on «Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine». (Moscow, 2019); Международной научно-практической конференции: «Ядерно-физические исследования и технологии в сельском хозяйстве» (к 50-летию со дня образования ФГБНУ ВНИИ радиологии и агроэкологии). ФГБНУ ВНИИРАЭ (Обнинск, 2020); Международной научно-практической конференции: «Радиозэкологические последствия радиационных аварий: к 35-ой годовщине аварии на ЧАЭС». ФГБНУ ВНИИРАЭ (Обнинск, 2021), LXXII International conference «NUCLEUS-2022: Fundamental problems and applications» (Moscow, 2022); Школе-конференции для молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения 2022» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва, 2022).

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в формулировании темы, постановке цели и задач, в анализе полученных результатов, построении камерных моделей транспорта радиоактивных частиц в ЖКТ животных, дозиметрических расчетах, статистической обработке данных, в формулировке основных положений и выводов диссертационной работы, подготовке материалов для публикации статей в отечественных и зарубежных научных журналах и для обсуждения на региональных и международных научно-практических конференциях.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 научных работах, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК и/или индексирующихся в базах данных Web of Science & Scopus.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Текст работы изложен на 129 страницах и содержит 15 таблиц, 14 рисунков. Список использованной литературы состоит из 238 источников, 149 из которых опубликованы на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В разделе **введение** представлено обоснование актуальности темы настоящей диссертационной работы, сформулирована цель и задачи, освещены научная новизна и практическая значимость текущего исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе 1 представлен анализ литературных данных, рассмотрения «горячих» радиоактивных частиц в качестве одного из основных факторов риска радиационного воздействия на организм сельскохозяйственных и лабораторных животных; применения методики камерного анализа для построения многокамерных моделей, необходимых для описания процесса транспорта РЧ в ЖКТ животных; оценки поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта моногастричных животных; описания симптоматики и течения острой лучевой болезни при внешнем облучении и внутреннем радиационном воздействии; сведений о применении антидот-терапевтических средств для предотвращения радиационного поражения пищеварительного тракта человека и животных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходными экспериментальными данными явились материалы исследований биологического действия на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных модельных частиц, имитирующих локальные выпадения продуктов наземных ядерных взрывов (Анненков и др., 1980; Бударков, Карпов, Торубарова, 1983). В упомянутых экспериментальных исследованиях использовались лабораторные грызуны обоего пола: крысы линии «Вистар» (*Rattus norvegicus* (strain *Wistar*)) массой 200-300 г, беспородные морские свинки (*Cavia porcellus*) массой 300-600 г и поросята домашних свиней (*Sus (scrofa) domesticus*) обоего пола крупной белой породы, породы ландрас и помесной породы возрастом от 2 до 2,5 месяцев и массой 25-30 кг, благополучные по инфекционным и инвазионным заболеваниям. В качестве источников внутреннего облучения применялись силикатные оплавленные радиоактивные частицы (ОРЧ) «трехкомпонентной», «урановой» и «рениевой» моделей диаметром от 80 до 160 мкм, которые приближенно моделировали радиационные характеристики продуктов

мгновенного деления (ПМД) возрастом от 10 часов (Козьмин и др., 2018). Результаты экспериментальных исследований представлены в главе 3 диссертации в сравнении с расчетными данными настоящей работы.

Методика построения камерных моделей и оценки их кинетических параметров. Основные закономерности накопления и последующего выведения из отделов ЖКТ РЧ после однократного перорального поступления были описаны на основе камерного анализа (Осанов, Лихтарев, 1970; Raquet, 2017). В качестве исходных данных для построения камерных моделей транспорта силикатных ОРЧ в пищеварительном тракте моногастричных животных были использованы экспериментальные результаты, характеризующие распределение частиц в отделах ЖКТ животных через различные промежутки времени после однократного поступления в организм с кормом (Сарапульцев и др., 1980, 1983). Оценку кинетических параметров камерных моделей транспорта ОРЧ в ЖКТ моногастричных животных выполняли с использованием решений системы линейных дифференциальных уравнений первого порядка как в аналитическом виде (методом Лагранжа), так и с применением численного метода (Рунге-Кутты), запрограммированного в многофункциональной интерактивной вычислительной системе автоматизированного проектирования PTC Mathcad Prime 4.0.

В качестве основного критерия адекватности результатов математического моделирования рассматривалось достижение максимального значения коэффициента детерминации ($R^2 \geq 0,75$, где $R^2 \in (0,1)$), и минимального значения коэффициента несовпадения Тейла – U , где $U \in (0,1)$, во всех камерах разработанной математической модели (Одейчук, 2009). На финальном этапе поиска оптимальных кинетических параметров достоверность результатов математического моделирования оценивали путем применения F – критерия Фишера (Петров, 2013). Для расчета среднего времени нахождения РЧ в пищеварительном тракте экспериментальных животных (mean retention time – MRT) (Bardon, 1983; Wilfart, 2007) использовали метод моментов (Johanson, 2010; Qiu, 2017):

$$MRT = \tau + T_0 + \frac{\int_0^{\infty} F(\theta) \cdot \theta d\theta}{\int_0^{\infty} F(\theta) d\theta}, \text{ ч} \quad (1)$$

где: $F(\theta)$ – разгрузочная функция выведения ОРЧ из ЖКТ животных (Shapovalov et al., 2020), %; $\theta = t - \tau$, при $t \leq \tau$ $F(\theta) = 1$; τ – время задержки выведения ОРЧ из желудка поросят, ч; T_0 – время задержки выведения ОРЧ из кишечника морских свинок, ч.

Оценка поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ животных модельными ОРЧ. Расчет средней мощности дозы β -излучения в поверхностном слое слизистой оболочки $P_i(t)$ в i -х отделах ЖКТ ($i=1, 2, 3$) проводили согласно выражению:

$$\bar{P}_i(t) = 2,88 \cdot 10^{-7} \cdot C_i(t) \cdot \bar{E}_\beta(t) \cdot \eta(t), \text{Гр/ч} \quad (2)$$

где: $2,88 \cdot 10^{-7}$ – коэффициент, учитывающий размерность и 2π -геометрию облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ животных, отн.ед; $C_i(t) = q_i(t)/m$ – удельная массовая активность частиц в содержимом i -го отдела ЖКТ на время t , Бк/г; $\bar{E}_\beta(t)$ – средняя энергия β -излучения ОРЧ, МэВ; $\eta(t)$ – функция, учитывающая радиоактивный распад с момента поступления ОРЧ в организм животных, отн. ед.

В случае для поросят в выражение (2) добавляется величина времени задержки выведения ОРЧ из желудка – τ , ч. При $t < \tau = 2$ ч, $q_1(t - \tau) = q_0$ и $q_2(t - \tau) = q_3(t - \tau) = 0$. В случае для морских свинок в вышеупомянутое выражение добавляется время задержки выведения ОРЧ из их кишечника – T_0 , ч.

Расчет средней поглощенной дозы β -облучения слизистой оболочки i -го отдела ЖКТ животных, сформированной к некоторому конкретному времени t после однократного поступления ОРЧ, проводили согласно выражению:

$$\bar{D}_i(t) = \int_0^t \bar{P}_i(t) dt, \text{Гр} \quad (3)$$

Оценку неравномерности внутреннего облучения слизистой оболочки ЖКТ выполняли с использованием экспериментальных данных, полученных методами термолюминесцентной дозиметрии (Козьмин и др., 1978) и автордиографии (Сарапульцев и др., 1980). Глубинное распределение поглощенной дозы β -облучения стенок желудка и тонкого отдела кишечника поросят ОРЧ «трехкомпонентной» и «рениевой» моделей оценивалось с использованием специализированного расчетного кода VarSkin 4.0.0 (Hamby, 2011).

Для разработки дозиметрической шкалы острого радиационного язвенного гастроэнтероколита дозиметрические параметры облучения сопоставляли с клиническими показателями, выживаемостью, а также патологоанатомической картиной поражения ЖКТ после однократного перорального поступления ОРЧ «трехкомпонентной», «урановой» и «рениевой» моделей со средними активностями от 9,9 ГБк до 20 ГБк на животное для поросят (370-740 МБк/кг массы тела) (Анненков и др., 1980), от 25 МБк до 375 МБк на животное для крыс (100-1500 МБк/кг) и от 32,5 МБк до 487,5 МБк на животное для морских свинок (100-1500 МБк/кг) (Бударков, Карпов, Торубарова, 1983).

Применение глауберовой соли в качестве средства антитоксической терапии радиационных поражений при инкорпорации ОРЧ. Эффективность применения декагидрат сульфата натрия $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (глауберовой соли) оценивали на основе расчета предотвращенной дозы облучения ЖКТ с использованием данных, полученных А.С. Зенкиным в рамках экспериментальных исследований на беспородных морских свинках (Бударков, Торубарова, Карпов, 1984). В этих экспериментах были использованы две группы морских свинок (по 30 животных). Всем животным однократно внутрижелудочно вводили «трехкомпонентные» ОРЧ. Животным второй группы с целью лечения вводили 20% водный раствор глауберовой соли в количестве 3 мл на животное в течение 3 дней: первое введение через 3 ч после затравки, в дальнейшем – 1 раз в сутки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Камерная модель транспорта ОРЧ в ЖКТ моногастричных животных. На рисунке 1 (в виде единой модели для всех видов задействованных животных) представлена разработанная трехкамерная модель транспорта ОРЧ с резервуаром выведения.

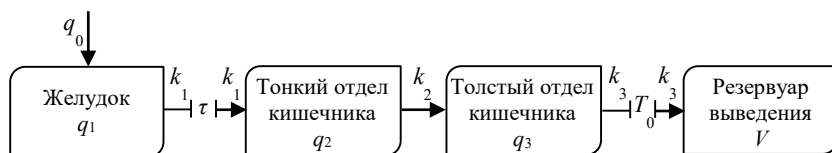


Рисунок 1 – Камерная модель транспорта ОРЧ в пищеварительном тракте моногастричных животных (Шаповалов, Козьмин, 2022)

Параметры, показанные на рисунке 1, представляют собой: q_0 – количество ОРЧ, однократно поступившее в пищеварительный тракт животных (принято за 100%); τ – время задержки выведения ОРЧ из желудка поросят, ч; T_0 – время задержки выведения ОРЧ из кишечника морских свинок, ч; q_1, q_2, q_3 – содержание ОРЧ в отделах ЖКТ животных, %; V – содержание ОРЧ в резервуаре выведения, %; k_1, k_2, k_3 – константы скорости транспорта (выведения) ОРЧ для каждого из отделов ЖКТ животных, ч⁻¹.

В таблице 1 приведены оптимальные значения констант скорости транспорта ОРЧ в ЖКТ животных. Также в таблице представлены величины среднего времени пребывания (MRT) ОРЧ в ЖКТ, рассчитанные согласно выражению (1), и величины MRT непереваренных кормовых масс для каждого вида животных.

Таблица 1 – Кинетические параметры камерной модели транспорта ОРЧ в ЖКТ моногастричных животных и величины среднего времени пребывания ОРЧ и кормовых масс в их пищеварительном тракте (Шаповалов, Козьмин, 2022)

Объекты исследований	Константы скорости транспорта ОРЧ, ч ⁻¹			Среднее время пребывания (MRT), ч	
	k_1	k_2	k_3	Корм	ОРЧ
Крысы	0,430	0,420	0,108	13–18*	14,0
Морские свинки	0,123	1,710	0,096	12–18**	21,0
Свиньи	0,090	0,030	0,075	40–49***	56,5

*- Sakaguchi et al., 1987; Potkins et al., 1991; **- Potkins et al., 1991; Stevens et al., 1998; Partanen et al., 2007; *** - Wilfart et al., 2007; Franz et al., 2010; De Cuuper et al., 2020

Из таблицы 1 видно, что величины среднего времени пребывания ОРЧ и кормовых масс в пищеварительном тракте крыс практически идентичны. Отмечается незначительное увеличение (< 30 %) значения MRT для ОРЧ у морских свинок и свиней. Тенденция к возрастанию величины MRT для труднорастворимых частиц по сравнению с величиной аналогичного параметра для кормовых масс, имеющих меньшую плотность, у моногастричных животных менее выражена, чем у жвачных сельскохозяйственных животных (Kozmin et al., 2020).

В качестве примера на рисунке 2 показана динамика изменения содержания ОРЧ в отделах ЖКТ поросят согласно данным расчета и

экспериментальным результатам (Анненков и др., 1980). Там же представлены параметры критериев достоверности математического моделирования.

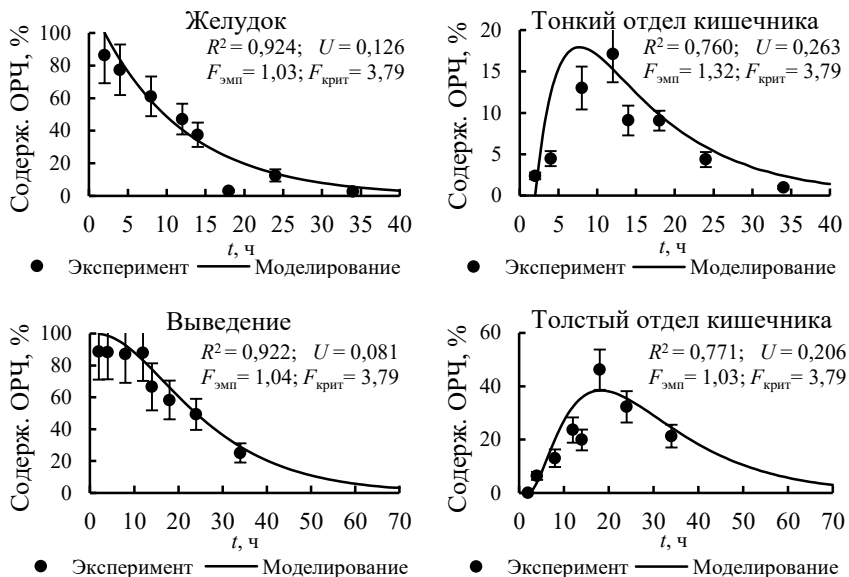


Рисунок 2 – Динамика изменения содержания ОРЧ в ЖКТ поросят (Шаповалов, Козьмин, 2023)

Формирование поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ. Методика оценки дозиметрических параметров β -облучения слизистой оболочки пищеварительного тракта включала оценку поглощенной дозы облучения слизистой отделов ЖКТ при гомогенном распределении ОРЧ в содержимом и доз облучения в областях локализации частиц, а также глубинного распределения поглощенной дозы в структурных слоях стенки отделов. Данные автордиографии и патологоанатомической картины радиационного поражения слизистой оболочки позволили установить депонирование ОРЧ в кардиальной и особенно в пилорической части желудка животных, которое впоследствии приводило к наиболее интенсивному язвенному поражению этих участков слизистой оболочки.

По мнению В.А. Бударкова причиной депонирования ОРЧ в кардиальной части желудка (в области перехода пищевода в желудок), по всей видимости, является кольцевой сфинктер, препятствующий обратному выбросу пищи в пищевод. Задержке ОРЧ в пилорическом отделе желудка, в привратнике, способствует другой сфинктер, соединяющий желудок с двенадцатиперстной кишкой. Кроме того, пилорус отличается глубокими желудочными ямками, где могут задерживаться радиоактивные частицы. Наряду с морфологическими особенностями желудка причиной депонирования ОРЧ может являться гравитационное осаждение силикатных частиц с плотностью, превышающей плотность кормов (Hoelzel, 1930).

Оценка поглощенных доз, вызывающих острое радиационное язвенное поражение ЖКТ, включала расчет с использованием камерной модели (рисунок 1) поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки при гомогенном распределении ОРЧ в содержимом отделов ЖКТ, а также учет неравномерности облучения по площади на основе экспериментальных данных и по глубине стенки ЖКТ с применением кода VarSkin 4.0.0.

Мощность поглощенной дозы, усредненная по площади поверхности слизистой оболочки желудка (по всем детекторам), составила $41,1 \pm 5,8$ сГр/ч. Неравномерность распределения мощностей поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки желудка пороят, представленная в виде отношения P_{\max}/P_{\min} , достигает 20, а максимально возможная кратность превышения средних уровней облучения ($P_{\max}/P_{\text{средн.}}$) составляет около 3 раз. При этом, основная площадь слизистой оболочки желудка (~71%) подвергается среднему уровню облучения, а ~14% стенки подвержено максимальному облучению, где наблюдаются очаговые язвенные поражения слизистой оболочки в кардиальной и пилорической частях желудка (Шаповалов и др., 2020).

Неравномерность облучения по глубине стенки ЖКТ показана на рисунке 3, где в качестве примера представлены функции ослабления $f(h)$ (в отн. ед.) сформированной за сутки дозы β -облучения стенок желудка и тонкого отдела кишечника пороят после однократного поступления с кормом ОРЧ «трехкомпонентной» и «рениевой» моделей с активностью 370 МБк/кг массы тела животного. Согласно представленным функциям ослабления, величина поглощенной дозы, усредненная по толщине стенки желудка, составляет 0,46 для «трехкомпонентной» модели и 0,24 для «рениевой» модели. Для тонкого отдела кишечника

средние поглощенные дозы составили около 0,43 для «трехкомпонентных» ОРЧ и 0,25 для «рениевых» ОРЧ. Как видно из графиков рисунка 3, «жесткое» β -излучение «трехкомпонентной» модели оказывает более существенное воздействие на низлежащие структурные слои стенки рассматриваемых отделов по сравнению с более «мягким» β -излучением «рениевой» модели.

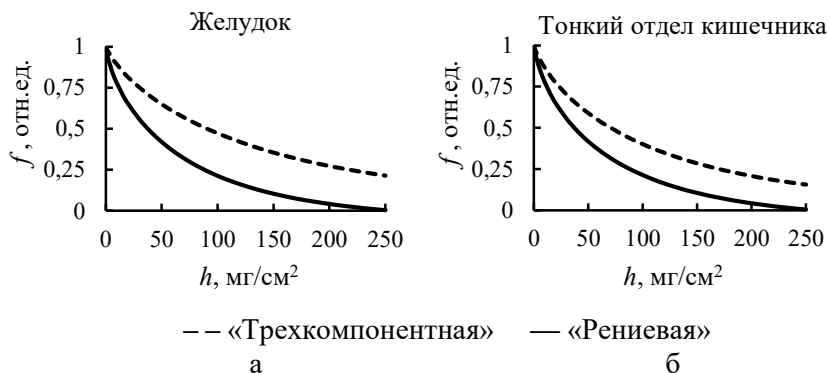


Рисунок 3 – Функции ослабления $f(h)$ поглощенных доз β -излучения в стенке пищеварительного тракта поросят (Шаповалов, Козьмин, 2023)

По результатам соотнесения дозиметрических показателей с клинической и патологоанатомической картинами радиационного поражения ЖКТ моногастричных животных была разработана дозиметрическая шкала 4-х степеней проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, согласно которой легкой степени у крыс соответствуют дозы 4-14 Гр, у морских свинок 4-13 Гр, у поросят 1-5 Гр; средней степени у крыс соответствуют дозы 14-42 Гр, у морских свинок 13-39 Гр, у поросят 5-11 Гр; тяжелой степени у крыс соответствуют дозы 42-57 Гр, у морских свинок 39-53 Гр, у поросят 11-21 Гр; крайне тяжелой степени у крыс соответствуют дозы > 57 Гр, у морских свинок > 53 Гр, у поросят > 21 Гр. При этом в очагах язвенного поражения локальные дозы могут превышать средние значения примерно в 3 раза.

Сопоставление наблюдаемых радиационных эффектов с дозиметрической картиной внутреннего облучения позволяет отметить, что диапазон доз (10-20 Гр общего внешнего γ -облучения) (Бударков и др., 2018), соответствующий 100% летальному ЖКТ синдрому ОЛБ, соиз-

мерим с диапазонами доз внутреннего облучения при радиационном гастроэнтероколите, в большей мере характерными для легкой и средней степени заболевания у крыс и морских свинок (смертность 20-40 %) и средней и тяжелой степени у свиней (смертность 20-80 %).

Влияние глауберовой соли на радиационное поражение морских свинок. Влияние применения антидота на транспорт ОРЧ в ЖКТ животных изучалось в экспериментах с малыми активностями (30 МБк/кг массы тела животного) (рисунок 4).

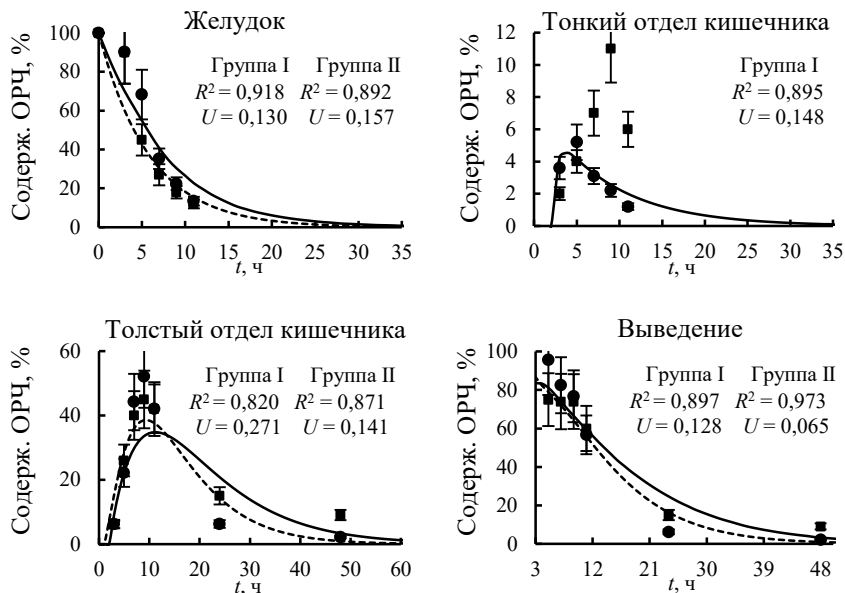


Рисунок 4 – Динамика изменения содержания и выведения ОРЧ для отделов ЖКТ морских свинок, не получивших глауберову соль (группа I ● —) и получивших глауберову соль (группа II ■ ---), % от поступившего количества (Kozmin, Sharovalov, 2022)

Как видно из рисунка 4, у животных, получивших глауберову соль, наблюдается нарушение кинетики транспорта частиц в жидком химусе тонкого отдела кишечника, которую не удалось описать с помощью разработанной камерной модели. По всей видимости, под действием глауберовой соли в тонком отделе кишечника происходит взвешивание ОРЧ в химусе, что в конечном итоге сокращает длительность

контакта частиц с поверхностью слизистой оболочки и соответственно приводит к снижению уровня ее облучения. На данное обстоятельство косвенно указывают результаты внешней дозиметрии жвачных животных, которые показали уменьшение мощностей доз в области мечевидного отростка у крупного рогатого скота во время интенсивных рубцовых сокращений (Гер-Сааков и др., 1975). Данный эффект, вызванный слабительным действием соли, сохраняется и в разжиженном содержимом толстого отдела кишечника. При этом не наблюдаются достоверные отличия кинетических параметров ОРЧ для желудка, толстого отдела кишечника и выведения из ЖКТ животных, получивших и не получивших глауберову соль (рисунок 4). В то же время было установлено (Бударков, Карпов, Торубарова, 1983), что в группе животных, которым помимо ОРЧ вводили антидот-терапевтическое средство (глауберову соль), наблюдалась 40% выживаемость (выжило 8 из 20 особей) на фоне 100% смертности животных в первой группе. Учитывая данный результат, можно сделать предположение о том, что прием глауберовой соли приводит к снижению времени контакта ОРЧ с поверхностью слизистой оболочки кишечника и соответственно к уменьшению уровней внутреннего облучения организма экспериментальных животных до значений, приводящих к гибели 60% морских свинок. Воспользовавшись полученными ранее результатами, можно получить, что 60% летальности соответствует инкорпорация частиц с активностью 1300 МБк/кг. Данной активности соответствует величина \overline{LD}_{60} , сформированная в желудке морских свинок и равная 45,5 Гр. В рамках экспериментального исследования морским свинкам вводили ОРЧ с активностью 1500 МБк/кг (100% гибель без антидота), в результате чего в желудке формировалась доза (\overline{LD}_{100}) равная 52,5 Гр. Таким образом, средняя предотвращенная доза в данном случае представляет собой разность \overline{LD}_{100} и \overline{LD}_{60} . Получаем, что $\overline{D}_{\text{пред}}$, достигнутая путем введения глауберовой соли, составляет ~ 7 Гр, а с учетом экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что локальные уровни облучения могут превышать средние значения поглощенных доз в 3 раза, максимальная предотвращенная доза может достигать 21 Гр в областях очаговых язвенных поражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в рамках настоящей диссертационной работы, способны внести существенные определяющие дополнения в изучение вопросов, связанных с основными закономерностями транспорта труднорастворимых «горячих» радиоактивных частиц в ЖКТ моногастричных животных (на примере крыс, морских свинок и свиней) и сопутствующими с их инкорпорированием негативными радиобиологическими эффектами внутреннего облучения. Приведенные в данной работе камерные модели и примеры дозиметрических расчетов в комплексе могут быть использованы в качестве методологического подхода для описания динамики транспорта труднорастворимых инертных радиоактивных частиц с иным изотопным составом, но с близкими показателями дисперсности и плотности, в пищеварительном тракте моногастричных животных с последующей оценкой величины дозовой нагрузки на каждый отдел ЖКТ при употреблении в пищу кормов, загрязненных радиоактивными частицами. Полученные экспериментальные и теоретические результаты (в особенности на поросятах) могут быть приняты во внимание в задачах радиационной безопасности человека.

Перспективными направлениями развития настоящей работы являются:

1. Изучение особенностей ОЛБ, обусловленной инкорпорированными в ЖКТ радиоактивными веществами. Полученные в диссертационной работе дозиметрические характеристики являются основой планирования радиобиологических экспериментов.
2. Разработка расчетного инструментария оценки поглощенных доз внутреннего облучения инкорпорированными радиоактивными веществами в результате перорального и интратрахеального поступления в организм сельскохозяйственных животных.
3. Оценка критических значений уровней облучения отделов ЖКТ, органов дыхания, кожных покровов и щитовидной железы, требующих принятия специальных противорадиационных мероприятий по сохранению здоровья сельскохозяйственных животных.
4. Разработка предложений по совершенствованию систем быстрого реагирования в животноводстве в острый период аварий реакторного типа и других ядерных и радиационных инцидентов, приводящих к радиоактивному загрязнению окружающей природной среды.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны камерные модели транспорта «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных и получены их кинетические параметры, которые указывают на удовлетворительное согласие расчетных и экспериментальных данных. Установлено, что транспорт модельных частиц с размерами, не превышающими 160 мкм, в пищеварительном тракте не имеет существенных отличий от перемещения непереваренных кормовых масс.

2. При пероральном поступлении «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных частиц с одинаковыми активностями, динамика формирования поглощенных доз имеет однотипный характер для каждого из отделов ЖКТ всех экспериментальных животных. По величине поглощенной дозы, сформированной в поверхностном слое слизистой оболочки, «рениевая» модель в среднем примерно в 2 раза превосходит «трехкомпонентную» и «урановую» модели. В то же время дозы облучения частицами «рениевой» модели глубоководных слоев стенки отделов пищеварительного тракта примерно в 2 раза меньше, чем дозы облучения от частиц «трехкомпонентной» модели.

3. Кратковременный (не более 2 суток) процесс формирования поглощенных доз облучения слизистой оболочки ЖКТ обуславливает течение и симптоматику острого радиационного гастроэнтероколита, характеризующуюся образованием очагов язвенного поражения, расположенных в областях локализации радиоактивных частиц в кардиальной и пилорической частях желудка и в толстом отделе кишечника.

4. Мощность поглощенной дозы, усредненная по всей поверхности слизистой оболочки желудка (на примере для поросят), составляет 41 сГр/ч, что удовлетворительно согласуется с результатом моделирования (37 сГр/ч). Неравномерность β -облучения желудка по площади слизистой оболочки (P_{\max}/P_{\min}) достигает 20 раз. При этом основная площадь слизистой оболочки желудка (~71%) подвергается среднему уровню облучения, а около 14% внутренней поверхности стенки желудка (в кардиальной и пилорической частях) подвергается максимальному облучению, приводящему к возникновению на этих участках язвенных поражений.

5. По результатам соотнесения дозиметрических показателей с клинической и патологоанатомической картинами радиационного поражения ЖКТ моногастричных животных была разработана дозиметрическая шкала 4-х степеней проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита. Легкой степени у крыс соответствуют дозы 4-14 Гр, у морских свинок 4-13 Гр, у поросят 1-5 Гр; средней степени у крыс соответствуют дозы 14-42 Гр, у морских свинок 13-39 Гр, у поросят 5-11 Гр; тяжелой степени у крыс соответствуют дозы 42-57 Гр, у морских свинок 39-53 Гр, у поросят 11-21 Гр; крайне тяжелой степени у крыс соответствуют дозы > 57 Гр, у морских свинок > 53 Гр, у поросят > 21 Гр.

6. Диапазон доз (10-20 Гр общего внешнего γ -облучения), соответствующий ЖКТ синдрому ОЛБ, соизмерим с диапазонами доз внутреннего облучения при остром радиационном язвенном гастроэнтероколите, характерными для легкой и средней степени заболевания у крыс и морских свинок и средней и тяжелой степени у свиней.

7. При средней предотвращенной дозе, равной 7 Гр, достигнутой посредством применения глауберовой соли для антидотной терапии радиационных поражений пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами (на примере морских свинок), наблюдается снижение тяжести радиационного язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, смещение на более поздние сроки проявления язвенного процесса и повышение интенсивности заживления радиационных язв.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК, и/или индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus:

1. **Shapovalov, S.** Radioactive particles transport and absorbed doses distribution in the rats gastrointestinal tract / **S. Shapovalov**, E. Denisova, A. Snegirev, I. Medzhidov, Y. Kurachenko, G. Kozmin, A. Zenkin, V. Budarkov // AIP Conference Proceedings. — 2020. — P. 080028-1–080028-6. DOI:10.1063/5.0032274.
2. **Shapovalov, S.** Radioactive particles: biokinetic transfer parameters in the GIT of monogastric animals / **S. Shapovalov**, G. Kozmin, E. Denisova, Y. Kurachenko, S Fesenko, A. Zenkin // Journal of Physics: Conference Series.

— 2020. — P. 012025-1–012025-6. DOI:10.1088/1742-6596/1701/1/012025.

3. **Shapovalov, S.** Damage to the digestive tract of monogastric animals by «hot» radioactive particles / **S. Shapovalov**, G. Kozmin, E. Denisova, Y. Kurachenko, S Fesenko, V. Budarkov, A. Zenkin // Journal of Physics: Conference Series. — 2020. — P. 012026-1–012026-7. DOI:10.1088/1742-6596/1701/1/012026.

4. Козьмин, Г.В. Эффективность глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии при инкорпорации радиоактивных частиц / Г.В. Козьмин, **С.Г. Шаповалов**, А.С. Зенкин, В.А. Бударков // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2021. — Т. 61. — № 4. — С. 391–404. DOI: 10.31857/S0869803121040068.

Kozmin, G.V. The Effectiveness of Glauber's Salt as an Antidote Therapy for the Incorporation of Radioactive Particles / G.V. Kozmin, **S.G. Shapovalov**, A.S. Zenkin, V.A. Budarkov // Biology Bulletin. — 2022. — V. 49. — № 11. — P. 2043–2054. DOI: 10.1134/S1062359022110127.

5. **Шаповалов, С.Г.** Дозиметрические показатели поражения пищеварительного тракта моногастричных животных инкорпорированными радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**, Г.В. Козьмин // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2023. — Т. 63. — № 2. — С. 157–171. DOI: 10.31857/S0869803123020091.

В научных сборниках и материалах конференций:

6. **Шаповалов, С.Г.** Транспорт радиоактивных частиц и распределение поглощенных доз в желудочно-кишечном тракте свиней / **С.Г. Шаповалов**, Г.В. Козьмин, А.С. Снегирев, И.М. Расин, В.А. Бударков // В сб.: «Актуальные вопросы сельскохозяйственной радиобиологии» под редакцией профессора С.А. Гераськина. — 2019. — № 2. — С. 81–90.

7. **Шаповалов, С.Г.** Транспорт радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте свиней / **С.Г. Шаповалов**, Г.В. Козьмин // Сборник докладов международной молодежной конференции «Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии». — Обнинск, 2019. — С. 335–338.

8. **Шаповалов, С.Г.** Поражение пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**, А.С. Зенкин, В.А. Бударков, Г.В. Козьмин // Сборник докладов международной научно-практической конференции «Ядерно-физические исследования и технологии в сельском хозяйстве». — Обнинск, 2020. — С. 109–112.

9. **Шаповалов, С.Г.** Облучение пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**, Э.Н. Денисова, А.С. Снегирев, М.А. Басова, Г.В. Козьмин, Н.Н. Исамов, Ю.А. Кураченко // Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции «Техногенные системы и экологический риск». — Обнинск, 2020. — С. 158–160.
10. Бударков, В.А. Симптоматика и течение радиационного язвенного гастроэнтероколита / В.А. Бударков, А.С. Зенкин, **С.Г. Шаповалов** // Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции «Техногенные системы и экологический риск». — Обнинск, 2020. — С. 297–299.
11. **Шаповалов, С.Г.** Камерные модели транспорта радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте моногастричных животных / **С.Г. Шаповалов**, Э.Н. Денисова, Г.В. Козьмин, В.А. Бударков // Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции «Техногенные системы и экологический риск». — Обнинск, 2020. — С. 331–333.
12. **Шаповалов, С.Г.** Закономерности формирования поглощенных доз β-облучения пищеварительного тракта моногастричных животных модельными «горячими» радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**, Г.В. Козьмин, В.А. Бударков // Сборник докладов международной научно-практической конференции «Радиоэкологические последствия радиационных аварий: к 35-ой годовщине аварии на ЧАЭС». — Обнинск, 2021. — С. 317–320.
13. **Шаповалов, С.Г.** Дозиметрическая картина облучения пищеварительного тракта моногастричных животных горячими радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**, Г.В. Козьмин, В.А. Бударков // Тезисы докладов VIII-го съезда по радиационным исследованиям. — Дубна, 2021. — С. 146.
14. **Shapovalov, S.** Dosimetric indicators of ulcerative-necrotic lesions of the digestive tract of monogastric animals with incorporated «hot» radioactive particles / **S. Shapovalov**, G. Kozmin, Yu. Kurachenko // Book of abstracts LXXII International conference «NUCLEUS-2022: Fundamental problems and applications» (Moscow, July 11–16, 2022). — Saratov, 2022. — P. 389.
15. **Шаповалов, С.Г.** Дозиметрическая характеристика язвенного радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами / **С.Г. Шаповалов**,

Г.В. Козьмин // В сборнике материалов школы-конференции для молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения 2022» — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2022. — С. 123–125.

Шаповалов Станислав Геннадьевич

ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО
РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
ТРАКТА МОНОГАСТРИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ
ИНКОРПОРИРОВАННЫМИ «ГОРЯЧИМИ» ЧАСТИЦАМИ
(на примере крыс, морских свинок и свиней)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук.

Типография «_____»