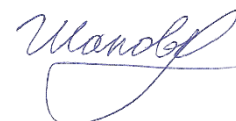


**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РАДИОЛОГИИ И АГРОЭКОЛОГИИ»
(ФГБНУ ВНИИРАЭ)**

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
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
кандидат биологических наук, доцент
Г.В. Козьмин

Обнинск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 «Горячие» радиоактивные частицы как фактор риска радиационного поражения организма животных	11
1.1.1 Основные сведения о «горячих» радиоактивных частицах	11
1.1.2 Показатели растворимости «горячих» радиоактивных частиц	15
1.1.3 Закономерности поведения «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте животных	16
1.1.4 Воздействие «горячих» радиоактивных частиц на пищеварительный тракт животных	17
1.2 Методика применения камерного анализа для построения моделей, описывающих транспорт радиоактивных веществ в желудочно-кишечном тракте животных	20
1.3 Дозиметрическая оценка процесса β -облучения пищеварительного тракта животных	23
1.4 Симптоматика и течение острой лучевой болезни у моногастричных животных..	25
1.4.1 Поражение сельскохозяйственных животных в результате внешнего γ - облучения: острая лучевая болезнь	25
1.4.2 Желудочно-кишечный синдром острой лучевой болезни у животных, вызванный внешним облучением	28
1.4.3 Особенности острой лучевой болезни при инкорпорации продуктов ядерного деления в организм животных	30
1.5 Антидотная терапия радиационных поражений пищеварительного тракта человека и животных	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Обоснованность выбора экспериментальных животных	36
2.2 Основные сведения об объектах исследований	40
2.3 Химический состав и характеристика модельных оплавленных радиоактивных частиц	41
2.4 Методика «затравки» животных и исследований транспорта радиоактивных частиц в их пищеварительном тракте	45

2.5	Методика построения камерных моделей транспорта радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных и оценка их кинетических параметров.....	47
2.6	Оценка поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта моногастричных животных модельными «горячими» радиоактивными частицами.....	52
2.6.1	Оценка поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки при условии гомогенного распределения радиоактивных частиц в содержимом отделов желудочно-кишечного тракта	53
2.6.2	Методика оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по площади слизистой оболочки.....	54
2.6.3	Методика оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по глубине в структурных слоях стенки его отделов.....	57
2.7	Разработка дозиметрической шкалы степеней тяжести (проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у моногастричных животных	60
2.8	Применение глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии радиационных поражений при инкорпорации модельных радиоактивных частиц в пищеварительный тракт морских свинок	61
2.8.1	Характеристика антидота и методика оценки эффективности применения глауберовой соли	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....		64
3.1	Анализ основных закономерностей транспорта оплавленных радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных.....	64
3.1.1	Камерные модели транспорта оплавленных радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте моногастричных животных	64
3.2	Результаты анализа дозиметрических показателей поражения пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами.....	73
3.2.1	Результаты анализа закономерностей формирования поглощенных доз β -облучения поверхности слизистой оболочки отделов пищеварительного тракта моногастричных животных	73
3.2.2	Результаты оценки неравномерности β -облучения желудка животных по площади слизистой оболочки	77

3.2.3 Результаты оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по глубине в структурных слоях стенки его отделов.....	79
3.2.4 Результаты разработки дозиметрической шкалы степеней тяжести (проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у моногастричных животных	82
3.3 Анализ результатов применения глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии радиационных поражений пищеварительного тракта морских свинок при инкорпорации радиоактивных частиц.....	92
3.3.1 Влияние глауберовой соли на транспорт труднорастворимых радиоактивных частиц в пищеварительном тракте морских свинок	92
3.3.2 Влияние применения глауберовой соли на формирование поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта морских свинок.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

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 [1] или возникновения конфликтов с применением ядерного оружия [2]. Кроме того, весьма актуальна угроза террористических актов с разрушением объектов атомной промышленности, а также риск применения «грязных» бомб, содержащих разнообразные радиоактивные материалы [3].

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 [4]. 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 желудочно-кишечным трактом, 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 [5, 4], однако большинство публикаций затрагивают воздействие на организм в целом и на пищеварительный тракт в частности инкорпорированных радионуклидов в биологически доступной (растворимой) форме [6, 7]. 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 [8] и свиньях [9] при изучении радиобиологических последствий загрязнения внешней среды частицами локальных выпадений наземного ядерного взрыва. В ходе таких исследований, проводимых специалистами из США [10, 11] и СССР [12], осуществлялась оценка транспортных характеристик и величин доз внутреннего облучения животных частицами, моделирующими локальные выпадения наземного ядерного взрыва. Часть архивных материалов, полученных отечественными авторами [13, 8, 14], была положена в основу настоящей работы.

На современном этапе радиобиологические аспекты радиоактивного 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 [15-17] в задачах ретроспективной оценки радиационного воздействия на население в результате ядерного удара США по Хиросиме и Нагасаки (Япония). Отдельного внимания заслуживают вопросы использования антидот-терапевтических препаратов для снижения тяжести радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных и жвачных животных труднорастворимыми РЧ, которые, за редким исключением [18], 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 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 PTC 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 содержимое 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 внутреннего облучения организма животных.

Достоверность 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.

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.

Апробация работы. 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, радиоэкологии 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 агро-экологии). ФГБНУ ВНИИРАЭ (Обнинск, 2020); Международной научно-практической конференции: «Радиоэкологические 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).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 печатных работах, 5 из которых размещены в изданиях, принадлежащих перечню 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.

Благодарности. Автор диссертационной работы выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – кандидату биологических наук Геннадию Васильевичу Козьмину за инициирование выполнения настоящей работы и помощь на всех этапах ее выполнения.

Также автор выражает персональную благодарность д-р. биол. наук, профессору Виктору Алексеевичу Бударкову и д-р. физ.-мат. наук Юрию Александровичу Кураченко за помощь и ценные замечания, сделанные при подготовке материалов, включенных в настоящую диссертационную работу. Автор крайне признателен коллективу лаборатории №12 ФГБНУ ВНИИРАЭ за участие в подготовке материалов исследований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящей главе представлен краткий обобщенный анализ литературных данных, касающихся: рассмотрения «горячих» радиоактивных частиц в качестве одного из основных факторов риска радиационного воздействия на организм сельскохозяйственных и лабораторных животных (параграф 1.1); применения методики камерного анализа для построения многокамерных моделей, необходимых для описания процесса транспорта РЧ в ЖКТ животных (параграф 1.2); оценки поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта моногастричных животных (параграф 1.3); описания симптоматики и течения острой лучевой болезни при внешнем облучении и внутреннем радиационном воздействии (параграф 1.4); сведений о применении антидот-терапевтических средств для предотвращения радиационного поражения пищеварительного тракта человека и животных (параграф 1.5).

1.1 «Горячие» радиоактивные частицы как фактор риска радиационного поражения организма животных

1.1.1 Основные сведения о «горячих» радиоактивных частицах

«Горячие» частицы (ГЧ) представляют собой микроскопические твердые частицы радиоактивного материала с высокой удельной активностью, которые ввиду особенностей строения могут представлять потенциальную угрозу для дыхательных путей, пищеварительного тракта, а также кожного покрова человека и сельскохозяйственных животных [19]. Активность ГЧ напрямую зависит от происхождения, размера, радионуклидного и физико-химического состава частиц и, как правило, изменяется в пределах от нескольких кБк до сотен МБк на одну частицу [20-23]. Наиболее типичным размером «горячих» РЧ считается 1 мкм, однако с учетом особенностей условий их образования, размер частиц может варьироваться в диапазоне от 0,01 до нескольких сотен мкм [24].

Первое упоминание термина «горячая частица» было зарегистрировано, вероятно, более 60 лет назад в контексте оценки риска, связанного с крайне неоднородным характером формирования дозы, возникающей в результате осаждения α -излучающих радионуклидов, в частности ^{239}Pu , в легких после облучения радиоактивными осадками вследствие наземного ядерного взрыва [25]. Такие выражения как «проблема горячих частиц»

или «гипотеза горячих частиц» с этого момента использовались для обозначения трудности прогнозирования воздействия на живые организмы микроскопических радиоактивных источников. Трудность изучения данной проблемы обуславливалась нехваткой экспериментальных исследований на животных с использованием РЧ и отсутствием проверенных методов измерения или расчета для оценки дозы при неоднородных воздействиях. Опыт в области расчетных методов дозиметрии был в значительной степени ограничен рассмотрением задач равномерного распределения дозовой нагрузки по площади или объему. Согласно первоначальной «гипотезе горячих частиц», неравномерно распределенная доза облучения вызывает более серьезное повреждение, чем доза, равномерно распределенная в одном и том же органе или биологической ткани [26, 27]. Однако на момент формулировки данной гипотезы в связи с отсутствием экспериментальных данных не было возможности достоверно описать специфику биологического эффекта, вызываемого воздействием β - и α -излучающих ГЧ.

К наиболее активному обсуждению проблемы «горячих» частиц и связанных с ними рисков для здоровья человека и животных приступили в процессе анализа последствий аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 года. В представлении ряда отечественных и зарубежных авторов «горячие» РЧ можно разделить на две основные группы [28, 29]:

Группа I: Моноэлементные или полиэлементные частицы, образовавшиеся в процессе конденсации в струе пара и газа, выброшенной из поврежденного реактора [28, 29]. Такие конденсационные частицы не имеют собственной матрицы, зато они способны оседать на углеродных или оксидных носителях [28].

Группа II: частицы, состоящие из фрагментов ядерного топлива (оксида урана) или продуктов деления, обнаруженных в топливе, и имеющие активность и состав матрицы аналогичные топливу в разрушенных твэлах [28, 29]. РЧ данной группы являются довольно грубыми и слоистыми и, вероятно, образуются в результате механического распада топлива при взрывах, в то время как более сферические частицы, скорее всего, возникают в процессе горения топлива.

В настоящее время к потенциальным источникам возникновения ГЧ чаще всего относят разнообразные объекты ядерно-энергетической промышленности, нежели ядерные взрывы, произошедшие в результате испытаний или применения ядерного оружия. В

атомной энергетике частицы с высокой удельной активностью могут возникать по нескольким причинам [30, 31]:

- в результате оксидной и гидридной коррозии облученного урана в топливных элементах, с последующим высвобождением образовавшихся ГЧ при разгерметизации дефективных оболочек твэлов или после проведения технологических процедур по выгрузке отработанного ядерного топлива [32].
- в результате нейтронной активации фрагментов, образующихся в процессе технического обслуживания, ремонта и износа в клапанах, подшипниках и других компонентах атомной электростанции, а в некоторых случаях, в результате протечки теплоделяющих сборок. Активированный мусор от обслуживания и ремонта (например, шлифования, притирки) также может содержать в своем составе несколько десятков различных радионуклидов.

В соответствии с задачами диссертационной работы, предполагающими использование архивных материалов ВНИИРАЭ по оборонной тематике, значительный интерес представляют ГЧ, образовавшиеся в результате наземных ядерных взрывов. Как известно, «горячие» РЧ, являющиеся продуктами наземных ядерных взрывов, образуются в результате резкого изменения температуры сопряженного с протеканием целого ряда сложных термодинамических и ядерно-физических процессов, осуществляющихся как в самом огненном шаре, так и в облаке, образованном ядерным взрывом [33, 34]. В общем случае при таких взрывах происходит высвобождение около двух сотен изотопов более чем тридцати химических элементов. Подавляющее большинство образовавшихся изотопов являются β - и β - γ -излучателями, за исключением нескольких α -излучающих радионуклидов (^{147}Sm , ^{144}Nd и т.д.) [35]. Весьма существенным источником ландшафтного радиоактивного загрязнения при ядерных взрывах служит явление наведенной радиоактивности, возникающей в результате взаимодействия нейтронов, образующихся в ходе цепной реакции деления U или Pu , с ядрами атомов веществ, содержащихся в окружающей среде.

По данным Б. Н. Раевского и соавторов [36], β -излучающие ГЧ, образовавшиеся в результате испытаний ядерного оружия, имеют средний диаметр около 4 мкм, а основная масса этих частиц содержит ^{99}Mo , ^{131}I , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{140}Ba , ^{140}La , ^{132}Te , ^{132}I и ^{147}Nd . Для большей части объектов Семипалатинского испытательного ядерного полигона (СИЯП или СИП), на которых ядерные испытания проводились в период с 1949 по 1989 год, характерно наличие ГЧ, содержащих ^{241}Am , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{137}Cs , а также ^{152}Eu [37].

Образующиеся при ядерных взрывах радиоактивные осадки бывают локальными, которые выпадают на расстоянии до 100 км от эпицентра взрыва, а также тропосферными и стратосферными. В случае наземных ядерных взрывов на грунтах, имеющих силикатную основу, образовавшиеся РЧ чаще всего представляют собой стеклосферы. Реже встречаются каплевидные и гантелеобразные образования. По химическому составу таких РЧ практически полностью повторяют состав частиц грунта, характерного для района проведения конкретного ядерного взрыва. Средняя плотность таких частиц 2,3-2,5 г/см³ [38].

Результаты, полученные на территории СИЯП позволили выявить несколько типов «горячих» радиоактивных частиц (ГРЧ), образующихся в результате ядерных взрывов [37]:

- Частицы сферической формы, поверхность которых покрыта блестящим слоем, напоминающим стекло. Поверхностные слои таких частиц содержат трансурановые соединения и имеют пористую внутреннюю структуру. Данная разновидность ГЧ характерна для эпицентров ядерных взрывов. Причиной образования таких частиц, с высокой долей вероятности, является процесс плавления горных пород, за которым следуют одновременные кристаллизация и сорбция образовавшихся радионуклидов. Не исключены случаи, когда к образованию ГЧ приводит конденсация и последующая кристаллизация из газовых фаз.
- Остеклованные частицы более произвольной формы также характерные для эпицентров некоторых взрывов. Образование подобных частиц может быть результатом взаимодействия обломков ядерного взрывного устройства с компонентами почвы при очень высоких температурах.
- Визуально не измененные почвенные частицы с включениями, содержащими микрометровые актиниды. Наличие таких частиц, как и частиц вышеуказанных типов, в большей степени характерно для областей эпицентров ядерных взрывов.

Значения абсолютной активности и размер остеклованных частиц имеют прямую зависимость от расстояния до эпицентра взрыва, по мере удаления от которого, вдоль шлейфа наблюдается постепенное уменьшение величин данных показателей. Размер таких частиц, выявленных в результате отбора проб, варьирует от 10 до более чем 2000 мкм.

Существенный вклад в величину суммарной активности молодых продуктов ядерного деления (ПЯД), образовавшихся в результате наземных ядерных взрывов, вносят короткоживущие радионуклиды, активность которых очень быстро снижается в результате радиоактивного распада [5, 39]. Для сценариев загрязнения окружающей среды такими ПЯД имеет смысл рассматривать всю совокупность высвободившихся радионуклидов как некий статистический ансамбль, уменьшение исходной активности которого может быть описано некоторой усредненной зависимостью. В качестве такой усредненной зависимости может быть использована зависимость (закон) Вэй-Вигнера [39]

$$\eta(t) = \left[\frac{t_0 + t}{t_0} \right]^{-n}, \quad (1.1)$$

где n – величина, характеризующая скорость изменения содержания ПЯД. В среднем для ПЯД, возраст которых варьируется от 10 до 100 ч, данная величина составляет 1,20 [39];

t_0 – возраст молодых ПЯД (время, ч, прошедшее с момента взрыва).

1.1.2 Показатели растворимости «горячих» радиоактивных частиц

К настоящему времени имеется довольно представительная информация по изучению растворимости ГРЧ, образующихся при авариях на атомных станциях [40-42] и в результате ядерных испытаний [43, 44]. В экспериментальных исследованиях, как правило, были использованы методы выщелачивания радионуклидов из состава ГЧ в лабораторных условиях – *in vitro*, являющиеся эффективным инструментом для первичного анализа кинетического поведения различных изотопов и обоснования расчета дозы внутреннего облучения [45].

При наземном и подземном (экскавационном) ядерных взрывах высвобожденные радионуклиды имеют тенденцию к включению в оплавленные грунтовые фрагменты, образуя ГРЧ, растворимость которых в значительной степени зависит от типа почвы на месте проведения ядерного взрыва [6]. Включенные в состав силикатных и, в меньшей степени, карбонатных почв частицы имеют гораздо меньшую степень биологической доступности для животных и растений чем водорастворимые радионуклиды [46, 47]. Если

ядерные испытания проводились на карбонатных почвах, то растворимость ГЧ в воде и в физиологическом растворе является достаточно высокой [6]. В случае с силикатными почвами, растворимость долгоживущих радионуклидов, находящихся в составе продуктов ядерных взрывов, может составлять от 0,1-0,4% [6] до 1,5% [46, 47]. Растворимость плутония, содержащегося в силикатных ГЧ, и вовсе ничтожна – 0,07% [48]. Для сравнения, растворимость в воде мелкодисперсных «летучих» частиц радиоактивных аэрозолей, таких как ^{137}Cs , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{131}I , составляет от 60 до 70%.

1.1.3 Закономерности поведения «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте животных

Знания о кинетических свойствах инкорпорированных нерастворимых ГЧ имеют важное значение для оценки радиационного риска для человека и животных. Как известно, радионуклиды могут поступать в пищеварительный тракт животных либо при непосредственном приеме загрязненных растительных кормов или воды, либо в результате миграции радиоактивных материалов из дыхательных путей в передние отделы ЖКТ. В случае радионуклидов в растворимых формах всасывание в циркулирующую кровь может осуществляться из всех отделов ЖКТ. Как правило, тонкий кишечник в этом случае лидирует по показателю системного поглощения из-за большой площади всасывающих ворсинок. Труднорезорбируемые радионуклиды, часто используемые в качестве радиоактивной метки непереваренного корма [49], не всасываются во время прохождения через ЖКТ и практически полностью выводятся с фекалиями. В экспериментальных исследованиях на крысах, проведенных Морисом Салливаном и Роем Томпсоном, было установлено, что поглощение в кишечнике инкорпорированных радионуклидов ^{90}Y не превышает 0,01% от введенного количества [50]. В своем более позднем исследовании Морис Салливан отмечает, что максимальные концентрации труднорастворимых радионуклидов ^{103}Ru - ^{106}Rh у крыс наблюдаются в нижней части подвздошной кишки [51].

Транспорт в ЖКТ актинидов и ПЯД в составе ГЧ отличается от транспорта труднорезорбируемых радионуклидов, поступивших в ЖКТ в виде раствора. В отличие от труднорастворимых радионуклидов для большинства ГЧ свойственно непродолжительное депонирование в желудочных ямках и поверхностное прилипание в кишечнике [52]. Основными структурными элементами ЖКТ, в которых наблюдается замедление или

депонирование ГЧ, у моногастричных животных являются: желудок и слепая кишка у свиней, двенадцатиперстная кишка и весь толстый отдел кишечника у кроликов; у жвачных животных – вентральный мешок рубца и сычуг у крупного рогатого скота (КРС), вентральный мешок рубца, сетка и сычуг у овец [53, 54].

В экспериментах на крысах, которым в пищеварительный тракт вводили модельные ГЧ, имитирующие частицы ядерного топлива, не удалось выявить поглощение ^{141}Ce , ^{144}Ce , ^{95}Zr , ^{95}Nb или ^{103}Ru слизистой оболочкой ЖКТ, используя методики автордиографии и спектрометрии органов и тканей [55]. Следует отметить, что вышеперечисленный набор радионуклидов не растворяется в воде даже в формах диоксидов, хлоридов и нитратов [56], поэтому их всасывание в ЖКТ не превышает десятых долей процента [57]. Не удалось обнаружить ни один из вышеперечисленных радионуклидов в почках, печени, мозге, а также в костях, мышцах, крови или моче. Около 98% однократно введенных радиоактивных веществ вывелось с фекалиями за 3 суток с момента первого поступления. В ходе другого исследования ГЧ с аналогичным набором радионуклидов было подтверждено, что ПЯД в форме частиц практически инертны и не способны метаболизироваться по биологическим путям, характерным для радионуклидов в растворимой форме [58].

В ряде публикаций приводится информация о том, что твердые малорастворимые частицы все же имеют способность всасываться через лимфоидные фолликулярные скопления (Пейеровы пятна или Пейеровы бляшки) на поверхности слизистой оболочки кишечника [59]. Также малорастворимым частицам может быть присуща абсорбция в тех случаях, когда на кончиках ворсинок создаются разрывы в мембране из-за отслоения эпителиальных клеток [60, 61, 59]. Однако в подавляющем большинстве случаев продуктам деления необходимо высвободиться из матрицы ГЧ для того, чтобы абсорбироваться через слизистую оболочку преимущественно тонкого отдела кишечника.

1.1.4 Воздействие «горячих» радиоактивных частиц на пищеварительный тракт животных

В литературе имеется значительный объем материала, касающегося последствий внешнего воздействия ионизирующих излучений на организм человека и животных [62, 63, 23]. Наряду с этим данных о последствиях внутреннего облучения животных «горячими» РЧ, опубликованных в доступных зарубежных и отечественных источниках, не так

много. Как известно, воздействие на организм человека и животных труднорезорбируемых ГРЧ происходит преимущественно при попадании на кожу (перкутанный путь), вдыхании (ингаляционный путь) или проглатывании (пероральный путь). «Горячая» частица действует как небольшой, но очень мощный источник облучения с высокой удельной активностью.

В рамках данной работы наибольший интерес представляют ГЧ, содержащие β -излучающие радионуклиды. При инкорпорации таких труднорастворимых частиц их радиотоксичность зависит от энергии β -излучения, массы содержимого в отделе ЖКТ и от времени, в течение которого происходит контакт источника излучения со слизистой оболочкой конкретного отдела или органа [50, 64]. Поступая в отделы пищеварительного тракта животных, β -частицы теряют свою энергию в пределах нескольких миллиметров. Для некрупных животных такой глубины вполне достаточно для того, чтобы вызвать серьезное поверхностное поражение слизистой оболочки отделов ЖКТ. При этом распределение поглощенной дозы вокруг β -излучающих ГЧ крайне неоднородно, что приводит к наличию клеток биологической ткани, получивших чрезвычайно высокую дозу, и одновременно с этим глубокозалегающих клеток, получивших гораздо меньшие дозы [52]. В данной ситуации величины поглощенных доз, усредненных по всему критическому органу или всему организму, позволяют сделать достаточно условную оценку негативных последствий воздействия ГЧ.

Начиная с последнего десятилетия прошлого века, наиболее пристальное внимание уделяется вопросам воздействия ГЧ различного генезиса на кожный покров [65, 23] и дыхательные пути [66, 67, 29, 68] животных и человека. Данные пути воздействия, несомненно, имеют большое значение с дозиметрической и радиобиологической точек зрения, однако в рамках настоящей работы, в соответствии с целью и задачами текущего исследования, наибольший интерес представляет воздействие ГЧ на ЖКТ животных. Воздействие на организм человека и сельскохозяйственных животных таких частиц, поступивших в отделы ЖКТ, считается одним из наиболее опасных факторов тяжелого внутреннего лучевого поражения.

Следует отметить, что воздействие ГЧ на ЖКТ животных и человека является одним из наименее изученных радиационных факторов. В 1999 году авторы отчета НКРЗ-130, основываясь на немногочисленных, имеющихся на тот момент, литературных дан-

ных, сходились во мнении, что ГЧ не будут депонироваться в отделах пищеварительного тракта животных и человека и, по-видимому, не представляют какой-либо серьезной опасности для ЖКТ млекопитающих [23]. Данное предположение опровергается, в том числе и в результирующей части настоящей диссертационной работы.

Поступившие в ЖКТ животных ГЧ вовлекаются в процесс перемещения жидкости и твердых кормовых масс, неравномерно облучая внутреннюю поверхность отделов ЖКТ и близлежащие органы. Показатели радиотоксичности ГЧ и особенности их транспорта в отделах ЖКТ имеют прямую зависимость от ядерно-физических характеристик радионуклидов, присутствующих в составе частиц, размера и их физической плотности [11, 22].

При поступлении в ЖКТ значительного количества высокоактивных малорастворимых частиц важным обстоятельством является формирование специфических радиобиологических эффектов у лабораторных и сельскохозяйственных животных. В подавляющем большинстве случаев наблюдается язвенное поражение желудка и кишечника, вызванное воздействием α - и β -излучающих радионуклидов. Особенно чувствительны к воздействию нерастворимых ГЧ ткани тонкого отдела кишечника из-за очень высокой скорости пролиферации клеток в этом отделе [51, 69]. Для кишечника наиболее радиочувствительными клетками являются клетки крипт, находящиеся на разной глубине в зависимости от вида облучаемого организма. Таким образом радиобиологические эффекты от воздействия ГЧ будут зависеть от глубины, на которую может проникнуть ионизирующее излучение [22]. Так, введение в организм взрослых крыс β -излучающего ^{91}Y способствовало серьезным повреждениям слепой кишки, провоцируя кистозное расширение крипт, выборочную гибель клеток поверхностного эпителия, вакуолизацию цитоплазмы, а также гиперемия и отечность подслизистой оболочки, чего не наблюдалось при введении крысам α -излучающих радионуклидов [70].

Длительное удерживание в кишечнике малорастворимого $^{238}\text{PuO}_2$ и модельных частиц, содержащих в графитовой матрице обедненный уран и $^{89}\text{SrCl}_2$, приводит к возникновению локализованных патологических поражений [71, 72]. В опытах на свиньях введение в ЖКТ частиц, содержащих PuO_2 , приводило к некробиотическим изменениям кончиков ворсинок кишечника с сопутствующим воспалением в области контакта частицы с эпителиальными клетками [71]. В опытах на крысах использование модельных частиц, имитирующих частицы ядерного топлива, приводило к частичному отслоению поверх-

ностного эпителия или даже к точечным изъязвлениям [72]. Такое распределение повреждений также характерно для случаев поступления слабо растворимых радионуклидов. В опытах на собаках воздействие со стороны труднорастворимых радионуклидов ^{103}Ru - ^{106}Rh вызывало очаговые язвенно-некротические поражения слизистой оболочки желудка при дозах более 6,2 Гр [51], в то время как, возникновение этих эффектов предполагалось лишь при дозах более 20 Гр [70].

Установлено, что язвенные поражения, вызванные внутренним облучением, являются проявлением патологических процессов, имеющих некоторые сходства с острой лучевой болезнью, обусловленной внешним общим γ -облучением. В то же время отмечается, что дозовые диапазоны для ОЛБ при внешнем и внутреннем облучении от инкорпорированных радионуклидов различаются [73].

1.2 Методика применения камерного анализа для построения моделей, описывающих транспорт радиоактивных веществ в желудочно-кишечном тракте животных

Методология математического моделирования транспорта радиоактивных веществ в ЖКТ и метаболизма радионуклидов в организме человека и животных, как правило, базируется на камерном (компарментальном) анализе экспериментальных результатов, основанном на представлении структурных отделов пищеварительного тракта в виде отдельных камер, процесс перенос радиоактивных частиц между которыми подчиняется кинетике первого порядка.

Камерный анализ описывает кинетику рассматриваемого радионуклида между представляющими интерес отдельными участками биологической ткани. При этом предполагается мгновенное гомогенное распределение радионуклидов в объеме камер. В случаях, когда в качестве камеры выбирают полноценный отдел (например, тонкий или толстый отдел кишечника), предположение, что этот отдел является однородной средой [74], не всегда являются строго обоснованным. Тем не менее с помощью данного метода можно получить вполне удовлетворительное представление о кинетике в рассматриваемом отделе и определить время пребывания в нем радиоактивных материалов. Формально организм человека или животного можно представить в виде некоторой совокупности n камер.

Большинство моделей, построенных с применением метода камерного анализа, предполагают кинетику первого порядка между камерами системы [75, 76]. Другими словами, выводимые из камеры за единицу времени радионуклиды составляют постоянную долю содержимого этой камеры. Следовательно, зависящая от времени интенсивность выведения вещества для любой камеры может быть описана дифференциальным уравнением, а вся система камер, соответственно, описывается системой связанных дифференциальных уравнений [77].

Пусть рассматриваемая система состоит из некоторого конечного числа n камер, имеющих общие транспортные коммуникации [78, 79]. Радионуклиды, попавшие в систему, перемещаются от места введения по направлению к различным органам и тканям с разной скоростью, которая зависит от характера транспортных коммуникаций (содержимое ЖКТ, кровотока или лимфотока) и химических превращений. В каждую из i -х камер поступает радионуклид по $(n-1)$ транспортным коммуникациям из $(n-1)$ камер. Из i -ой камеры по тем же коммуникационным путям может осуществляться обратный переход этого же радионуклида. Внешнюю среду обычно представляют в виде некоторой камеры с индексом 0. В данной модели сделана поправка на радиоактивный распад, в связи с чем уравнение, с помощью которого происходит описание изменения содержания радионуклида в i -й камере, имеет вид [80, 81]

$$\frac{dq_i}{dt} = -\lambda_r \cdot q_i - K_{0i} \cdot q_{0i} + \sum_j^{n-1} (K_{ij} \cdot q_i - K_{ji} \cdot q_j) \quad (1.2)$$

В уравнении (1.2) K_{ij} и K_{ji} представляют собой константы скорости переноса радиоактивного вещества из i -ой камеры в j -ю и из j -ой камеры в i -ю соответственно. λ_r – константа скорости радиоактивного распада конкретного радионуклида.

Таким образом, для n , связанных друг с другом транспортными коммуникациями, обобщенных камер, мы можем составить систему из n линейных дифференциальных уравнений, где K выступают в роли постоянных коэффициентов. Интегрируя выражение (1.2), получаем [82]

$$q_i(t) = e^{-\lambda_r t} \cdot \sum_j^n A_{ji} \cdot F_j(t) \cdot e^{-\lambda_j t} \quad (1.3)$$

В выражении (1.3) A_{ji} и λ_j – коэффициенты, значения которых зависят от соотношения констант K , а $F_j(t)$ представляет собой периодическую функцию времени. Если же в системе камер нет циклических процессов, выражение (1.3) с точностью до множителя $e^{-\lambda_r t}$ примет вид

$$q_i(t) = \sum_j^n A_{ji} \cdot e^{-\lambda_j t} \quad (1.4)$$

Несмотря на то что камерные модели являются довольно условной схематизацией достаточно сложных неоднородных биологических систем, они весьма эффективны при решении конкретных прикладных задач дозиметрии инкорпорированных радионуклидов. На рисунке 1.1 представлена однокамерная модель $q(t)$, представляющая собой ЖКТ животного в целом. λ_{bio} – параметр скорости биологического выведения радионуклидов, которая считается одинаковой независимо от того, являются ли введенные нуклиды стабильными или радиоактивными [83].

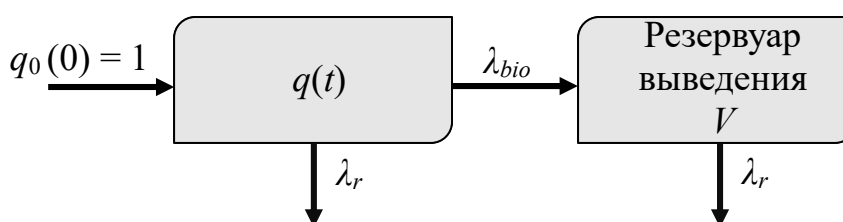


Рисунок 1.1 – Однокамерная модель с резервуаром выведения V [84]

Тогда:

$$q(t)_{t \geq t_0} = A \cdot e^{-(\lambda_{bio} + \lambda_r)t} \quad (1.5)$$

где t_0 – начальный момент времени монотонного выведения.

Если построенная модель является достаточно сложной (четыре и более камер), единственным практическим способом решения такой модели будет применение численных методов. В настоящее время известно достаточное количество аналитических решений для относительно небольших моделей, а также доступны программные пакеты, с помощью которых можно без труда сгенерировать требуемые константы скорости из точек

входных данных. Но все же следует помнить, что наличие аналитических решений по-прежнему желательно, поскольку они служат подтверждением того, что результаты моделирования верны в конкретных приведенных случаях.

1.3 Дозиметрическая оценка процесса β -облучения пищеварительного тракта животных

Процедура вычисления поглощенных доз β -облучения различных системных единиц организма сельскохозяйственных и лабораторных животных представляет собой весьма нетривиальную задачу, поскольку для ее решения необходимо определение целого ряда характеристик применительно к каждому отдельно взятому животному, системе организма и экспериментальному исследованию. Один из наиболее универсальных методов вычисления поглощенных доз в ЖКТ или в других системах организма животных, способный учитывать большинство из этих характеристик, базируется на предварительно разработанных камерных моделях.

Любой дозиметрический подход оценки поглощенной дозы β -облучения ЖКТ как для животных, так и для человека должен учитывать наиболее важные анатомические и физиологические особенности исследуемого организма. Однако следует отметить, что для столь сложных биологических объектов, к выбранному подходу применяется целый ряд упрощающих вычисления допущений. В общем случае как для моногастричных, так и для жвачных животных весь ЖКТ животных можно разделить на три основных отдела – желудок, тонкий отдел кишечника и толстый отдел кишечника. На данном варианте разделения базируется трехкамерная модель транспорта (или метаболизма) веществ в ЖКТ различных животных, где константы скорости транспорта содержимого между соседними отделами ЖКТ описывают коммуникацию между камерами. Беря за основу данные об изменении количества радионуклидов $q_i(t)$ в содержимом каждого из рассматриваемых отделов ЖКТ, определяются значения этих констант скоростей транспорта и обмена между отделами $(\lambda_{tr})_i$ с учетом поправки на радиоактивный распад. В случае для растворимых радионуклидов к константам скорости транспорта добавляются коэффициенты всасывания радионуклидов в различных отделах. Каждый из выбранных отделов ЖКТ может выступать в роли своеобразного критического отдела для определенного набора радионуклидов, из-за различий во времени нахождения в нем кормовых масс. К

примеру, у некоторых моногастричных животных, как и у человека, пища меньше всего времени находится в желудке, поэтому желудок можно считать органом наиболее критичным (в случае облучения) исключительно для короткоживущих радионуклидов, а толстый отдел кишечника, наоборот, для долгоживущих малорастворимых радионуклидов. Дополнительно, для получения наиболее достоверных результатов, в основных камерах могут быть выделены от одной до нескольких подкамер, как, например, в трехкамерной модели ЖКТ КРС, где можно выделить отдельные подкамеры в желудке и каждом из отделов кишечника [6]. Или, при необходимости, из-за функциональных, анатомических и физиологических особенностей можно увеличить количество основных камер, как в случае для овец [54].

В наиболее ранних дозиметрических подходах [85-87] авторы не учитывали способность радионуклидов накапливаться в определенных отделах ЖКТ. Также, из-за недостатка необходимых экспериментальных данных, общепринятым являлось предположение о том, что поверхностную дозу облучения стенки определенного отдела ЖКТ следует принимать равной половине дозы в содержимом соответствующего отдела (в 2π -геометрии). Основываясь на более современных представлениях об особенностях внутреннего строения пищеварительного тракта животных, в более поздних публикациях [84, 6, 88, 54] сделаны поправки на депонирование радионуклидов путем введения в систему депо фиксации и выбора 4π -геометрии облучения для тонкого отдела кишечника.

После разработки камерных моделей транспорта радионуклидов, с учетом массы содержимого в отделах ЖКТ и геометрии облучения, уже на следующем этапе представляется возможным вычислить поглощенные дозы и мощности поглощенных доз β -облучения в поверхностном слое стенки отделов ЖКТ исследуемых животных. Для этого можно воспользоваться предположением о том, что содержимое каждого отдела ЖКТ (для средних и крупных животных) можно представить в виде бесконечно толстого источника β -излучения, помещенного в однородную поглощающую среду. Формула для поверхностной мощности поглощенной дозы P , сГр/ч, от бесконечно толстого гомогенного источника β -излучения имеет вид [80, 89, 6]

$$P = \delta \cdot C \cdot \overline{E}_{\beta} \quad (1.6)$$

В выражении (1.6) δ – коэффициент, учитывающий геометрию облучения; C – концентрация, равная активности радионуклидов (A), деленной на массу содержимого в отделе (камере) ЖКТ, МБк/кг; \overline{E}_β – средняя энергия спектра β -излучения, МэВ.

Значения активности в отделах ЖКТ изменяются с течением времени как за счет процесса транспорта, так и за счет радиоактивного распада, а к изменению \overline{E}_β приводит постепенное изменение состава смеси радионуклидов в составе ПЯД.

В настоящей работе применялись как традиционные методы расчета поглощенных доз с использованием выражения (1.6) для их мощностей, так и современный дозиметрический код VarSkin 4 V4.0.0 [90], описанный в методическом разделе.

1.4 Симптоматика и течение острой лучевой болезни у моногастричных животных

В результате радиоактивного загрязнения внешней среды возможно возникновение различных видов лучевого поражения человека и сельскохозяйственных животных, среди которых особое положение занимает острая лучевая болезнь (ОЛБ), обусловленная внешним кратковременным γ -облучением всего организма с высокой степенью равномерности и с дозами, превышающими 1 Гр.

1.4.1 Поражение сельскохозяйственных животных в результате внешнего γ -облучения: острая лучевая болезнь

Острая лучевая болезнь (ОЛБ) представляет собой разновидность общего нарушения жизнедеятельности организма, сопровождающегося существенными морфологическими и функциональными изменениями в его органах и тканях, в результате чего могут формироваться как основные клинические синдромы (костномозговой, кишечный, церебральный), так и переходные формы данного заболевания [91, 7].

ОЛБ при внешнем γ -облучении организма человека и сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи) развивается в результате относительно непродолжительного (мгновенного или в течение нескольких часов, суток) воздействия на все органы и ткани организма или большую их часть с поглощенной дозой,

превышающей 1 Гр [7]. В случаях, когда имеет место несоблюдение какого-либо из вышеперечисленных условий, возникшее лучевое поражение считается не укладывающимся в понятие ОЛБ. Так, если период формирования основной части поглощенной дозы продолжается более полутора недель, лучевое поражение считается подострым. Если формирование дозы, вызывающей развитие лучевого поражения, продолжается на протяжении нескольких месяцев (и более), то процесс приобретает хроническое течение (хроническая лучевая болезнь) [7]. В ситуациях, когда имеет место локальное облучение или осуществляется экранирование некоторых участков тела, клиническая картина будет определяться поражением конкретных облучаемых областей. Отмеченные обстоятельства должны учитываться в экспериментах по изучению течения ОЛБ в задачах по обеспечению насколько это возможно равномерного облучения организма животных, в особенности крупных размеров (КРС, лошади, овцы, свиньи и др.) [92].

Как уже было указано ранее, в клинике острой лучевой болезни, в зависимости от величин сформированных доз, преобладают проявления костномозгового, кишечного или церебрального синдромов. С учетом данного обстоятельства принято выделять несколько клинических форм проявления ОЛБ (таблица 1.1). Следует отметить, что при поглощенных дозах менее 1 Гр также могут проявляться незначительные симптомы, которые обозначают как **острую лучевую реакцию** [7]. Так, в ранний период после облучения при дозах в диапазоне от 0,50 до 0,75 Гр среди наблюдаемых клинических симптомов отмечают угнетение общего состояния и приступы тошноты, а при достаточно длительном периоде наблюдений после острого облучения (через 40-50 суток) могут отмечаться факты уменьшения количества нейтрофилов и тромбоцитов (до нижней границы нормы) [7].

Облучение организма дозами в диапазоне от 1 до 10 Гр приводит к формированию **костномозговой формы ОЛБ**, которую принято называть «типичной», в связи с тем, что именно при этой форме заболевания отмечается наиболее яркое проявление основных особенностей патогенеза и клинической симптоматики, чему в значительной мере способствует достаточно большой период продолжительности жизни, даже если в конечном итоге болезнь заканчивается летальным исходом. Патологические процессы, свойственные костномозговой форме, определяются, прежде всего, поражением кроветворной ткани, геморрагией, анемией и сопутствующими инфекционными осложнениями [7]. При

данной форме ОЛБ, в зависимости от величин сформированных поглощенных доз облучения, выделяют легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени проявления (степени тяжести) данного заболевания (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Клинические формы и соответствующие им степени тяжести ОЛБ, вызванной равномерным внешним общим γ -облучением (пример для человека) [7]

Доза, Гр	Форма ОЛБ	Степень ОЛБ	Смертность, %	Сроки гибели, сут.
1–2	костномозговая	I легкая	0	–
2–4	костномозговая	II средняя	5	40–60
4–6	костномозговая	III тяжелая	50	30–40
6–10	костномозговая	IV крайне тяжелая	≥ 95	10–20
10–20	кишечная	IV крайне тяжелая	100	8–16
20–50	токсемическая	IV крайне тяжелая	100	4–7
> 50	церебральная	IV крайне тяжелая	100	1–3

К возникновению **кишечной формы ОЛБ** приводит однократное общее облучение человека и сельскохозяйственных животных в диапазоне доз от 10 до 20 Гр [4]. Поражение кишечника прежде всего обусловлено инактивацией клеток эпителия слизистой оболочки. Воздействие на клетки ионизирующего излучения вызывает прекращение процессов митоза в криптах. Наряду с этим процесс отшелушивания отмерших клеток продолжается с прежней скоростью, что предопределяет нарушение равновесия между количеством новых и отмерших клеток кишечного эпителия.

В диапазоне доз от 20 до 50 Гр в качестве самостоятельной формы выделяют **токсемическую форму ОЛБ**, обусловленную поражением сосудистой системы, особенно в ЖКТ, и резорбцией токсических соединений из содержимого кишечника. Для данной формы заболевания характерны ярко выраженные гемодинамические нарушения, проявляющиеся в кишечнике и печени, а также тахикардия, парез сосудов, геморрагии, аутоинтоксикация и отек мозга [7, 93].

Для **церебральной формы ОЛБ** характерно поражение, преимущественно, центральной нервной системы животного, подвергнувшегося облучению. При такой форме болезни после облучения с дозами в несколько сотен Гр животное может погибнуть как в момент облучения, так и по истечении нескольких часов после облучения без явного проявления признаков заболевания.

Следует отметить, что **необходимым и достаточным условием гибели животного** является поражение красного костного мозга. В таблице 1.2 представлены величины поглощенных доз, вызывающих костномозговую форму ОЛБ разной степени тяжести у различных животных [4].

Таблица 1.2 – Величины доз однократного внешнего общего γ -облучения, вызывающие у животных ОЛБ различной степени тяжести [4]

Животные	Степень ОЛБ и дозы общего внешнего γ -облучения, Гр			
	легкая	средняя	тяжелая	крайне тяжелая
Лошади	1,5–2,0	2,0–4,0	4,0–6,0	$\geq 6,0$
КРС	1,5–2,0	2,0–4,0	4,0–6,0	$\geq 6,0$
Овцы	2,0–3,0	3,0–4,0	4,0–6,0	$\geq 6,0$
Свиньи	1,5–2,5	2,5–3,5	3,5–4,5	$\geq 4,5$
Козы	1,0–1,5	2,0–3,5	4,5–6,0	$\geq 7,0$
Собаки	2,0–2,5	2,5–3,5	3,5–6,0	$\geq 6,0$
Крысы	2,5–4,0	4,0–6,0	7,0	$\geq 9,5$
Мыши	2,5–4,0	4,0–5,0	6,0	$\geq 8,0$

Радиобиологические показатели ОЛБ часто используются в качестве эталона сравнения, например, при соотношении показателей радиочувствительности различных органов и тканей, а также при анализе радиационных поражений и методов их лечения в случае неравномерного внешнего и внутреннего облучения инкорпорированными радиоактивными веществами [18, 94].

1.4.2 Желудочно-кишечный синдром острой лучевой болезни у животных, вызванный внешним облучением

Как уже было указано ранее, возникновение кишечной формы ОЛБ (ЖКТ синдрома ОЛБ) у животных чаще всего наблюдается после однократного внешнего облучения дозами от 10 до 20 Гр [4]. В результате формирования доз, входящих в данный диапазон, органы пищеварительного тракта выступают в качестве некой критической системы, по поражению которой определяется дальнейшее развитие лучевой болезни.

В отличие от костномозговой формы заболевания, ЖКТ синдрому ОЛБ не свойственна четкая периодичность проявления острого лучевого поражения, что наглядно прослеживается из различий в наблюдаемой клинической картине после радиационного воздействия на животных, принадлежащих к разным видам. Так первичные проявления

ЖКТ синдрома ОЛБ у разных видов крыс и свиней развиваются практически сразу после процедуры облучения, а у морских свинок в ранние сроки после облучения таких проявлений не наблюдается [95]. У крыс в первые несколько суток нет никаких внешних проявлений, характерных именно для лучевой болезни, выраженных в изменении общего состояния животных, за исключением незначительного изменения массы тела. Однако в данный период зарождаются признаки внутреннего поражения органов ЖКТ. И только через трое суток проявляется набор симптомов, указывающих на острое лучевое поражение, таких как угнетение общего состояния, взъерошенность шерстного покрова и приступы диареи геморрагического и профузного характера. У свиней наблюдается обратная ситуация. Через считанные часы после воздействия ионизирующего излучения (ИИ) возникают и прогрессируют признаки угнетения общего состояния, а признаки, указывающие на поражение органов ЖКТ проявляются не раньше чем на 3-5-е сутки, прошедшие с момента облучения. Признаки выраженных расстройств пищеварительного тракта у морских свинок проявляются позже и в меньшей степени, чем у крыс и свиней. В период наиболее ярко выраженных клинических симптомов у всех экспериментальных животных наблюдается снижение аппетита и массы тела, приступы диареи (часто с примесью крови или слизи в фекалиях), изменения в показателях температуры тела. Продолжаются изменения картины периферической крови.

В случае возникновения и развития у животных ЖКТ синдрома ОЛБ, весьма существенные изменения в результате воздействия ионизирующего излучения происходят в кишечнике. Принято считать, что именно лучевое поражение кишечника животных, в случаях однородного внешнего облучения, может определять картину кишечной формы ОЛБ [96]. Так, к примеру, у крыс существенное поражение эпителиальных клеток кишечника наблюдается при дозах величиной 10-12 Гр с наступлением летальных исходов через несколько суток после однократного общего γ -облучения [97]. При таких дозах у большинства крыс уже через трое суток наблюдается практически полное отслоение эпителиальных клеток, которое приводит к оголению низлежащего слоя стенки кишечника. Следствием данного процесса выступает нарушение барьерной функции эпителиальных клеток слизистой оболочки отделов ЖКТ [95]. Нарушение этой функции, по мнению некоторых авторов [98, 99], может являться основной причиной наступления летального исхода, поскольку с ним организм животного не способен самостоятельно справиться. Пол-

номасштабный ЖКТ синдром может возникнуть в результате даже частичного разрушения слизистого барьера, что позволяет бактериям и токсинам поступать непосредственно в кровотоки, что в свою очередь способно вызвать сепсис и последующий за этим летальный исход, на фоне сопутствующего подавления иммунитета [99]. Одной из специфических особенностей ЖКТ синдрома ОЛБ, по мнению авторов тематических исследований, является тот факт, что сроки гибели в результате наступления данного синдрома при общем облучении животного не в полной мере имеют зависимость от накопленной дозы в характерном для нее диапазоне [96]. Кривая зависимости средней продолжительности жизни от накопленной дозы облучения для многих видов млекопитающих в определенный момент выходит на «плато». Данное явление объясняется тем, что начальный момент развития нарушений барьерной функции эпителиальных клеток тонкого отдела кишечника имеет пороговый характер, а с развившимися нарушениями барьерной функции эпителия длительностью более 2-3 суток, животное уже не может пережить последствия общего облучения. При общем γ -облучении (дозы 10-20 Гр) средняя продолжительности жизни крыс на участке «плато» составляет 3-4 суток ($LD_{50/3}$ – 10-12 Гр) [100]. Для морских свинок при схожем радиационном воздействии данный показатель обычно больше – 5-7 суток с момента облучения [62, 101], при $LD_{50/5}$, равном 15 Гр [100]. Для свиней средняя продолжительности жизни по одним данным [62, 101] такая же, как и в случае для крыс, а по другим данным [95] показатель ближе к величинам, определенным для морских свинок. Лучевые повреждения при вышеуказанных дозах приводят к ухудшению всасывания в кишечнике, а на фоне атонии желудка наблюдается длительная задержка кормовых масс и растяжение стенки органа [102, 103], сопряженное с отеком, который распространяется не только на слизистый, но и мышечный слой. У погибших животных наблюдается существенное уменьшение численности функционирующих клеток и повышение проницаемости слизистой оболочки [104]. Данным проявлениям сопутствуют явные признаки пареза, непроходимости кишечника, энтерита и инфекционного заражения.

1.4.3 Особенности острой лучевой болезни при инкорпорации продуктов ядерного деления в организм животных

В соответствии с тематикой текущего исследования, наиболее подробного освещения требует вопрос, касающийся особенностей возникновения и течения ОЛБ у животных

и человека, вызванной инкорпорацией в их пищеварительный тракт продуктов ядерного деления различной степени растворимости. Как и в случае для внешнего облучения, но уже в зависимости от величин активности поступивших в организм ПЯД, радиационно-индуцированные повреждения органов и тканей могут проявляться не только в острой, но и в подострой и даже хронической форме заболевания [5].

На текущий момент имеется очень ограниченное количество экспериментальных данных, описывающих радиобиологические эффекты внутреннего облучения, вызванные исключительно воздействием смесей ПЯД. В реальных условиях, сопряженных с высвобождением ПЯД, таких как ядерные бомбардировки или аварии на объектах атомной промышленности, живые организмы подвергаются не только внутреннему, но и внешнему облучению. При таких обстоятельствах, на фоне внешнего облучения довольно затруднительно проводить какие-либо оценки радиобиологического эффекта от инкорпорированных ПЯД. Более того, дополнительной сложности в изучение эффектов и экстраполяции данных на другие живые организмы добавляет тот факт, что реальные ПЯД имеют сложный радионуклидный состав, различающийся по виду испускаемого излучения, скорости радиоактивного распада, энергии и особенностям метаболизма в организме [7].

Результаты анализа клинической и патологоанатомической картин острого радиационного поражения организма инкорпорированными ПЯД свидетельствуют о том, что наблюдаемые радиобиологические эффекты внутреннего облучения не укладываются в концепцию классической ОЛБ, вызванной внешним общим γ -облучением [5]. В случае перорального поступления ПЯД решающее значение имеет острое поражение отделов ЖКТ, вызванное контактным β -облучением от радионуклидов, которые, как правило, склонны к неравномерному распределению и накоплению в пределах отдельных органов и тканей. Таким образом поглощенная доза тоже будет распределяться крайне неравномерно (разница в несколько порядков), по сравнению с дозой от внешнего γ -облучением. Подобный характер распределения дозы вызывает появление ярко выраженных очагов радиационного поражения, к примеру, на слизистой оболочке кишечника, что в большей степени свойственно для случаев с инкорпорацией труднорастворимых ПЯД, которые склонны к депонированию в крипах. Клинически острое лучевое поражение организма поступившими ПЯД отличается от классической ОЛБ иным характером первичных реакций и отсутствием строгих временных границ между различными периодами течения за-

болевания. Симптоматические отличия выражаются заметно более тяжелыми и продолжительными функциональными нарушениями пищеварения (проблемами с образованием ферментов и секрецией), а также более сильным обезвоживанием организма. К общим чертам ОЛБ при внутреннем и при внешнем облучении можно отнести крайнее угнетение общего состояния и снижение аппетита. Со стороны ЖКТ также, но в более ярко выраженной форме, наблюдаются приступы диареи с примесью слизи и крови в фекалиях. В качестве основного патологического процесса при поражениях от инкорпорации ПЯД выделяют энтероколит, а самой распространенной причиной возникновения летальных исходов принято считать именно обширные повреждения ЖКТ, которые формируются на фоне нарушений функции кроветворения и приводят к потере жидкости и электролитов, интоксикации и проникновению в кровь различных инфекций.

Если обратиться к экспериментальным результатам, приведенным в работах [7] и [5], то можно отметить, что пероральная инкорпорация собакам ПЯД возрастом 24 ч с удельной активностью 111 МБк на кг массы тела приводит к развитию легкой степени ОЛБ, поступление 222 МБк/кг вызывает развитие средней степени, а при больших активностях наблюдается лучевое поражение тяжелой степени. У крыс при инкорпорации молодых ПЯД возрастом 2 суток легкая степень поражения наблюдалась при 300 МБк/кг, средняя степень при 740 МБк/кг, а тяжелая при 1500 МБк/кг массы тела животного.

1.5 Антидотная терапия радиационных поражений пищеварительного тракта человека и животных

Современная стратегия профилактики и лечения радиационных поражений, возникающих при инкорпорации радионуклидов различной степени растворимости в пищеварительный тракт животных и человека, предусматривает целый ряд методик быстрого реагирования, предназначенных для минимизации тяжести радиационного повреждения отделов ЖКТ и организма в целом. Данные методики ориентированы на скорейшее выведение радиоактивных веществ из верхних отделов пищеварительного тракта человека и переднего отдела ЖКТ животных (промывание желудка, применение средств вызывающих рвоту), предотвращение или, по крайней мере, ограничение процесса всасывания растворимых радионуклидов в кровь и лимфу (применение веществ адсорбентов), а также

на ускорение процесса выведения из отделов кишечника (промывание толстого кишечника и применение разнообразных слабительных средств) [105].

В научном сообществе ведется активное обсуждение вопроса относительно, того применять ли антидотную терапию сразу после попадания в организм радиоактивных веществ или вначале дождаться результатов дозиметрических исследований, чтобы более точно определиться с лекарственным средством и его дозировкой [106]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее разумным подходом является как можно более раннее начало декорпорационной терапии после инкорпорации радиоактивных веществ, даже если нет четких данных о конкретном радионуклидом составе смеси ПЯД и не установлены конкретные величины сформированных доз облучения [106, 107, 108].

Большая часть данных, касающихся использования методов антидотной терапии, приведена для радионуклидов, представленных в биологически доступной (обменной) форме. К данным загрязнителям чаще всего относятся радионуклиды I, II, VI, VII групп периодической системы элементов Д.И. Менделеева [109]. Для ускорения выведения таких радионуклидов успешно применяют различные органические и неорганические адсорбенты (обладающие ионообменными свойствами), которые под действием молекулярных сил сцепления связывают радионуклиды, препятствуя их переходу в кровеносную и лимфатическую системы [109]. К наиболее известным веществам, после связывания которых с радионуклидами образуются нерастворимые невсасывающиеся комплексы, относятся сернокислый барий ($BaSO_4$) [110], альгинат натрия $(C_6H_7O_6Na)_n$ [111], фосфат алюминия ($AlPO_4$) [105], а также ионообменные сорбенты (смолы), такие как вермикулит, кальциевый и натриевый бентониты, цеолиты, группа ферроцианидов [112, 113] и многие другие [109, 105].

Применительно к труднорастворимым силикатным РЧ, использованными в нашем исследовании, задача уменьшения их резорбции не является актуальной. Более целесообразным является ускорение эвакуации труднорастворимых частиц путем использования средств стимулирующих перистальтические сокращения кишечника (слабительных средств).

В подавляющем большинстве немногочисленных публикаций по данной тематике обсуждается применение слабительных средств для предотвращения радиационного поражения организма человека, вызванного радиационным загрязнением природной среды

как вследствие аварий на ядерно-энергетических установках [114], так и в следствие применения радионуклидов при проведении медицинских терапевтических процедур [115]. Данные из этих источников свидетельствуют о том, что такие слабительные средства, как, например, сульфат магния ($MgSO_4$) [116], касторовое масло (*Oleum Ricini*) [117], фитотерапевтические таблетки на основе лекарственного растения Сенна (*Senna alexandrina*) [115] провоцируют усиление перистальтических сокращений кишечника, ускоряя его опорожнение, как следствие, уменьшая время пребывания радиоактивных веществ в организме, тем самым снижая локальную дозу облучения, а также всасывание радионуклидов в биологически доступной форме. В ряде отечественных публикаций, описывающих применение слабительных средств для антидотной терапии радиационного поражения организма человека, также подчеркивается их несомненная эффективность с уточнением того, что для достоверного снижения дозовых нагрузок на поверхностные слои слизистой оболочки кишечника применяемое слабительное средство должно стимулировать опорожнение кишечника не реже чем через каждые 3-6 ч на протяжении первых суток после инкорпорации радионуклидов [118].

На момент подготовки работы, вопросы, касающиеся сведений о средствах и способах предотвращения и лечения лучевого поражения ЖКТ сельскохозяйственных и лабораторных животных труднорастворимыми силикатными РЧ, нашли свое освещение исключительно в публикациях, входящих в исследование, представленное в настоящей диссертационной работе [94, 18].

Результаты анализа приведенных литературных источников демонстрируют, что в последние десятилетия, несомненно, прослеживается четкая тенденция к увеличению интереса научного сообщества к так называемой «проблеме горячих частиц». С каждым годом публикуется все больше, что очень важно, экспериментальных исследований, затрагивающих вопросы воздействия высокоактивных труднорастворимых частиц на кожный покров и дыхательные пути животных и человека [16, 17]. В то же время по-прежнему ощущается строгая нехватка материалов, прежде всего экспериментального толка, касающихся инкорпорирования ГЧ различной степени дисперсности в пищеварительный тракт человека и животных, их распределения и выведения, а также связанных с их воздействием патологических процессов. Вместе с тем, имеющиеся на текущий момент немногочисленные экспериментальные материалы, затрагивающие данную тематику, ука-

зывают на наличие особой специфики транспорта ГЧ в пищеварительном тракте животных, с присущей им склонностью к депонированию в желудочных ямках и поверхностному прилипанию в кишечнике, а не всасыванию или быстрому выведению с жидкой фазой содержимого ЖКТ. Такое поведение инкорпорированных ГЧ способно продуцировать очаговые поражения слизистых оболочек отделов ЖКТ животных. Наблюдаемые результаты подчеркивают несомненную важность и актуальность всестороннего изучения воздействия на организм в целом и на пищеварительный тракт в частности ГЧ различного генезиса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Радиологические аспекты загрязнения окружающей природной среды и аграрных экологических систем радиоактивными частицами нашли отражение в исследованиях ВНИИСХР (ныне ФГБНУ ВНИИРАЭ) и ряда отечественных институтов соисполнителей, выполненных во второй половине прошлого столетия по вопросам потенциальной опасности для сельскохозяйственных отраслей различных радиационных факторов ядерных взрывов.

Применительно к настоящей диссертационной работе, исходными данными явились архивные материалы, полученные в ходе целого ряда экспериментальных исследований по оценке последствий радиационного воздействия частиц, имитирующих локальные выпадения продуктов наземных ядерных взрывов, на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных [9, 12, 8], выполненных на базе уникального радиологического комплекса ВНИИВВиМ (ныне ФГБНУ ФИЦВиМ). Данный комплекс, на момент проведения вышеуказанных экспериментальных исследований, обладал всеми необходимыми технологическими системами для работы с высокорadioактивными веществами, начиная с устройств для осуществления расфасовки радионуклидов (используя специализированные манипуляторы), приспособлений для их дистанционной доставки в кормушки и заканчивая средствами для последующей бездымной утилизации органических радиоактивных материалов.

2.1 Обоснованность выбора экспериментальных животных

Интерпретируя мотивацию авторов экспериментальных исследований (на которых базируется диссертационная работа) в рамках современной терминологии, можно утверждать, что к выбору экспериментальных объектов подходили из соображения о том, что использованные животные могут рассматриваться в качестве референтных организмов, т.е. гипотетических объектов, определяемых как ряд биологических видов, которые имеют возможность использоваться в роли индикаторов радиационного воздействия на другие объекты окружающей природной среды [119]. Такие виды животных должны иметь достаточно высокую распространенность в природной среде, а также, поскольку специфика экспериментальных исследований предусматривала изучение поражения пи-

щеварительного тракта животных с возможностью последующей экстраполяцией наблюдаемых радиобиологических эффектов на отделы ЖКТ человека, обладать элементами пищеварительной системы, имеющими относительное сходство по морфологическим и гистофизиологическим показателям со структурными элементами пищеварительной системы человека. С учетом отмеченных требований, предъявляемых к экспериментальным животным, было решено использовать материалы экспериментальных исследований на лабораторных грызунах – крысах (*Rattus norvegicus domestica*), морских свинок (*Cavia porcellus*) и сельскохозяйственных животных – поросятах домашних свиней (*Sus (scrofa) domesticus*).

Крысы. На момент подготовки к проведению экспериментальных исследований, описанных в диссертационной работе, имелось достаточное количество данных об ареале обитания различных видов крыс [120, 121], чтобы сделать вывод об их достаточной распространенности в природной среде. В дополнение к данным сведениям была проанализирована уже имеющаяся информация, необходимая для осуществления процедуры сравнения морфологических и функциональных особенностей пищеварительной системы крыс и человека [122-124]. Параллельно собирались сведения о влиянии различного рода ИИ на организм крыс [125-128] и на их пищеварительный тракт [129, 70, 50]. Современные литературные данные, полученные за последние десятилетия, подтверждают адекватность выбора крыс в качестве экспериментальных животных для исследования воздействия различных патогенных факторов на их пищеварительный тракт для последующей возможности рассмотрения варианта экстраполяции наблюдаемых эффектов на ЖКТ человека. В настоящее время крыс продолжают использовать в лабораторных исследованиях по изучению транспорта и метаболизма инкорпорированных радиоактивных материалов [130] и воздействия на организм различных источников внутреннего облучения [131]. Результаты таких исследований могут быть учтены как при планировании лечебно-профилактических мероприятий, так и при разработке мер по радиационной защите человека [132-134].

Несмотря на достаточно существенные различия размеров органов пищеварительного тракта крыс и человека, ряд авторов отмечает несомненное сходство гистологического строения и функциональных особенностей их слизистых оболочек. Действительно, результаты, полученные в ходе гистологических исследований, подтверждают тот факт, что поверхностный рельеф [135] и сама структура слизистой оболочки железистой части

желудка [136], а также слизистой тонкого [137] и толстого [135, 138] отделов кишечника крыс имеет заметное сходство со структурой слизистых оболочек ЖКТ человека, что дает основания для использования крыс в качестве объектов (моделей) для доклинического испытания лекарственных препаратов [139, 140] и моделирования воздействия различных патогенных факторов (в том числе и источников ИИ).

Морские свинки. Данный вид лабораторных грызунов наряду с крысами и мышами активно использовался в исследованиях радиационного поражения организма источниками ИИ различного генезиса [126, 141, 142], однако в большинстве случаев экспериментальные морские свинки рассматривались в качестве объектов для построения иммунологических [143, 144] и вирусологических [145, 146] моделей для человека. В исследованиях, описываемых в диссертационной работе, модель с использованием морских свинок выступала в качестве дополнительной модели на лабораторных грызунах. Одна из основных идей использования морских свинок заключалась в сравнении транспорта труднорастворимых ГЧ в пищеварительном тракте крыс с транспортом в пищеварительной системе морских свинок, обладающей специфическим принципом функционирования. Как известно, отделы пищеварительного тракта морских свинок имеют очень слабую мускулатуру, которая не способна поддерживать перистальтические сокращения на должном уровне, поэтому для перемещения кормовых масс необходимо поступление в желудок новых порций корма [147].

Естественно, помимо изучения закономерностей транспорта ГЧ, предполагалась процедура экспериментальной оценки радиобиологических эффектов, спровоцированных инкорпорированием таких частиц в ЖКТ морских свинок.

Свиньи. Перед проведением экспериментальных исследований, так же как и в случае с лабораторными животными, была проанализирована имеющаяся на тот момент информация, касающаяся морфологических особенностей пищеварительного тракта домашних свиней, параллельно с изучением публикаций, затрагивающих вопросы воздействия на их организм различных источников ИИ [148-150]. К середине второй половины двадцатого века зарубежными учеными были накоплены экспериментальные результаты, подчеркивающие некоторое сходства как пищеварительной [151-153], так и кровеносной [154-157], а в некоторых аспектах и дыхательной, эндокринной [153] и нервной [158] систем свиней и человека. Ряд авторов экспериментальных и ретроспективных исследований признавал, что свиньи практически идеально подходят для изучения процессов

транспорта в ЖКТ и медицинских исследований влияния различных патогенных факторов на организм человека [159, 152, 160, 153]. Анализ более современных публикаций, касающихся сравнительных исследований в области анатомии и физиологии человека и домашних свиней, позволил подтвердить и расширить список аргументов в пользу адекватности применения модели на свиньях. Наиболее масштабные обзорные исследования подтверждают сходство желудков свиньи и человека, в частности выделяя в качестве одного из основных аспектов аналогии железистый тип желудка с кардиальными, фундальными и пилорическими железами в соответствующих областях внутренней поверхности стенки органа [161, 162]. В ряде исследований отмечается четкая аналогия в строении кишечника, включая такие макроскопические особенности, как соотношение длины кишечника на килограмм массы тела. [163, 164]. К важным микроскопическим особенностям следует отнести структуру ворсинок тонкого отдела кишечника, которые как у человека, так и у свиней имеют вытянутую пальцевидную форму [161]. Подобный форм-фактор ворсинок может способствовать длительному (до нескольких суток) удержанию труднорастворимых частиц в криптах тонкого отдела кишечника, препятствуя удалению этих частиц совместно с жидкой фазой содержимого ЖКТ. Помимо аналогичной формы, кишечные ворсинки человека и свиньи обладают похожей микрососудистой архитектурой [165, 166], что, в свою очередь, может привести к сходным по характеру повреждениям ворсинок в результате воздействия различных патогенных факторов [167], в том числе в результате радиационного поражения от инкорпорированных в ЖКТ радионуклидов. Эпителий тонкого отдела кишечника свиней имеет значительное сходство в плане клеточного строения с кишечным эпителием человека [161]. Общие особенности есть и у толстого отдела кишечника свиньи и человека. Толстый кишечник свиньи, так же как и толстый кишечник человека, имеет так называемые «мешочки» и мышечные полосы, состоящие из продольных пучков волокон, называемых тенциями, которые проходят по большей части длины толстого кишечника, способствуя приблизительно сопоставимому времени прохождения кормовых масс, а также аналогичным абсорбционным процессам [168, 169, 161].

Свиньи – одни из немногих млекопитающих, которые, как и человек, являются всеядными [162] обладая, соответственно, практически идентичными человеческим метаболическими процессами [161, 163], кишечной микробиотой, ферментативным профилем и показателями усвоения некоторых питательных веществ [153, 163].

Естественно, что наряду с совместными физиологическими особенностями в пищеварительной системе свиней и людей наблюдается развитие сходных патологических процессов [164]. Действительно, в пищеварительной системе свиней неоднократно регистрировались патофизиологические и клинические признаки некоторых кишечных заболеваний, свойственных для ЖКТ человека, чему, вероятно, способствует схожий состав кишечной микробиоты, особенности слизистого барьера, а также избирательная чувствительность к определенным кишечным патогенам [170, 163]. С учетом вышеперечисленного, не удивительно, что свиньи являются удовлетворительной моделью для изучения целого ряда заболеваний ЖКТ человека, в том числе язвенно-некротического энтероколита [171, 172], что гипотетически может являться важным фактором при экстраполяции наблюдаемых радиационных повреждений ЖКТ свиней на ЖКТ человека.

2.2 Основные сведения об объектах исследований

В экспериментах на лабораторных животных использовались грызуны обоего пола: крысы линии «Вистар» (*Rattus norvegicus (strain Wistar)*) массой от 200 до 300 г и беспородные морские свинки массой от 300 до 600 г. В экспериментах на сельскохозяйственных животных были задействованы поросята домашних свиней обоего пола – поросята крупной белой породы, породы ландрас и поросята помесной породы (помесь представителей крупной белой породы и породы ландрас) возрастом 2-2,5 месяца и массой в диапазоне от 25 до 30 кг, благополучные по инфекционным и инвазионным заболеваниям. Выбор поросят данного веса и возраста обусловлен сходством среднего объема желудка поросят со средним объемом желудка взрослого человека, который при умеренной наполненности составляет 1,5-2 л [173]. Также, путем анализа современных публикаций, удалось установить еще одну общую черту, а именно приблизительное равенство средней толщины стенки желудка поросенка данного возраста (2,2-6,5 мм) [174, 175] со средней толщиной стенки желудка взрослого человека (2,5-5,1 мм) [176]. Из экспериментальных животных, исходя из клинических показателей (масса тела и общее физическое состояние), а также в зависимости от возраста и половой принадлежности, формировали равноценные подопытные и контрольные группы. Каждая отдельно взятая группа состояла в среднем из 5-10 особей в случае для лабораторных животных и 2-3 поросят для экспериментов на сельскохозяйственных животных. Со всеми животными обращались в строгом

соответствии с руководящими принципами исследований на экспериментальных животных, согласно приказу министерства здравоохранения СССР № 755 [177]. Для кормления животных использовали стандартные для данных видов кормовые смеси [178].

2.3 Химический состав и характеристика модельных оплавленных радиоактивных частиц

Радиоактивные частицы, образующиеся в результате наземных ядерных взрывов на грунтах с силикатной основой (песчаных или кремнеземных) [179], чаще всего представляют собой стекловидные образования, имеющие форму близкую к сферической и плотность 2,3-2,5 г/см³ [38]. По своему химическому составу несущая матрица образовавшихся РЧ практически полностью повторяет состав частиц грунта из района произведения конкретного наземного ядерного взрыва.

Для изучения закономерностей транспорта труднорастворимых РЧ, имитирующих частицы локальных выпадений наземных ядерных взрывов на силикатных почвах, в ЖКТ сельскохозяйственных и лабораторных животных (под руководством И.А. Чистякова, Б.Н. Анненкова и В.А. Бударкова) были использованы оплавленные силикатные РЧ «трехкомпонентной» модели, предложенной С.П. Целищевым [180], «урановой» модели, предложенной А.А. Тер-Сааковым и В.Д. Куринным [39], и «рениевой» модели, предложенной Г.В. Козьминым [181]. Выбор именно этих, в основном β -излучающих моделей, был связан с лидирующей ролью β -излучения в поражении пищеварительного тракта животных, как основного фактора, решающего исход радиационного поражения организма в случае загрязнения окружающей природной среды молодыми ПЯД [182, 183]. В качестве основного требования, предъявляемого к физико-химическим и радиационным характеристикам модельных ГЧ, выступало практически полное воспроизведение экспериментальными частицами характеристик реальных локальных выпадений наземных ядерных взрывов касательно формы, поверхностной структуры, физической плотности частиц, дисперсности, растворимости, а также удельной активности и ее изменения во времени, дозиметрических характеристик по β - и γ -излучению, приблизительно сходного изотопного состава.

Модельные оплавленные частицы, имитирующие остеклованные продукты взаимодействия элементов ядерного взрывного устройства с фрагментами силикатных почв,

изготавливались из стекла, рецептурный состав которого был предложен А.А. Зейналовым (совместно с НПО «Технология»), сваренного специально для использования в рамках текущего исследования. Из полученного стекла изготавливались стеклосферы разной степени дисперсности, которой добивались путем использования шаровой мельницы. После раздробления частицы отправлялись в шахтную печь для проведения процедуры оплавления в температурном режиме до 1200 °С. Процедуру рассеивания получившихся частиц по фракциям осуществляли при помощи мелкоячеистых сит. Плотность таких стеклосфер соответствовала плотности реальных оплавленных частиц, образовавшихся в результате наземных ядерных испытаний на силикатных почвах и представляющих собой окислы кремния, кальция, алюминия и железа плотностью 2,3-2,5 г/см³ [184].

Силикатные оплавленные радиоактивные частицы (ОРЧ) «трехкомпонентной» модели представляли собой стеклосферы диаметром от 80 до 160 мкм с входящими в состав стекла: SiO₂-65%, PbO-18%, CaO-5%, MgO-5%, K₂O-2%, Dy₂O₃-0,1%, Y₂O₃-3,5%, Pr₂O₃-1,4% [12], в структуру которых в определенном соотношении были вплавлены стабильные элементы: ¹⁶⁴Dy, ¹⁴¹Pr и ⁸⁹Y. Оплавленные частицы, содержащие вышеуказанные стабильные элементы, запаивали в кварцевые ампулы и помещали в контейнеры специальной конструкции, изготовленные из алюминия. На следующем этапе кварцевые ампулы в алюминиевых контейнерах помещали в реактор ИРТ-М института атомной энергетики им. И.В. Курчатова с установленным потоком тепловых нейтронов, равным 1,2·10¹³ нейтр./см²·сек. Процедура нейтронной активации продолжалась 10 ч, после чего частицам полагалось десятичасовое остывание. Путем нейтронной активации из вышеуказанного набора стабильных элементов получали радионуклиды в следующем соотношении: ¹⁶⁵Dy-42% (T_{1/2} = 2,33 ч), ¹⁴²Pr-45% (T_{1/2} = 19,12 ч) и ⁹⁰Y-13% (T_{1/2} = 64,05 ч). Средняя энергия β-излучения частиц «трехкомпонентной» модели увеличивалась в зависимости от времени после облучения на реакторе, как это показано на рисунке 2.1. Растворимость ОРЧ данной модели как в кислой, так и в щелочной среде не превышала 2%.

Для получения радиоактивных частиц «урановой» модели силикатные частицы с составом стекла: SiO₂-49%, PbO-49%, K₂O-2% помещали в соль ²³⁵U (уранил азотнокислый UO₂(NO₃)₂·6H₂O), с таким расчетом, чтобы на 1 г частиц приходился 1 мг ²³⁵U, после чего высушивали под инфракрасной лампой на протяжении 6-8 ч и запаивали в кварцевые ампулы. Помещенные в специальные алюминиевые контейнеры кварцевые ампулы, содержащие до 4 г частиц с адсорбированной на их поверхности солью ²³⁵U, подвергали

воздействию тепловых нейтронов с плотностью потока, равной $1,2 \cdot 10^{13}$ нейтр./см²·сек. на протяжении 20 ч. Поток тепловых нейтронов провоцировал реакцию ядерного деления ²³⁵U, приводящую к образованию более чем пары сотен различных радиоактивных изотопов. Ядра атомов – осколков, образовавшихся в ходе данной ядерной реакции деления, обладают вполне достаточной кинетической энергией для беспрепятственного внедрения вглубь матрицы оплавленных стеклосфер на глубину до нескольких микрометров [39]. Такой глубины проникновения достаточно для практически полного предотвращения процесса выщелачивания радионуклидов из состава силикатных матриц при попадании в щелочную или кислую среду. Аналогично «трехкомпонентным», ОРЧ «урановой» модели остывали в течение 10 ч. При этом осколки ПЯД, как раз за счет приобретенной кинетической энергии отдачи, распределялись практически равномерно в поверхностном слое стеклосфер путем частичного адсорбирования. Наблюдаемый радионуклидный состав ГЧ «урановой» модели более чем удовлетворительно согласуется с радионуклидным составом продуктов мгновенного деления (ПМД) ²³⁵U [39], включая в себя изотопы ⁹¹Sr, ⁹³Y, ⁹⁵Zr, ⁹⁵Nb, ⁹⁹Mo, ¹⁰³Ru, ¹³²Te, ^{132,133,135}I, ¹⁴⁰Ba, ¹⁴⁰La, ^{141,143,144}Ce и т.д. По мнению разработчиков, данная модель наиболее полно имитировала радиационные характеристики γ - и β -излучения, присущего реальной смеси ПЯД [39]. Растворимость «урановых» ОРЧ в кислой и щелочной среде составляла не более 5%.

«Рениевая» модель до нейтронной активации включала в себя смесь изотопов природного рения: стабильного – ¹⁸⁵Re и радиоактивного ¹⁸⁷Re, имеющего наименьшую энергию β -распада (2,6 кэВ) в сравнении с другими известными радионуклидами и очень длительным периодом полураспада ($4,1 \cdot 10^{10}$ лет) [185]. Состав стекла для «рениевых» ОРЧ: SiO₂-44%; PbO-45%; CaO-10%, ReO₂-1%. Во время десятичасовой нейтронной активации оплавленных частиц потоком тепловых нейтронов плотностью $1,2 \cdot 10^{13}$ нейтр./см²·сек. из изначального набора изотопов образовывалась смесь радионуклидов ¹⁸⁶Re-80% ($T_{1/2} = 89,25$ ч) и ¹⁸⁸Re-20% ($T_{1/2} = 17,00$ ч). Данная модель была задействована с целью более точной, по сравнению с «трехкомпонентной» моделью, имитацией спектр β -излучения ПЯД возрастом более суток. Так же, как и для «трехкомпонентных» ОРЧ, растворимость частиц «рениевой» модели в кислой и щелочной среде была не выше, чем 1-2% [39]. Показатель средней исходной удельной активности всех вышеупомянутых модельных ОРЧ варьировался в пределах от 0,3 ГБк/г (8 мКи/г) до 18,5 ГБк/г (500 мКи/г) [183] со спадом

активности, подчиняющимся закону Вэй-Вигнера, описывающему уменьшение исходной активности ПМД данного возраста [12].

Зависимости от времени средней энергии β -излучения и активности модельных радиоактивных частиц через 10 ч после процедуры нейтронной активации представлены на рисунке 2.1. Бета-спектрометрию проводили с использованием анализатора NTA-512 М и пластикового сцинтиллятора NZ-109/А (Венгрия) [39].

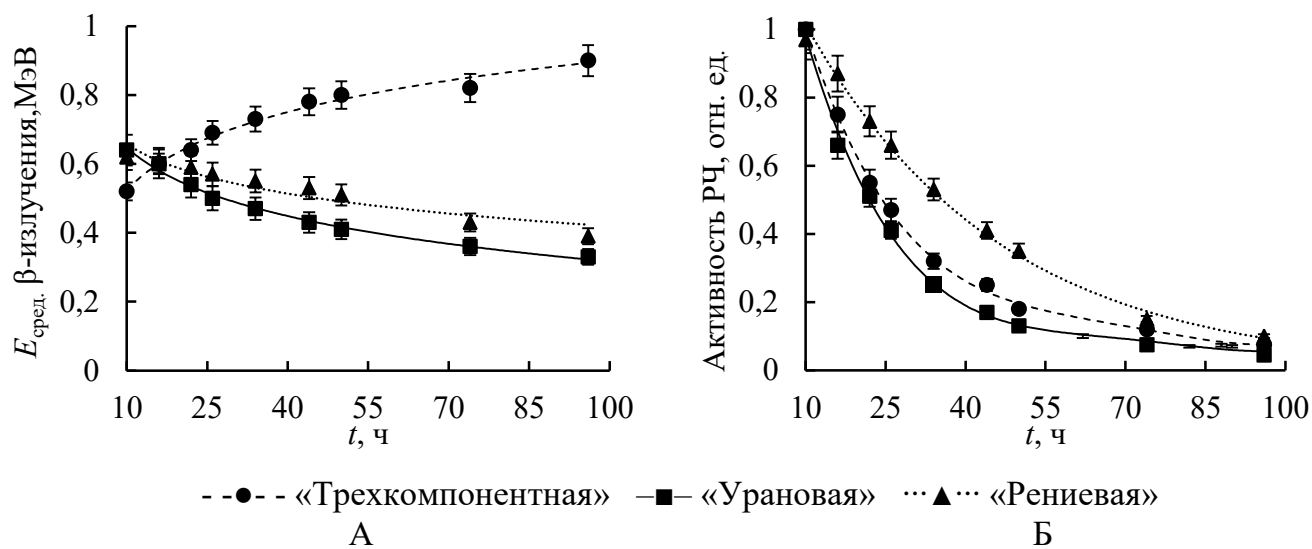


Рисунок 2.1 – Зависимости от времени средней энергии β -излучения (А) и активности (Б) модельных ОРЧ после десятичасовой нейтронной активации [39]

Из рисунка 2.1 видно, что «трехкомпонентная» и «урановая» модели очень близки между собой по величине спада активности в зависимости от времени. «Рениевая» модель демонстрирует более медленный спад активности, чем «трехкомпонентная» и, особенно, «урановая» модель из-за более длительного радиоактивного распада ^{186}Re . Средняя энергия β -излучения «трехкомпонентной» модели возрастает с течением времени от 0,53 до 0,87 МэВ, за счет вклада более жесткого β -излучения от ^{142}Pr и ^{90}Y , в отличие от монотонно убывающих средних энергий «урановой» (0,65-0,35 МэВ) и «рениевой» (0,70-0,45 МэВ) моделей.

Идея использования «рениевой» модели заключалась в оценке влияния проникающей способности β -излучения (глубинного распределения поглощенной дозы) на формирование радиобиологических эффектов внутреннего облучения. С учетом более медленного радиоактивного распада радионуклидов «рениевой» модели ожидалось, что поглощенные дозы, сформированные в верхнем слое слизистой оболочки ЖКТ, будут больше

поглощенных доз, полученных при воздействии ОРЧ «трехкомпонентной» модели. В то же время более «мягкое» β -излучение ОРЧ «рениевой» модели, в отличие от β -излучения «трехкомпонентной» модели, должно оказать менее существенное воздействие на низлежащие структурные слои стенки пищеварительного тракта.

Величину исходной активности модельных ОРЧ определяли в тонком слое на подложке площадью 2,5 см², изготовленной методом штамповки из алюминиевой фольги по общепринятой методике [12]. Для измерения активности на алюминиевую подложку наносили от 2 до 10 мг ОРЧ. В среднем готовили по 5-7 подложек, при этом погрешность определения величины массы ОРЧ составляла не более 5%. Погрешность измерения удельной активности ОРЧ складывается из погрешности взвешивания частиц (5%), определения эффективности установки (5-10%), статистической погрешности счета (5%) и в конечном итоге не превышает 15-20%.

2.4 Методика «затравки» животных и исследований транспорта радиоактивных частиц в их пищеварительном тракте

Кварцевые ампулы с ОРЧ (массой 4-5 г в каждой ампуле) после транспортировки с ядерного реактора извлекали из алюминиевых контейнеров (КЛ-8, КЛ-10) и вскрывали в защитной камере (боксе) 2-УКЗ (СССР) с помощью ручных манипуляторов. Содержимое вскрытых кварцевых ампул высыпали в пробирку, помещенную в специальный контейнер для транспортировки. После определения исходной удельной активности, контейнер с ОРЧ транспортировали в виварий, где с помощью устройства с дистанционным управлением помещали в кормушку для животных, уже содержащую 100 г комбикорма. Далее ОРЧ присыпали небольшим количеством корма и тщательно перемешивали до образования однородной массы. Затем кормушки транспортировали и устанавливали в индивидуальную обменную клетку, в которой поросята должны были содержаться во время наблюдения. С целью контроля за потреблением поросятами ОРЧ использовали прибор ДРГЗ-02 (СССР), с помощью которого измеряли мощности дозы в содержимом кормушек и от самих кормушек до и после процедуры скармливания [13].

В экспериментах на лабораторных грызунах модельные ОРЧ взвешивали путем барботирования в 2,5% геле на основе картофельного крахмала. Исходя из величин общей активности ОРЧ и их количества, вводимого одному животному, определяли объем геля

необходимого для приготовления взвеси. В общем случае на каждое животное приходилось не более 2,5-3 мл геля. Рассчитанные количества ОРЧ вводили внутривентрикулярно, закачивая гель через металлический зонд с помощью шприца. Процесс поступления ОРЧ в организм крыс и морских свинок контролировали дозиметрическим прибором ДРГЗ-01 (СССР), с помощью которого проводили измерения активности в строго фиксированных положениях шприца до (активность смеси в шприце) и после (остаточная активность на шприце) введения ОРЧ. При помощи сцинтилляционного дозиметра ДРГЗ-03 (СССР) проводили измерения мощности дозы γ - и тормозного излучения в области желудка у лабораторных грызунов до и после внутривентрикулярного введения ОРЧ [186, 187].

Для изучения процесса транспорта ОРЧ и распределения поглощенных доз β -облучения поверхности слизистой оболочки отделов ЖКТ поросьятам однократно скармливали ОРЧ «трехкомпонентной», «урановой» или «рениевой» моделей со средними активностями от 9,9 ГБк до 20 ГБк на животное (370-740 МБк/кг массы тела). Крысам через зонд однократно вводились ОРЧ аналогичных моделей со средними активностями от 25 МБк до 375 МБк на животное (100-1500 МБк/кг). Морским свинкам, также однократно через зонд, вводили ОРЧ аналогичных моделей со средними активностями от 9,4 МБк до 487,5 МБк на животное (30-1500 МБк/кг).

С целью определения содержания и концентрации ОРЧ в отделах ЖКТ лабораторных грызунов процедуру гуманного умерщвления [177] (по три животных на одну временную точку) проводили через 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 24, 31, 48 ч для крыс и через 3, 5, 7, 9, 11, 24, 48 ч для морских свинок после однократного введения в организм модельных ОРЧ. Умерщвление поросят осуществлялось через 2, 4, 8, 12, 14, 18, 24 и 34 ч после однократного поступления ОРЧ. У умерщвленных животных осуществляли анатомическую разделку (препарирование) ЖКТ на основные составные отделы с обязательной предварительной перевязкой каждого из них. При препарировании вычленялись следующие составные части ЖКТ: желудок, тонкий и толстый отделы кишечника, которые немедленно подвергали процедуре замораживания. Для каждого выделенного отдела ЖКТ определяли массу накопленного содержимого и массу стенки. Средние пробы, необходимые для проведения радиометрических исследований, отбирали после тщательного перемешивания содержимого каждого отдела и измельчения его стенки. Для определения содержания

ОРЧ в каловых массах животных на регулярной основе выполнялся полный сбор выделенных фекалий с последующим взвешиванием и отбором средних проб для каждого экспериментального животного.

Погрешность измерения показателей транспорта ОРЧ в ЖКТ животных, представляющая собой сумму погрешности приготовления анализируемых проб и погрешности радиометрических анализов, не превышала 20-25% [12].

Радиометрические измерения β -излучения в биологических пробах проводили по общепринятой методике на специализированной установке «Волна» (СССР), имеющей торцевой счетчик типа Т-25-БФЛ [12]. Биологические пробы весом 50-500 мг размещали на подложках площадью 2,5 см². Радиометрические измерения в биологических пробах по γ - и тормозному излучению проводили с использованием сцинтилляционного счетчика УСС-1 (СССР), а также колодезной ионизационной камеры ВАК-254 эталонного γ -дозиметра ВАЖ-18 (ГДР). Погрешность радиометрических исследований не превышала 15-20% [12]. С помощью результатов данных радиометрических исследований изучали динамику изменения во времени содержания ОРЧ во всех отделах пищеварительного тракта животных после однократного поступления радиоактивных частиц с кормом.

2.5 Методика построения камерных моделей транспорта радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных и оценка их кинетических параметров

Основные закономерности накопления и последующего выведения из отделов ЖКТ труднорастворимых ОРЧ могут быть описаны путем использования методики камерного анализа [84, 188], описанной в параграфе 1.2 обзора литературы. Согласно данной методике каждый структурный отдел пищеварительного тракта экспериментальных животных мы можем рассматривать в качестве отдельной камеры. Данные камеры позиционируются как физиологически связанные транспортными коммуникациями с условием того, что обмен между камерами осуществлялся только по направлению выведения РЧ и кормовых масс [6, 189]. Сразу следует отметить, что разработка камерной модели транспорта труднорастворимых частиц в пищеварительном тракте животных имеет определенную специфику. В отличие от моделей, описанных в параграфе 1.2, в модели, разработанной для

использования в ходе текущего исследования, из-за показателя растворимости модельных ОРЧ, не превышающего 5%, отсутствует учет коэффициента всасывания радионуклидов в тканях и/или органах. В нашем случае кинетика радионуклидов в полной мере зависит от кинетики силикатных частиц, содержащих эти радионуклиды, поэтому будем считать, что их стабильные и радиоактивные продукты распада будут иметь кинетические параметры аналогичные параметрам присущим материнским радионуклидам, вплавленным в структуру труднорастворимых частиц.

Определившись с основными допущениями, можно переходить к начальному этапу построения камерных моделей. В качестве исходных данных для построения камерных моделей транспорта силикатных ОРЧ в пищеварительном тракте моногастричных животных были использованы экспериментальные результаты, характеризующие распределение частиц, моделирующих локальные выпадения после наземных ядерных взрывов, в отделах ЖКТ животных через различные промежутки времени после однократного перорального поступления в организм таких частиц с кормом [13, 186, 187]. Экспериментальные данные по распределению модельных ОРЧ в ЖКТ животных приведены в таблицах 2.1-2.3. В таблице 2.1 дана динамика изменения содержания РЧ в отделах ЖКТ и в фекалиях крыс после однократного перорального поступления.

Таблица 2.1 – Распределение ОРЧ в отделах ЖКТ и в фекалиях крыс, % от введенного количества [186]

Время, ч	Отделы ЖКТ			Содержание в фекалия
	Желудок	Тонкий отдел кишечника	Толстый отдел кишечника	
1	50,4 ± 10,1	48,9 ± 9,4	0,01 ± 0,002	0,7 ± 0,1
2	39,0 ± 8,2	53,3 ± 10,7	5,0 ± 1,1	2,7 ± 0,6
3	17,4 ± 3,5	37,0 ± 7,4	39,5 ± 7,1	6,1 ± 1,2
4	17,8 ± 4,5	25,7 ± 5,1	41,4 ± 10,8	15,1 ± 3,6
5	2,4 ± 0,5	3,6 ± 0,7	71,6 ± 12,9	22,4 ± 4,3
7	4,8 ± 1,1	11,6 ± 2,4	67,6 ± 12,2	15,8 ± 3,3
9	5,1 ± 1,2	1,5 ± 0,3	34,8 ± 6,3	58,6 ± 12,0
12	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,04	26,2 ± 5,0	72,9 ± 12,9
24	0,02 ± 0,004	0,09 ± 0,02	10,8 ± 1,9	89,1 ± 7,8
31	1,3 ± 0,3	0,07 ± 0,01	7,7 ± 1,5	90,3 ± 17,6
48	0,15 ± 0,03	0,03 ± 0,006	2,0 ± 0,4	97,8 ± 18,3

Динамика изменения содержания ОРЧ в отделах ЖКТ и в фекалиях морских свинок после однократного перорального поступления представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение ОРЧ в ЖКТ и в фекалиях морских свинок, % от введенного количества [187]

Время, ч	Отделы ЖКТ			Содержание в фекалия
	Желудок	Тонкий отдел кишечника	Толстый отдел кишечника	
3	90,0 ± 16,2	3,0 ± 0,7	7,0 ± 1,3	–
5	68,0 ± 12,8	4,5 ± 1,1	22,0 ± 4,4	5,5 ± 1,1
7	35,0 ± 5,3	3,0 ± 0,5	44,0 ± 8,8	18,0 ± 3,1
9	22,0 ± 3,3	2,0 ± 0,4	52,0 ± 9,8	24,0 ± 4,3
11	13,0 ± 2,3	1,0 ± 0,2	42,0 ± 7,6	44,0 ± 8,2
24	–	–	6,0 ± 1,2	94,0 ± 18,9
48	–	–	2,0 ± 0,4	98,0 ± 19,6

Полученные данные, касающиеся содержания ОРЧ в отделах ЖКТ и в фекалиях поросят (в % от однократно поступившего с кормом количества), представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Распределение ОРЧ в ЖКТ и в фекалиях поросят, % от введенного количества [13]

Время, ч	Отделы ЖКТ			Содержание в фекалия
	Желудок	Тонкий отдел кишечника	Толстый отдел кишечника	
2	86,4 ± 17,3	2,4 ± 0,4	0,08 ± 0,02	11,1 ± 2,3
4	77,4 ± 15,5	4,5 ± 0,9	6,4 ± 1,5	11,7 ± 2,5
8	61,1 ± 12,2	13,0 ± 2,6	13,0 ± 3,3	12,9 ± 2,8
12	47,2 ± 9,4	17,1 ± 3,4	23,6 ± 4,7	12,1 ± 2,4
14	37,6 ± 7,5	9,1 ± 1,8	19,9 ± 3,9	33,4 ± 6,6
18	3,1 ± 0,7	9,0 ± 1,2	46,2 ± 7,5	41,7 ± 9,2
24	12,6 ± 3,7	4,4 ± 0,9	32,3 ± 5,9	50,7 ± 10,6
34	2,7 ± 0,5	1,0 ± 0,2	21,3 ± 4,3	75,0 ± 14,6

На рисунке 2.2 для введения основных параметров, входящих в базовую модель, представлен общий вид типовой камерной модели транспорта труднорастворимых РЧ в пищеварительном тракте животных.



Рисунок 2.2 – Типовая камерная модель транспорта РЧ в ЖКТ животных

где q_0 – изначальное количество РЧ, однократно поступившее в организм животных (100%);

q_1, \dots, q_n – содержание РЧ в органах или отделах ЖКТ животных, %;

k_1, \dots, k_n – константы скорости транспорта РЧ для каждого из органов или отделов ЖКТ животных, ч^{-1} ;

V – содержание РЧ в резервуаре выведения, %.

Числовые значения констант скорости транспорта модельных ОРЧ определяли методом последовательного комбинаторного перебора параметров камерной модели с обязательным использованием сразу нескольких критериев адекватности соответствия результатов математического моделирования имеющимся экспериментальным данным. В рамках выполнения настоящей работы использовались следующие статистические критерии:

***F* – критерий Фишера.** Известно, что если величина критического значения критерия Фишера ($F_{\text{крит}}$) больше вычисленной величины эмпирического значения критерия Фишера ($F_{\text{эмп}}$), то между экспериментальными результатами и результатами математического моделирования не выявлено достоверных статистически значимых различий [190]. Эмпирическое значение критерия Фишера ($F_{\text{эмп}}$) выражается через отношение величины большей дисперсии к величине меньшей дисперсии двух совокупностей. Критическое значение критерия Фишера ($F_{\text{крит}}$) находится из одноименной статистической таблицы [190] для $(n-1)$ степеней свободы и уровня значимости ($p \leq 0,05$) или ($p \leq 0,01$). Данный критерий может быть применен, к примеру, для оценки адекватности используемых аппроксимирующих функций при изучении временной динамики изменения удельной активности радионуклидов в почве [191] или в процессе создания динамических математических моделей получения поликристаллических элементов [192].

Коэффициент детерминации (R^2). Значение данного коэффициента варьируются в пределах от 0 до 1, при этом чем ближе его значение к 1, тем точнее модель описывает

экспериментальные результаты (аппроксимирует экспериментальные точки) [193]. Если значение коэффициента детерминации оказывается ниже граничного значения, равного 0,75, то результат математического моделирования не обладает достаточной степенью корреляции с эмпирическими данными (т.е. прогноз не является адекватным). Данное граничное значение учитывалось для всех камер модели применительно к любому рассматриваемому временному интервалу после однократного перорального поступления ОРЧ в ЖКТ экспериментальных животных. На практике коэффициент детерминации применяется, в том числе и для оценки адекватности аппроксимирующих функций в задачах радиационной безопасности, к примеру, для вычисления радиационных характеристик, присущих отработавшему ядерному топливу [194].

Коэффициент несовпадения Тейла (U). Если значение данного коэффициента близко к 0, то прогноз можно считать наиболее адекватным (имеет место практически полное совпадение расчетных и экспериментальных значений), и наоборот, если найденное значение максимально близко к 1, то прогноз является неадекватным [193]. Создавая камерную модель транспорта РЧ в пищеварительном тракте животных, необходимо стремиться к тому, чтобы значения вышеуказанного коэффициента установились на минимальной отметке (как можно ближе к 0) сразу во всех камерах модели. Данный коэффициент применяется, к примеру, для оценки адекватности используемых аппроксимирующих функций в задачах экологического прогнозирования и в задачах разработки современных систем охлаждения энергетических установок [195].

Расчет кинетических параметров камерных моделей транспорта ОРЧ в ЖКТ 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 метода расчета усредненного времени нахождения РЧ в организме экспериментальных животных – среднего времени удержания (mean retention time – *MRT*) [196, 197] или, как его еще называют, среднего времени пребывания (mean residence time) [198, 199], выбрали некомпартментальный подход, выражение для которого может быть записано в виде [198, 200]

$$MRT = \tau + T_0 + \frac{\int_0^{\infty} F(\theta) \cdot \theta d\theta}{\int_0^{\infty} F(\theta) d\theta} \quad (2.1)$$

где $F(\theta)$ – разгрузочная функция выведения РЧ, представляющая собой экспоненциальную аппроксимацию экспериментальных данных динамики выведения частиц из отделов ЖКТ животных [201], $F(\theta) = 1 - V(t)$, %;

τ – время задержки выведения ОРЧ из желудка поросят, ч;

T_0 – время задержки выведения ОРЧ из кишечника морских свинок, ч;

$\tau + T_0$ – время первого появления радиоактивных частиц в фекалиях после однократного поступления, ч; $\theta = t - \tau$, при $t \leq \tau$ $F(\theta) = 1$.

2.6 Оценка поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта моногастричных животных модельными «горячими» радиоактивными частицами

Оценку величин поглощенных доз β -излучения, вызывающих острое радиационное язвенное поражение пищеварительного тракта моногастричных животных, проводили поэтапно, выполняя следующие процедуры:

- Опираясь на данные, полученные с помощью камерных моделей транспорта ОРЧ в пищеварительном тракте животных, вычисляли величины средних поглощенных доз β -излучения в поверхностном слое слизистой оболочки, исходя из предположения о гомогенном распределении ОРЧ в содержимом ЖКТ, 2π -геометрии облучения для желудка и толстого отдела кишечника и 4π -геометрии для тонкого отдела кишечника (согласно [84]).
- Выполняли оценку неравномерности β -облучения ЖКТ экспериментальных животных по площади слизистой оболочки, используя результаты прямых измерений мощностей поглощенных доз, включая области концентрирования ОРЧ на внутренней поверхности слизистой оболочки желудка. Проводили оценку неравномерности облучения слизистой оболочки (P_{\max}/P_{\min}) и максимально возможной кратности превышения средних уровней облучения ($P_{\max}/P_{\text{средн.}}$), а также вычисляли величины площадей поверхности слизистой оболочки желудка, подвергшихся среднему и максимальному β -облучению.

- Выполняли расчетную оценку неравномерности β -облучения ЖКТ экспериментальных животных по глубине в структурных слоях стенки пищеварительного тракта.

2.6.1 Оценка поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки при условии гомогенного распределения радиоактивных частиц в содержимом отделов желудочно-кишечного тракта

Оценка величин мощностей и (соответствующих им) поглощенных доз внутреннего облучения от инкорпорированных в ЖКТ β -излучающих радионуклидов является весьма нетривиальной задачей, поэтому для упрощения проведения расчетов распределение радионуклидов в содержимом отделов ЖКТ животных считают равномерным (гомогенным). В связи с этим, расчет средней мощности дозы β -излучения на поверхности слизистой оболочки $P_i(t)$, Гр/ч, в i -ых отделах ЖКТ ($i = 1, 2, 3$) в случае для крыс проводили согласно выражению

$$\overline{P}_i(t) = 2,88 \cdot 10^{-7} \cdot C_i(t) \cdot \overline{E}_\beta(t) \cdot \eta(t), \quad (2.2)$$

где $2,88 \cdot 10^{-7}$ – коэффициент, учитывающий размерность и 2π -геометрию облучения поверхности слизистой оболочки отделов ЖКТ, отн.ед;

$C_i(t)$ – удельная массовая активность ОРЧ в содержимом i -ого отдела ЖКТ на время t , Бк/г;

$\overline{E}_\beta(t)$ – средняя энергия β -излучения ОРЧ ко времени t (рисунок 2.1 А), МэВ;

$\eta(t)$ – функция, учитывающая уменьшение исходной активности ОРЧ за счет радиоактивного распада, отн. ед.

Удельную массовую активность ОРЧ $C_i(t)$, Бк/г, определяли согласно выражению

$$C_i(t) = \frac{A_i(t)}{m_i}, \quad (2.3)$$

где $A_i(t)$ – величина активности ОРЧ на момент времени t , Бк;

m_i – масса содержимого в i -ом отделе ЖКТ животных (таблица 2.4), г.

В случае для просят в выражение (2.3) 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.

Таблица 2.4 – Экспериментально определенные средние массы содержимого в отделах пищеварительного тракта экспериментальных животных [13, 186, 187]

Объекты исследований	Массы содержимого в отделах ЖКТ, г		
	Желудок	Тонкий отдел кишечника	Толстый отдел кишечника
Крысы	$6,5 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,1$
Морские свинки	$7,8 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,7$	$31,1 \pm 1,1$
Свиньи	$1000,0 \pm 50,0$	$500,0 \pm 26,0$	$940,0 \pm 50,0$

Расчет средней поглощенной дозы β -облучения $\bar{D}_i(t)$, Гр, поверхности слизистой оболочки i -ого отдела ЖКТ животных в некоторый конкретный момент времени t проводили согласно выражению

$$\bar{D}_i(t) = \int_0^t \bar{P}_i(t) dt \quad (2.4)$$

Данный подход, предполагающий гомогенное распределение радиоактивных материалов в содержимом ЖКТ, чаще всего используется в задачах, связанных с пероральным инкорпорированием в организм животных различных радиоактивных растворов [202]. В случае перорального поступления в организм животных радионуклидов в виде РЧ, их распределение в содержимом является, строго говоря, неравномерным [12], в связи с чем величины дозиметрических показателей, полученные путем использования выражений (2.2) и (2.4) могут не в полной мере отражать реальную дозиметрическую картину облучения внутренней поверхности отделов ЖКТ.

2.6.2 Методика оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по площади слизистой оболочки

Экспериментальная оценка поглощенных доз β -излучения на границе раздела содержимого, включающего неравномерно распределенные радиоактивные частицы, и поверхности слизистой оболочки ЖКТ представляет собой чрезвычайно сложную задачу.

Первые попытки получить количественную картину уровней облучения критических отделов ЖКТ животных после поступления с кормом радиоактивных частиц были сделаны в Ок-Риджской сельскохозяйственной лаборатории (США) в начале 70-х гг. прошлого столетия. В исследованиях были использованы радиоактивные силикатные частицы, содержащие в своем составе ^{90}Y , с размерами от 88 до 176 мкм. Заблаговременно в критические отделы ЖКТ, в рубец и сычуг у овец и желудок у свиней, хирургически были вшиты в стенки отделов и закреплены на нитках радиофотолуминесцентные детекторы, свободно перемещающиеся в содержимом этих отделов [203, 204]. Аналогичная попытка хирургического вживления в стенку ЖКТ овец термолуминесцентных детекторов – алюмофосфатных таблеток, была предпринята Б.П. Кругликовым во ВНИИСХР (ВНИИРАЭ) [9]. Основным недостатком данной методики заключался в отсутствии точной привязки месторасположения детекторов к очагам острого язвенного поражения, в недостаточном количестве детекторов и в экранировании β -излучения вживленных детекторов нарастающей соединительной тканью.

В исследовании [12] мощности поглощенных доз β -излучения на поверхности слизистой оболочки желудка поросят измеряли с помощью методики, разработанной Г.В. Козьминым, с использованием термолуминесцентных детекторов, помещенных под стенку предварительно замороженных отделов ЖКТ. Согласно этой методики после умерщвления животных, получивших с кормом радиоактивные частицы, брюшная полость немедленно вскрывалась и ЖКТ помещался в поддон с жидким азотом, чтобы проморозить верхний слой критических отделов ЖКТ и тем самым избежать перераспределения РЧ в содержимом пристеночного слоя, отвечающего за формирование поглощенной дозы. Далее проводили анатомическую разделку подмороженных отделов ЖКТ, которые затем на сутки помещали в холодильную камеру. После полной заморозки отделов ЖКТ их поверхностный слой размораживали и затем снимали стенку слизистой оболочки. Детекторы равномерно размещали на поверхности замороженного содержимого и вновь фиксировались стенкой слизистой оболочки. При этом использовались термолуминесцентные детекторы марки Dohna Lum-200-Ti (LiF-200) (ГДР) на основе порошкообразного фтористого лития (LiF). Навески порошкообразного LiF массой 17 ± 5 мг насыпали в специальные пакетики квадратной формы площадью 55 ± 10 мм². Данные пакетики были изготовлены из лавсановой пленки (полиэтилентерефталата) толщиной около 1,6

мг/см². С целью исключения проникновения жидкой фазы содержимого желудка в порошкообразный люминофор, наборы детекторов (от 10 до 25 равномерно распределенных детекторов) размещали между двух слоев лавсановой пленки. Общая площадь каждого из наборов детекторов составляла от 40 см² и более, а полная толщина экранирующей лавсановой пленки была не менее 3,2 мг/см². Наряду с порошкообразным LiF был использован фтористый литий в виде таблеток диаметром 4,5 мм и толщиной 240 мг/см², покрытых тефлоном (политетрафторэтиленом). Данные виды детекторов применялись в сочетании с дозиметрическими установками для термовысвечивания VAM-30 (ГДР) и «TOLEDO» (Великобритания).

Начало отсчета всех временных интервалов учитывалось с момента однократного поступления в организм животных с кормом модельных РЧ. Времена закладки детекторов и продолжительность экспонирования выбирали таким образом, чтобы изменение средней энергии β-излучения в период экспонирования было минимальным и им можно было пренебречь, то есть $E_{\beta}(t)/E_{\beta}(t_2) \approx 1$.

При этом мощность поверхностной поглощенной дозы β-излучения на время умерщвления поросят (t_1) после однократного поступления ОРЧ можно рассчитать согласно выражению

$$P_{\Pi}(t_1) = P_{\Pi}(t_2) \cdot \frac{\eta(t_1)}{\eta(t_2)} \cdot \frac{E_{\beta}(t_1)}{E_{\beta}(t_2)}, \quad (2.5)$$

где $P_{\Pi}(t_2)$ – мощность поглощенной дозы на поверхности слизистой оболочки желудка на момент закладки детекторов (t_2) при условии, что $E_{\beta}(t)/E_{\beta}(t_2) \approx 1$, сГр/ч;
 $E_{\beta}(t)$ – значение энергии β-излучения ОРЧ, МэВ;
 $\eta(t)$ – относительный спад активности, отн.ед.

Определяя таким образом поверхностные мощности поглощенных доз облучения стенки желудка и разбивая полученные значения $P_{\Pi}(t_1)$ на равные интервалы ΔP_{Π} , находили средневзвешенное по площади s значение мощности поверхностной поглощенной дозы β-облучения слизистой оболочки желудка поросят – $\overline{P_{\Pi}}(t_1)$, сГр/ч, согласно выражению

$$\bar{P}_{\Pi}(t_1) = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{P}_{\Pi}(t_1) \cdot \Delta S_i}{\sum_{i=1}^n \Delta S_i}, \quad (2.6)$$

где $\bar{P}_{\Pi}(t_1)$ – средние значения мощности поверхностной поглощенной дозы β -излучения применительно к каждому i -му интервалу мощностей доз ($i = 1 \dots n$), к которому относятся соответствующие значения облучаемой площади ΔS_i .

Характер неравномерности облучения слизистой оболочки у лабораторных животных определяли путем изучения качественной картины распределения ОРЧ в содержимом желудка грызунов, полученной в опытах на крысах с использованием метода автордиографии. Для этой цели у умерщвленных животных препарировали желудки, после чего их подвергали заморозке до температуры -60°C в этиловом спирте, охлажденном с помощью сухого льда. Затем, разрезанные вдоль на две равные части, замороженные желудки крыс в темной комнате накладывали на рентгеновскую пленку РМ-I и экспонировали от 5 до 30 минут. Между препаратами и рентгеновской пленкой в качестве прокладки помещали пленку из поливинилхлорида толщиной от 2 до 3 $\text{мг}/\text{см}^2$. Процедуру проявления рентгеновской пленки осуществляли согласно общепринятой методике с использованием стандартных проявителя и закрепителя [12].

2.6.3 Методика оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по глубине в структурных слоях стенки его отделов

Глубинное распределение поглощенной дозы β -облучения стенки желудка и тонкого отдела кишечника животных «трехкомпонентными» и «рениевыми» модельными частицами (на примере для поросят) оценивалось с использованием специализированной дозиметрической программы VarSkin 4 V4.0.0 (номер лицензии – T21L022), разработанной государственным исследовательским институтом штата Орегон (США) [90].

В рамках данного дозиметрического подхода, используя термин «глубина», мы имеем в виду расстояние от поверхности слизистой оболочки отдела пищеварительного тракта поросенка до некоторой области вычисления дозы внутри биологической ткани. В

программе VarSkin 4 расчет дозы β -излучения на выбранной глубине осуществляется путем численного интегрирования формулы Бергера (2.7) для мощности дозы от точечного источника [205].

$$P(r) = \frac{k \cdot \bar{E}_\beta \cdot Y \cdot F_\beta(\xi)}{\pi \cdot \rho \cdot r^2 \cdot X_{99}}, \quad (2.7)$$

- где $P(r)$ – мощность дозы в точке на расстоянии r от источника, сГр/ч;
 r – расстояние между точкой источника и точкой вычисления дозы на заданной глубине в биологической ткани, см;
 k – коэффициент преобразования единиц измерения, сГр·г/МэВ·ч;
 \bar{E}_β – средняя энергия β -излучения, МэВ;
 Y – выход β -частиц на 1 распад;
 $F_\beta(\xi)$ – масштабированная функция Бергера, отн.ед. Данная величина вычисляется программой автоматически для каждого используемого радионуклида после включения данного радионуклида в пользовательскую библиотеку [205, 206];
 ρ – плотность облучаемой среды, г/см³ (для биологической ткани данную величину принимают равной 1 г/см³);
 X_{99} – расстояние, на котором ослабляется 99% энергии β -излучения ($X_{99} = 1,8 \cdot X_{90}$) [90], см.

Для проведения дальнейших расчетов величина $P(r)$ умножается на величину активности поступивших ОРЧ – A , Бк.

В нашем исследовании из нескольких возможных вариантов геометрии источника β -излучения был выбран цилиндрический источник, высота и диаметр которого превышает длину максимального пробега β -частиц (для наших моделей) в водной среде. Согласно описанию расчетного кода [90], на некоторой заданной глубине в биологической ткани (в области вычисления дозы) код VarSkin выбирает 60 точек, в которых необходимо вычислить поглощенную дозу β -излучения от цилиндрического источника. Одновременно с данной процедурой, программа фрагментирует источник на элементарные объемы (исходные точки в источнике). Поскольку цилиндрический источник имеет симметричную геометрию относительно области, в которой необходимо определить величину

D , дозы от каждого элементарного объема могут быть представлены в виде концентрических кругов изодозы, описывающих радиальный профиль вычисляемой дозы на некоторой глубине в цилиндрической стенке органа с радиусом d' . В конечном итоге доза β -излучения рассчитывается для каждой выбранной (целевой) точки в биологической ткани от каждой исходной точки источника. Для цилиндрического источника расчет поглощенной дозы β -излучения $D(d')$, сГр, в целевой точке вычисления проводится согласно выражению

$$D(d') = \int_0^{2\pi} \int_0^R \int_0^z P(z, r', \theta) \cdot r' dz dr' d\theta, \quad (2.8)$$

где $P(z, r', \theta)$ – мощность дозы от точечного источника с цилиндрическими координатами: z – значение высоты в источнике; r' – радиус концентрической окружности в источнике; θ – угол между исходными точками в источнике, R – радиус источника.

Поглощенная доза \bar{D} , сГр, усредненная по площади области вычисления дозы – окружности с целевым радиусом d' на выбранной глубине в биологической ткани, рассчитывается с использованием выражения

$$\bar{D} = \frac{2 \cdot \pi \cdot \int_0^R D(d') \cdot d' dd'}{\pi \cdot R^2} \quad (2.9)$$

Следует отметить, что для моделируемых источников излучения, имеющих толщину превышающую величину X_{99} (как в нашем варианте), в процессе расчетов с помощью VarSkin 4 не учитывается возможность обратного рассеяния β -частиц, так как разработчики данного программного продукта пришли к выводу, что для источников «бесконечной толщины» процесс обратного рассеяния β -частиц не оказывает существенного вклада в величину накопленной поглощенной дозы [90].

Дополнительно при изучении глубинного распределения поглощенной дозы от β -излучающих радионуклидов, была проведена оценка вклада фотонного излучения (γ - и тормозного) в суммарную дозу облучения. В нашем исследовании помимо тормозного излучения, вызванного взаимодействием электронов с кулоновским полем ядер атомов,

свой вклад в фотонную дозу будет вносить γ -излучение от некоторых радионуклидов, действовавших в «трехкомпонентной» и «рениевой» моделях. Применительно к «трехкомпонентной» модели это – ^{165}Dy – 94,7 кэВ и в особенности ^{142}Pr – 1,576 МэВ [207]. Оба радионуклида, включенные в состав «рениевой» модели, также имеют γ линии: ^{186}Re – 137 кэВ, а ^{188}Re – 155 кэВ [208].

В целом выбор данного программного кода для расчетов глубинного распределения поглощенных доз во многом обуславливается удовлетворительным согласием расчетных и экспериментальных данных, полученных в работе [209], посвященной анализу глубинных распределений поглощенной дозы от β -излучающих радиационных загрязнителей кожного покрова человека.

2.7 Разработка дозиметрической шкалы степеней тяжести (проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у моногастричных животных

Руководствуясь результатами анализа наблюдаемых радиационных повреждений пищеварительного тракта, а также ориентируясь на сроки и динамику развития исходов радиационно-индуцированного поражения организма подопытных лабораторных животных В.А. Бударковым и А.С. Зенкиным были выделены четыре степени тяжести (степени проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, ранжированные по диапазонам величин поступившей активности труднорастворимых ОРЧ на легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени.

После выполнения процедуры оценки дозиметрических параметров, описанной в предыдущем параграфе, осуществлялось сравнение этих дозиметрических параметров с результатами изучения клинической и патологоанатомической картин, характерных для различных степеней тяжести острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, вызванного внутренним облучением ЖКТ инкорпорированными ОРЧ. Показатели, по которым оценивали радиобиологическое действие РЧ на пищеварительный тракт экспериментальных животных приведены в работе [210]. Материалы по результатам радиобиологического действия модельных ОРЧ на пищеварительный тракт экспериментальных животных были заимствованы из [8, 14].

2.8 Применение глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии радиационных поражений при инкорпорации модельных радиоактивных частиц в пищеварительный тракт морских свинок

Дополнительно, в ходе выполнения текущего исследования, была проведена оценка эффективности применения солевого слабительного (глауберовой соли) для антидотной терапии радиационных поражений пищеварительного тракта моногастричных животных модельными «горячими» ОРЧ. Изучение эффективности применения данного антидот-терапевтического средства проводили на беспородных морских свинках благополучных по инфекционным и инвазионным заболеваниям. В качестве источника β -облучения отделов пищеварительного тракта животных в данных экспериментах применялись силикатные ОРЧ исключительно «трехкомпонентной» модели. Процессы подготовки модельных частиц и «затравки» животных, а также радиометрия проб по β -излучению детально описаны в параграфах 2.3, 2.4 данного материально-методического раздела.

2.8.1 Характеристика антидота и методика оценки эффективности применения глауберовой соли

В качестве антидот-терапевтического средства в данном исследовании был использован декагидрат сульфата натрия $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (более известный как глауберова соль или мирабилит), который в медицинской и ветеринарной практике назначают для улучшения процесса пищеварения и в качестве слабительного средства [211]. Использование данного препарата в небольших дозах (к примеру, для свиней 2-5 г) приводит к оживлению секреции и моторики в пищеварительном тракте [212]. При более существенных дозах (25-50 г для свиней) способствует повышению осмотического давления в толстом отделе кишечника, накоплению жидкости, оказывающей раздражающее действие на чувствительные рецепторы и разжижающей химус, вызывая слабительное действие. Данное средство обладает желчегонным эффектом и препятствует развитию катаральных воспалений. Глауберова соль показана к применению в качестве слабительного средства при констипациях (запорах), отравлении ядовитыми веществами (с целью минимизации их всасывания и ускорения выведения), засорении и сужении просвета кишечника [212]. В медицинской практике данное вещество успешно применяют как для людей, так и для

моногастричных и полигастричных сельскохозяйственных животных. Выбор дозы и концентрации глауберовой соли, вызывающей слабительное действие у морских свинок, а также кратность и продолжительность ее введения определяли опытным путем [14].

С целью оценки эффективности применения глауберовой соли в качестве антидот-терапевтического средства, морских свинок разделили на две равнозначные группы (по 30 животных). Всем животным однократно внутрижелудочно при помощи зонда вводили ОРЧ, согласно методике, описанной в параграфе 2.4. Затем животным второй группы аналогичным образом вводили по 3 мл 20% водного раствора сульфата натрия (Na_2SO_4) в течение 3 дней: первое введение через 3 часа после «затравки», в дальнейшем – 1 раз в сутки.

Для определения оптимальной величины необходимой вводимой активности предварительно было проведено несколько экспериментов, описанных в настоящей диссертационной работе, направленных на установление зависимости между величинами поступившей активности, поглощенными дозами внутреннего облучения и тяжестью радиационного поражения морских свинок [187]. Влияние применения глауберовой соли на транспортные характеристики ОРЧ в ЖКТ изучалось в экспериментах с малым количеством активности частиц (30 МБк/кг), в которых модельные ОРЧ выступали в качестве радиоактивной метки. Для того чтобы оценить влияние применения глауберовой соли на развитие радиационного поражения ЖКТ, морским свинкам вводили ОРЧ со средней активностью, составляющей 487,5 МБк на животное (группа I) и 471 МБк на животное (группа II). В таблице 2.5 приведены усредненные массы содержимого отделов ЖКТ и усредненные массы тел морских свинок обеих групп.

Таблица 2.5 – Экспериментально определенные средние массы содержимого в отделах ЖКТ и средние массы тел морских свинок, не получивших глауберову соль (группа I) и получивших глауберову соль (группа II) [187]

Группа	Массы содержимого в отделах ЖКТ, г			Средняя масса тела, г
	Желудок	Тонкий отдел кишечника	Толстый отдел кишечника	
Группа I	$7,8 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,7$	$31,1 \pm 1,1$	325 ± 15
Группа II	$7,0 \pm 0,6$	$13,4 \pm 0,7$	$36,4 \pm 1,3$	314 ± 10

Предполагалось, что после введения глауберовой соли произойдет ускорение транспорта ОРЧ в ЖКТ животных, что приведет к их ускоренному выведению из организма и, соответственно, позволит снизить радиационную нагрузку с сопутствующим улучшением общего состояния животных и увеличением показателя выживаемости. С целью изучения эффективности применения антидота в обеих группах были умерщвлены по три морских свинки на одну временную точку через 3, 5, 7, 9, 11, 24 и 48 ч после введения ОРЧ. Экспериментальные результаты распределения ОРЧ в ЖКТ морских свинок обеих групп приведены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Распределение ОРЧ в отделах ЖКТ морских свинок после однократного внутрижелудочного введения модельных частиц всем животным (I и II группа) и последующего введения (через 3 ч) глауберовой соли (II группа), % от введенного количества [187]

Время, ч	Группа	Отделы ЖКТ			Все отделы ЖКТ	Фекалии
		Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник		
3	I	90,0 ± 16,2	3,0 ± 0,7	7,0 ± 1,3	100,0	–
	II	90,0 ± 16,2	2,0 ± 0,4	6,0 ± 1,1	98,0 ± 17,7	2,0 ± 0,4
5	I	68,0 ± 12,8	4,5 ± 1,1	22,0 ± 4,4	94,5 ± 18,3	5,5 ± 1,1
	II	45,0 ± 8,1	4,0 ± 0,7	26,0 ± 4,9	75,0 ± 13,7	25,0 ± 4,6
7	I	35,0 ± 5,3	3,0 ± 0,5	44,0 ± 8,8	82,0 ± 14,6	18,0 ± 3,1
	II	27,0 ± 5,4	7,0 ± 1,4	40,0 ± 7,6	74,0 ± 14,4	26,0 ± 5,1
9	I	22,0 ± 3,3	2,0 ± 0,4	52,0 ± 9,8	76,0 ± 13,5	24,0 ± 4,3
	II	18,0 ± 3,2	11,0 ± 2,1	45,0 ± 9,0	74,0 ± 14,3	26,0 ± 4,9
11	I	13,0 ± 2,3	1,0 ± 0,2	42,0 ± 7,6	56,0 ± 10,1	44,0 ± 8,2
	II	12,0 ± 2,3	6,0 ± 1,1	42,0 ± 8,4	60,0 ± 11,8	40,0 ± 7,6
24	I	–	–	6,0 ± 1,2	6,0 ± 1,2	94,0 ± 18,9
	II	–	–	15,0 ± 2,7	15,0 ± 2,7	85,0 ± 15,3
48	I	–	–	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4	98,0 ± 19,6
	II	–	–	9,0 ± 1,6	9,0 ± 1,6	91,0 ± 16,1

Результаты, приведенные в таблице 2.6, послужили исходными данными для построения камерной модели транспорта ОРЧ в ЖКТ морских свинок I и II группы. Методика разработки вышеуказанной камерной модели и оценки ее кинетических параметров, а также методика проведения дозиметрических исследований полностью аналогичны методикам, описанным в параграфах 2.5, 2.6 настоящего материально-методического раздела.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анализ основных закономерностей транспорта оплавленных радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных

3.1.1 Камерные модели транспорта оплавленных радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте моногастричных животных

В качестве отправной точки для построения камерных моделей транспорта силикатных ОРЧ в пищеварительном тракте моногастричных животных были использованы экспериментальные результаты, приведенные в таблицах 2.1-2.3 параграфа 2.5 и характеризующие распределение труднорастворимых частиц в отделах ЖКТ через различные промежутки времени после однократного перорального поступления в организм с кормом [186, 187, 13]. На рисунке 3.1 представлены трехкамерные модели транспорта ОРЧ в ЖКТ, позволяющие оценить изменение во времени содержания модельных частиц в каждом из отделов пищеварительного тракта моногастричных животных.

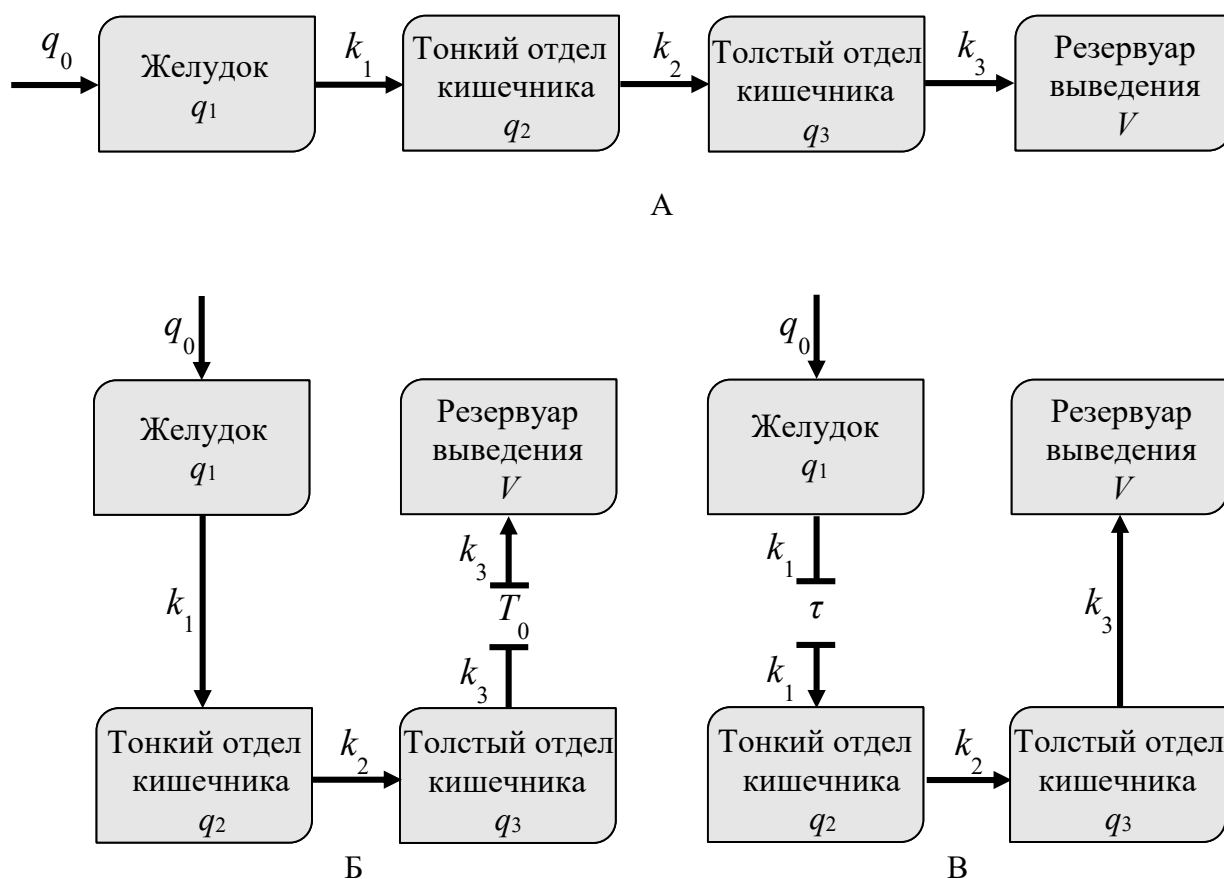


Рисунок 3.1 – Камерные модели транспорта ОРЧ в пищеварительном тракте крыс (А), морских свинок (Б) и поросят (В), использованные для оценки кинетических параметров [213]

В трехкамерных моделях, представленных на рисунке 3.1, используются следующие параметры:

q_0 – изначальное 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 соответствии с приведенными выше камерными моделями (рисунок 3.1), динамика изменения содержания ОРЧ в желудке (q_1), тонком (q_2) и толстом (q_3) отделах кишечника моногастричных животных, а также динамика поступления ОРЧ в резервуар выведения (V) описывается следующей системой линейных дифференциальных уравнений первого порядка [214]:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dq_1(t)}{dt} &= -k_1 \cdot q_1(t), \\ \frac{dq_2(t)}{dt} &= k_1 \cdot q_1(t) - k_2 \cdot q_2(t), \\ \frac{dq_3(t)}{dt} &= k_2 \cdot q_2(t) - k_3 \cdot q_3(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= k_3 \cdot q_3(t) \end{aligned} \right\} \quad (3.1)$$

$$\text{При начальных условиях: } q_1(0) = q_0 \quad (3.2) \quad q_2(0) = q_3(0) = V(0) = 0 \quad (3.3)$$

В уравнениях, приведенных в системе (3.1), константы скорости транспорта ОРЧ описывают исключительно кинетическую составляющую выведения модельных частиц без учета радиоактивного распада радионуклидов. Поправка на распад была сделана на следующем этапе – в процессе оценки дозиметрических параметров, а на этапе построения камерных моделей коэффициент, учитывающий радиоактивный распад, был выведен из уравнений для удобства вычислений в аналитическом виде.

Необходимые математические расчеты выполняли путем решения системы линейных дифференциальных уравнений (3.1) как в аналитическом виде методом вариации произвольной постоянной (методом Лагранжа), так и с применением численного метода Рунге-Кутты 4-го порядка [215], запрограммированного в многофункциональной интерактивной вычислительной системе автоматизированного проектирования PTC Mathcad Prime 4.0. Решения линейных дифференциальных уравнений (случай для крыс) представлены ниже [201]:

$$q_1(t) = q_0 \cdot e^{-k_1 t}, \quad (3.4)$$

$$q_2(t) = \frac{k_1 \cdot q_0 \cdot e^{-k_2 t}}{k_1 - k_2} \left[1 - e^{-(k_1 - k_2)t} \right], \quad (3.5)$$

$$q_3(t) = k_1 \cdot k_2 \cdot q_0 \cdot \left[\frac{e^{-k_3 t}}{(k_2 - k_3) \cdot (k_1 - k_3)} + \frac{1}{k_1 - k_2} \cdot \left(\frac{e^{-k_1 t}}{k_1 - k_3} - \frac{e^{-k_2 t}}{k_2 - k_3} \right) \right], \quad (3.6)$$

$$V(t) = q_0 - \frac{k_2 \cdot k_3 \cdot q_0 \cdot e^{-k_1 t}}{(k_1 - k_2) \cdot (k_1 - k_3)} + \frac{k_1 \cdot k_3 \cdot q_0 \cdot e^{-k_2 t}}{(k_1 - k_2) \cdot (k_2 - k_3)} - \frac{k_1 \cdot k_2 \cdot q_0 \cdot e^{-k_3 t}}{(k_2 - k_3) \cdot (k_1 - k_3)} \quad (3.7)$$

Конкретные числовые значения констант скорости транспорта частиц: k_1 – для желудка, k_2 – для тонкого отдела кишечника, k_3 – для толстого отдела кишечника были получены путем последовательного комбинаторного перебора параметров разработанных камерных моделей. В таблице 3.1 приведены установленные оптимальные значения констант скорости транспорта и величины среднего времени пребывания ОРЧ в пищеварительном тракте, рассчитанные согласно выражению 2.1 (параграфа 2.5). Дополнительно в данной таблице для всех животных приведены величины среднего времени пребывания в ЖКТ стандартных кормовых смесей [216-219, 197, 220, 221].

Таблица 3.1 – Кинетические параметры камерных моделей транспорта ОРЧ в ЖКТ моногастричных животных и величины среднего времени пребывания ОРЧ и кормовых масс в их пищеварительном тракте [222]

Объекты исследований	Константы скорости транспорта ОРЧ, ч ⁻¹			Среднее время пребывания (<i>MRT</i>), ч	
	k_1	k_2	k_3	Кормовые массы	ОРЧ
Крысы	0,430	0,420	0,108	13–18 ^[216, 217]	14,0
Морские свинки	0,123	1,710	0,096	12–18 ^[217-219]	21,0
Свиньи	0,090	0,030	0,075	40–49 ^[197, 220, 221]	56,5

Из таблицы 3.1 видно, что величины среднего времени пребывания кормовых масс в пищеварительном тракте морских свинок и крыс практически идентичны. Величина *MRT* для свиней в большей степени зависит от состава рациона питания, чем *MRT* для морских свинок и крыс [197]. В связи с этим для свиней наблюдается более широкий диапазон величин *MRT*. Наибольшие различия в величинах среднего времени пребывания фрагментов корма и ОРЧ наблюдаются как раз в случае со свиньями. В то же время сделать однозначный вывод о превышении среднего времени пребывания ОРЧ над средним временем пребывания частиц корма сложно в связи с зависимостью *MRT* от возраста жи-

вотных, вида кормов, породы, сезонных и индивидуальных особенностей [223, 161]. Сопоставление результатов транспорта силикатных частиц и фрагментов корма следовало бы проводить в рамках одного эксперимента, но таких данных найти нам не удалось.

В целом из таблицы 3.1 видно, что величины *MRT* для модельных ОРЧ и для кормовых масс близки и отражают лишь тенденцию к увеличению времени задержки труднорастворимых частиц по сравнению с непереваренными кормовыми массами, имеющими меньшую плотность. Следует отметить, что данная тенденция у моногастричных животных выражена в значительно меньшей степени по сравнению со жвачными сельскохозяйственными животными с четырехкамерным желудком, для которых она приобретает характер устойчивой закономерности. В [224] показано, что гравитационное осаждение в содержимом и длительное депонирование силикатных радиоактивных частиц в очагах язвенного поражения характерно для отделов ЖКТ крупного рогатого скота и овец, содержимое которых отличается низким содержанием сухого вещества, не превышающим 7%. Для моногастричных животных, использованных в настоящей работе, этот показатель значительно выше [223]. Так в [225] установлено, что содержание сухого вещества в ЖКТ свиней крупной белой породы снижается с 14% в желудке и двенадцатиперстной кишке до 12% в середине тощей кишки и затем возрастает до 19% в прямой кишке.

Отмеченные обстоятельства позволяют заключить, что 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. Следует отметить, что диапазон величин *MRT* ОРЧ для свиней попадает в диапазон *MRT* пищевых масс в ЖКТ человека, который также имеет существенную зависимость от рациона питания [226].

На рисунках 3.2-3.4 представлены экспериментальные результаты, описывающие динамику последовательного накопления и выведения полидисперсных модельных ОРЧ, для всех отделов пищеварительного тракта крыс, морских свинок и поросят согласно данным из таблиц 2.1-2.3 параграфа 2.5, в сравнении с расчетными данными, полученными с использованием вышеописанных камерных моделей.

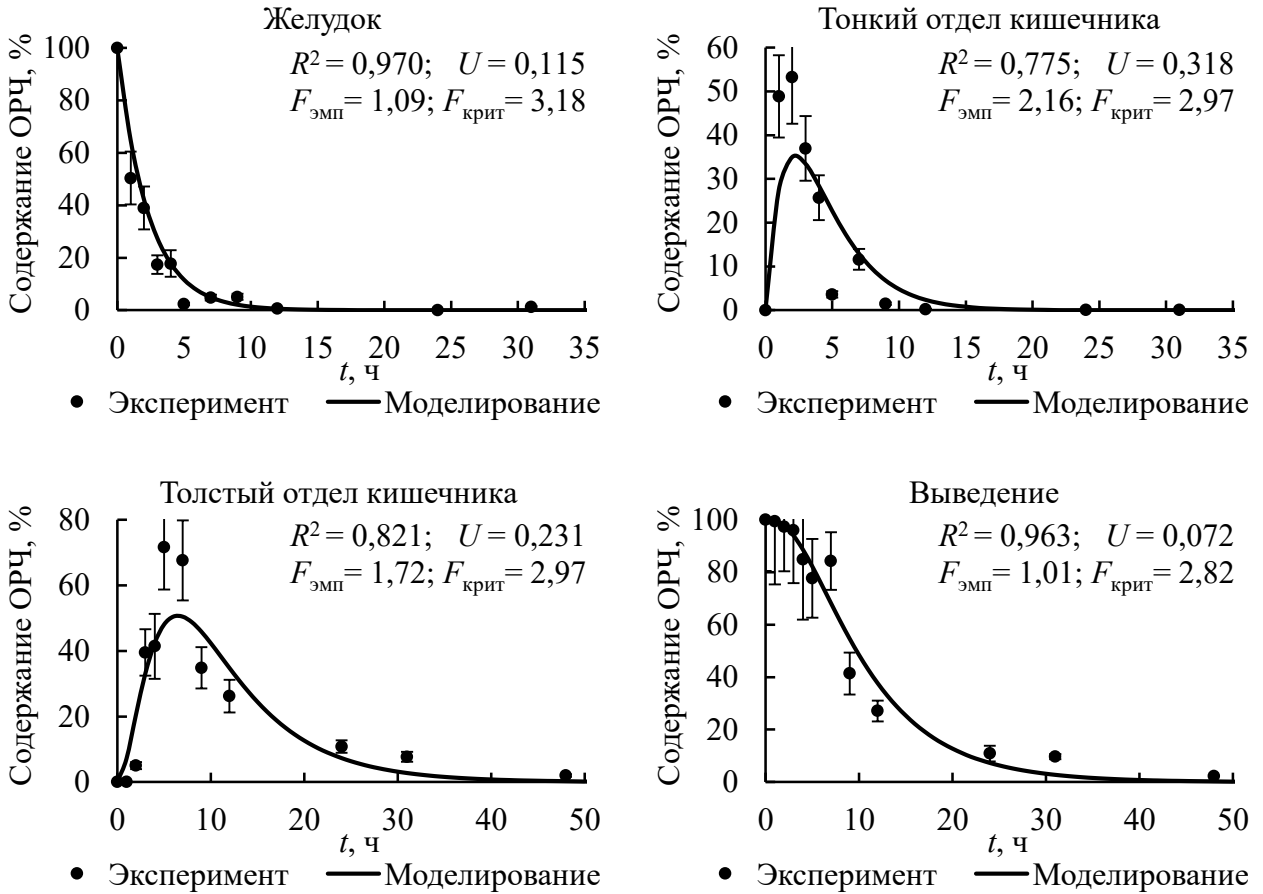


Рисунок 3.2 – Динамика изменения содержания ОРЧ (% от поступившего количества) в ЖКТ крыс

Из рисунка 3.2 видно, что после однократного поступления ОРЧ достаточно быстро выводились из желудка крыс, и через 12 ч их содержание в нем составляло менее 1%. В тонком отделе кишечника максимальное содержание ОРЧ в химусе наблюдается уже через 2 ч после внутрижелудочного введения. Практически все ОРЧ (~99,8%) проходят через тонкий кишечник в течение 12 ч. В толстый отдел кишечника уже через 5 ч после однократного поступления переходит ~72% ОРЧ, через 24 ч в нем остается ~11%, а через 48 ч всего 2% ОРЧ. Наиболее удачные результаты аппроксимации экспериментальных значений получены для выведения ОРЧ из желудка крыс и из их пищеварительного тракта в целом.

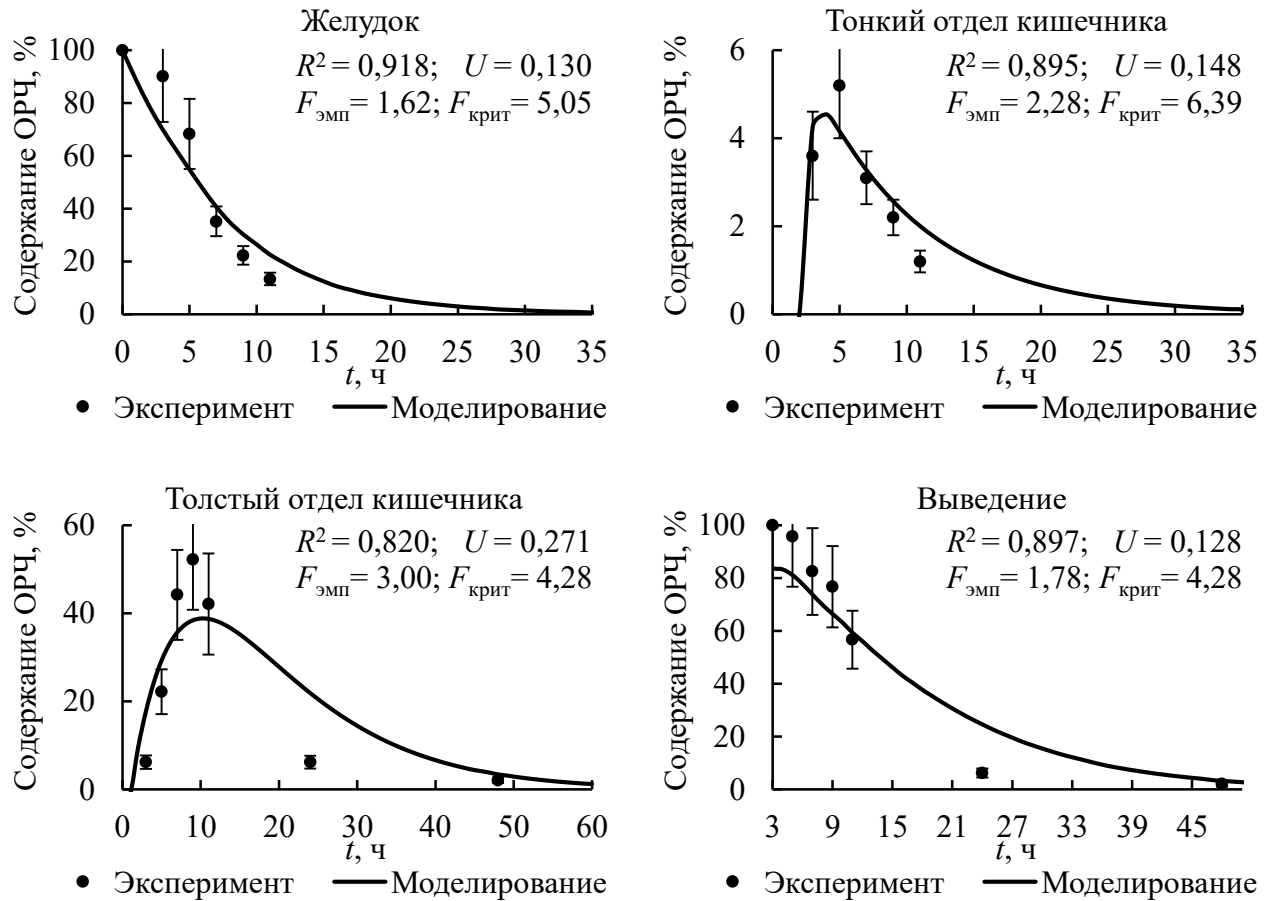


Рисунок 3.3 – Динамика содержания ОРЧ (% от поступившего количества) в ЖКТ морских свинок

Как видно из рисунка 3.3, ОРЧ из желудка морских свинок выводились медленнее, чем у крыс: к 5 ч после однократного поступления в нем находилось ~ 68% от поступившего количества, а у крыс всего ~2%. К этому времени у морских свинок в фекалии переходило 4,3%, а у крыс – 22,4% от введенного количества ОРЧ. Инкорпорированные ОРЧ проходят через тонкий отдел кишечника заметно быстрее, чем через желудок. По истечении 5 ч после однократного поступления в организм в тонком отделе кишечника находится ~ 5,2% ОРЧ, а к 12 ч в нем остается всего около одного процента труднорастворимых частиц от общего введенного количества. Полученные экспериментальные данные указывают на задержку выведения ОРЧ из тонкого отдела кишечника длительностью ~ 2 ч. Данное обстоятельство учитывается в процессе аппроксимации. В толстом отделе кишечника уже через 9 ч после инкорпорации ОРЧ в ЖКТ животных находилось около 50% частиц от первоначально поступившего количества. К первым суткам после введения

ОРЧ в организме морских свинок остается около 6% труднорастворимых частиц, но на полное выведение ОРЧ из ЖКТ требуется ~50 ч. Как и в случае для крыс, наиболее удовлетворительные результаты аппроксимации экспериментальных значений получены для выведения ОРЧ из желудка морских свинок и из их ЖКТ в целом.

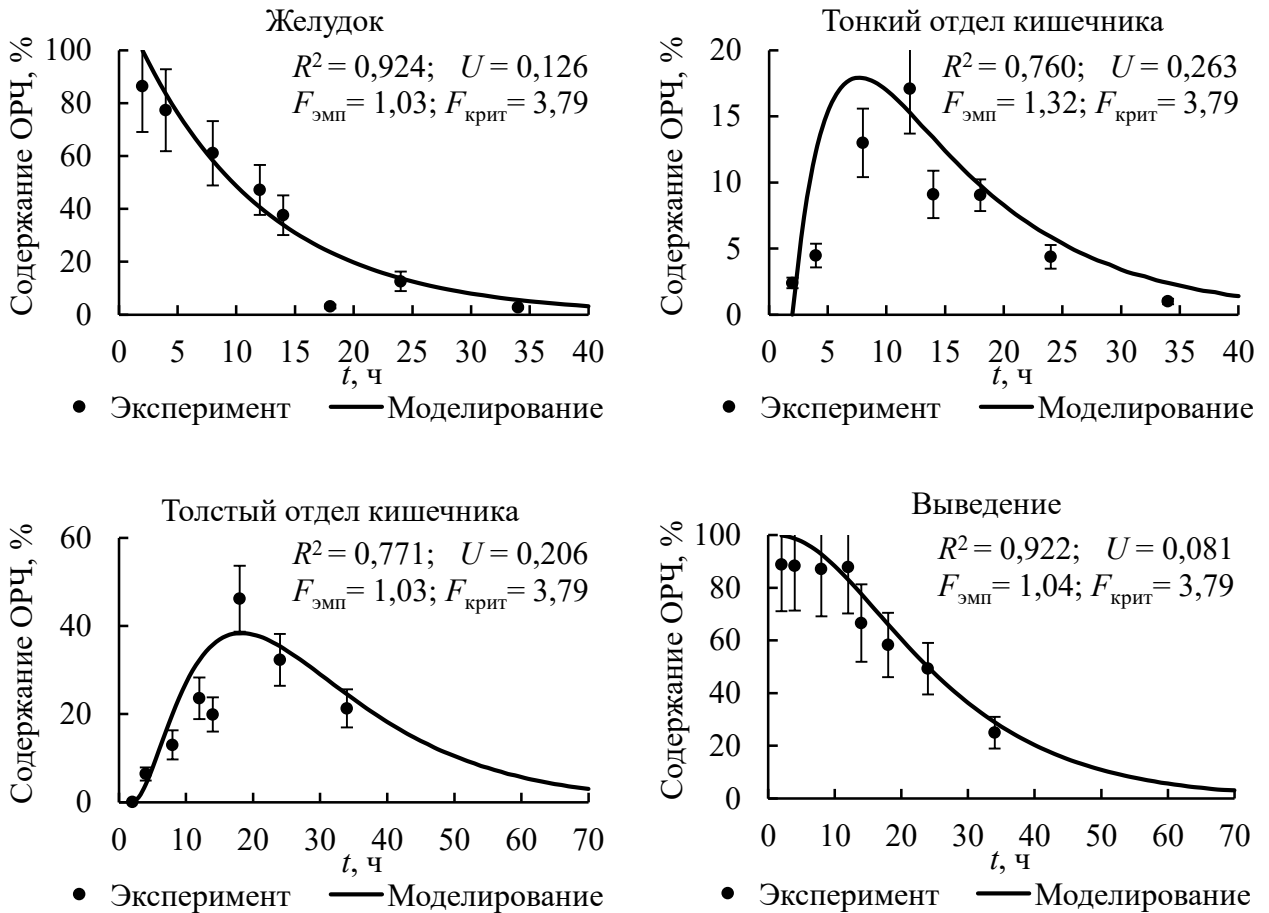


Рисунок 3.4 – Динамика содержания ОРЧ (% от поступившего количества) в ЖКТ порсят

Как видно из рисунка 3.4, за исследованный интервал времени (34 ч) после однократного поступления ОРЧ с кормом, 97% радиоактивных частиц покинули желудок. Согласно экспериментальным данным, выведение ОРЧ из желудка задерживается приблизительно на 2 ч. Максимум содержания ОРЧ в тонком отделе кишечника приходится на 12 ч и составляет 17%. За 34 ч ОРЧ успевают не только накопиться в тонком отделе кишечника, но и вывестись из него на 99%. В толстом отделе кишечника к 34 ч осталось

более 21% ОРЧ от поступившего количества. Максимальное содержание ОРЧ в этом отделе наблюдается через 18 ч (46%) после инкорпорации частиц в пищеварительный тракт поросят. Как и для крыс и морских свинок, наиболее удовлетворительные результаты математического моделирования получены для выведения ОРЧ из желудка и из всего организма.

В целом из рисунков 3.2-3.4 видно, что использование вышеуказанных камерных моделей позволяет добиться более чем удовлетворительного согласия экспериментальных и расчетных данных, о чем свидетельствуют полученные значения коэффициента детерминации (R^2), коэффициента несовпадения Тейла (U) и F критерия Фишера. Полученные значения коэффициента детерминации близки к 1 и не опускаются ниже 0,75. Значения коэффициента несовпадения Тейла (U) близки к 0, а $F_{\text{крит}}(0,05) > F_{\text{эмп}}$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между результатами экспериментов и результатами математического моделирования. В целом результаты применения вышеуказанных критериев не противоречат друг другу и указывают на высокую степень корреляции сравниваемых величин. Данное обстоятельство позволяет использовать предложенные камерные модели для расчета средних поглощенных доз облучения в поверхностном слое слизистой оболочки отделов ЖКТ при условии гомогенного распределения ОРЧ в содержимом пищеварительного тракта экспериментальных животных.

Результаты, представленные в разделе 3.1 позволяют сделать следующие выводы:

1. Разработаны камерные модели транспорта «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте моногастричных животных (крыс, морских свинок и свиней) и определены их кинетические параметры.
2. Динамика изменения содержания радиоактивных частиц в отделах пищеварительного тракта крыс, морских свинок и поросят, полученная с использованием разработанных камерных моделей транспорта ОРЧ, удовлетворительно согласуется с экспериментальными данными, о чем свидетельствуют полученные значения коэффициента детерминации, коэффициента несовпадения Тейла и результаты применения F критерия Фишера.
3. Процесс транспорта радиоактивных силикатных частиц с размерами, не превышающими 160 мкм, в ЖКТ крыс, морских свинок и поросят не имеет существенного отличия от процесса перемещения непереваренных кормовых масс, имеющих меньшую плотность.

4. По результатам оценки среднего времени пребывания (*MRT*) модельных ОРЧ в пищеварительном тракте моногастричных животных было установлено, что прослеживается не более чем тенденция к увеличению времени задержки труднорастворимых частиц в ЖКТ по сравнению с неперевавленными кормовыми массами, в отличие от полигастричных сельскохозяйственных животных, для которых задержка частиц приобретает характер устойчивой закономерности.

Основные результаты исследований, описанные в разделе 3.1, опубликованы в работах [201, 213, 214, 222].

3.2 Результаты анализа дозиметрических показателей поражения пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» радиоактивными частицами

3.2.1 Результаты анализа закономерностей формирования поглощенных доз β -облучения поверхности слизистой оболочки отделов пищеварительного тракта моногастричных животных

На рисунках 3.5-3.7 [227] представлены зависимости от времени формирования поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ моногастричных животных после однократного перорального поступления «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных ОРЧ с активностью 740 МБк/кг массы тела животных.

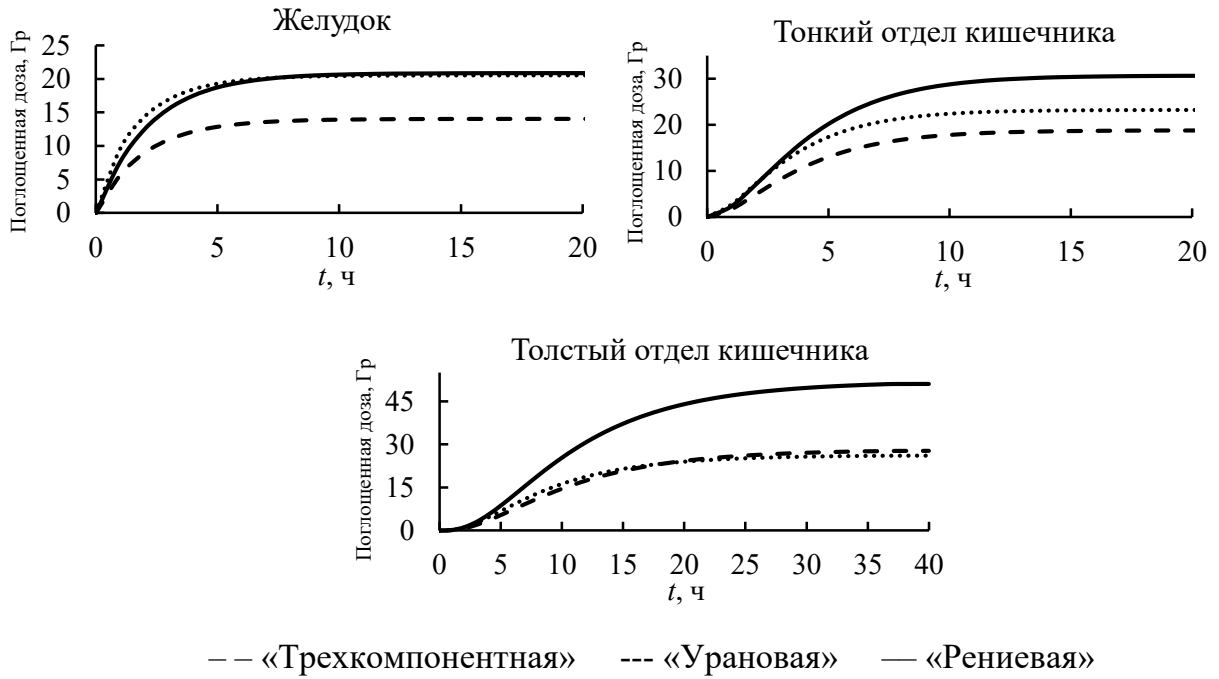


Рисунок 3.5 – Динамика формирования поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ крыс после однократного перорального поступления «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных ОРЧ с активностью 740 МБк/кг массы животных

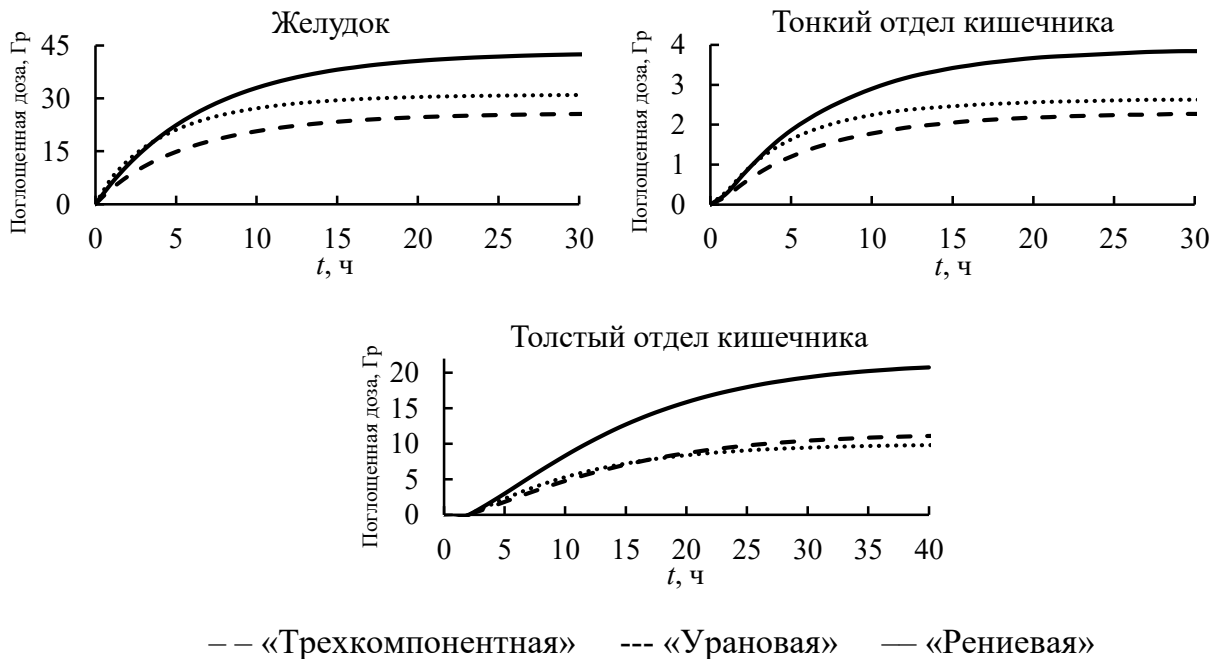


Рисунок 3.6 – Динамика формирования поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ морских свинок после однократного перорального поступления

«трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных ОРЧ с активностью 740 МБк/кг массы животных

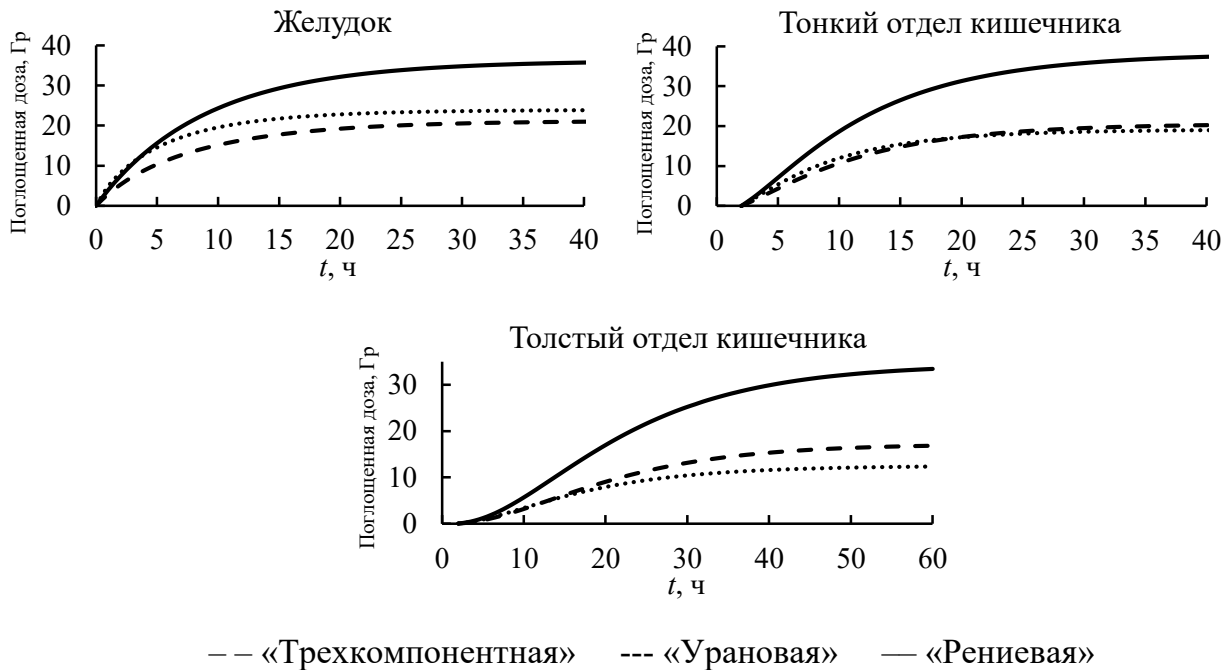


Рисунок 3.7 – Динамика формирования поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ поросят после однократного перорального поступления «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных ОРЧ с активностью 740 МБк/кг массы животных

Анализируя рисунки 3.5-3.7, можно заметить, что по истечении 12 ч после поступления одинаковых количеств «урановых» и «трехкомпонентных» ОРЧ поглощенные дозы для всех отделов менее всего различаются у свиней (не более 10%). У морских свинок поглощенные дозы после поступления одинаковых количеств «урановых» и «трехкомпонентных» ОРЧ для всех отделов различаются примерно на 16%, а у крыс на ~ 20%. Для всех животных наиболее выраженные различия в накопленных поглощенных дозах от этих двух моделей на момент 12 ч проявляются в желудке, а наименее выраженные в толстом отделе кишечника. Максимальные различия в величинах поглощенных доз, сформировавшихся после поступления одинаковых количеств «урановых» и «трехкомпонентных» ОРЧ, проявляются следующим образом: поглощенная доза в желудке от «урановой» модели превышает дозу для «трехкомпонентной» модели у поросят на 36% (за 2 ч), у крыс на 32% (за 10 ч), и у морских свинок более чем на 24% (за 10 ч). А в свою очередь, доза

от «трехкомпонентных» ОРЧ превышает дозу для «урановых» у поросят в толстом отделе кишечника примерно на 27% к 60 ч после однократного поступления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что «урановая» и «трехкомпонентная» модели достаточно близки между собой в плане процесса дозообразования в поверхностном слое слизистой оболочки. Принимая во внимание то, что погрешность оценки дозиметрических параметров формирования поглощенных доз определяется точностью математического моделирования транспорта РЧ, удалось установить, что наибольшая близость величин доз для «урановой» и «трехкомпонентной» моделей проявляется в толстом отделе кишечника крыс и морских свинок и в тонком отделе кишечника свиней, где, согласно результату применения U критерия Манна-Уитни ($p = 0,05$), не было обнаружено статистически значимых различий.

«Рениевая» модель характеризуется более медленным по сравнению с «урановой» и «трехкомпонентной» моделями радиоактивным распадом и более низкой средней энергией β -излучения по сравнению с «трехкомпонентной» моделью. Поэтому, как и предполагалось, из-за более медленного радиоактивного распада нуклидов «рениевой» модели, поглощенные дозы, сформированные в поверхностном слое слизистой оболочки ЖКТ, для всех рассматриваемых животных и для всех отделов их пищеварительного тракта превышают поглощенные дозы, полученные при воздействии ОРЧ «трехкомпонентной» и «урановой» моделей. Для морских свинок и свиней эти различия особенно значительны как в желудке, так и в толстом и тонком отделах кишечника. У крыс наибольшее отличие сформированной дозы для «рениевой» модели от двух других моделей наблюдается в толстом отделе кишечника.

Из рисунков видно, что в целом распределение сформированных поглощенных доз β -облучения для каждого из отделов ЖКТ имеет однотипный характер для всех трех моделей. Данная тенденция сохраняется для всех видов экспериментальных животных. Однако по величине сформированной поглощенной дозы, доза β -облучения от «рениевой» модели в среднем в 2 раза превышает дозы для «трехкомпонентной» и «урановой» моделей. Согласно результатам применения U критерия Манна-Уитни ($p = 0,05$), дозы для «рениевой» модели имеют статистически значимые отличия от доз для «трехкомпонентной» и «урановой» моделей для всех животных и для всех отделов, кроме желудка крыс, где между сформированными дозами от «урановой» и «рениевой» моделей не было выявлено существенных отличий.

3.2.2 Результаты оценки неравномерности β -облучения желудка животных по площади слизистой оболочки

Результаты прямых измерений мощностей поглощенных доз β -облучения стенки желудка поросят позволили представить детальную картину распределения их величин по внутренней поверхности слизистой оболочки. Для этого всю внутреннюю поверхность слизистой оболочки желудка приняли за 100%, а весь экспериментально определенный диапазон мощностей поглощенных доз был разделен на шесть групп. В таблице 3.2 представлены диапазоны мощностей поглощенных доз, соответствующие им величины средних мощностей поглощенных доз в каждом диапазоне и процент от общей площади поверхности слизистой оболочки желудка, облученной после поступления в ЖКТ поросят ОРЧ «трехкомпонентной» модели с удельной активностью 370 МБк/кг массы тела животного.

Таблица 3.2 – Картина распределения мощностей доз по поверхности слизистой оболочки желудка поросят через 4 ч после однократного перорального поступления с кормом «трехкомпонентных» ОРЧ с удельной активностью 370 МБк/кг массы тела животного [12]

ΔP , сГр/ч	\bar{P} , сГр/ч	Количество детекторов	Облучаемая площадь, %
6–25	13 ± 2	12	15
26–44	31 ± 4	36	46
45–63	51 ± 6	20	25
64–82	75 ± 8	6	8
83–100	92 ± 12	2	3
101–120	111 ± 14	2	3

Мощность поглощенной дозы, усредненная согласно (2.7) по всей поверхности слизистой оболочки желудка (по всем детекторам), составила $41,1 \pm 5,8$ сГр/ч, что удовлетворительно согласуется с результатом, полученным на основе камерной модели (37 сГр/ч) при условии гомогенного распределения ОРЧ в содержимом желудка и 2π -геометрии β -облучения слизистой оболочки. Из таблицы 3.2 видно, что максимально возможная кратность превышения среднего уровня облучения ($P_{\max}/P_{\text{средн.}}$) составляет около 3 раз. Неравномерность распределения мощностей поглощенных доз (P_{\max}/P_{\min}) в желудке достигает 20 раз. При этом, на основную площадь слизистой оболочки желудка приходится

лучевая нагрузка близкая к среднему значению (~71%) и около 14% стенки подвергается максимальному облучению, где наиболее вероятно развитие язвенного поражения слизистой оболочки. К сожалению, более детальный анализ неравномерности распределения поглощенных доз β -излучения ограничен размерами детекторов (6×6 мм²). Мощности дозы, зарегистрированные детекторами, определяются частицами, взвешенными в содержимом желудка, ОРЧ, депонированными на поверхности слизистой оболочки, и частицами, сконцентрированными в областях морфологических неоднородностей слизистой оболочки, например, в желудочных ямках. В исследованиях по изучению патологоанатомической картины результатов радиационного воздействия, именно в этих областях наибольшего концентрирования ОРЧ обнаруживались язвенные поражения слизистой оболочки.

С целью определения областей слизистой оболочки, для которых свойственно депонирование частиц (а значит и повышенная дозовая нагрузка), в экспериментах на крысах было изучено распределение ОРЧ в содержимом желудка с использованием метода автордиографии. На рисунке 3.8 приведены радиограммы желудков крыс, умерщвленных через 1, 3 и 6 ч после однократного перорального введения ОРЧ.

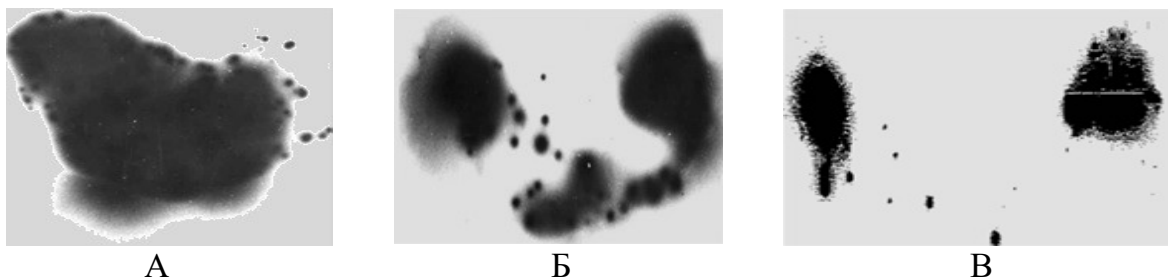


Рисунок 3.8 – Радиограммы желудков крыс, умерщвленных через 1 (А), 3 (Б) и 6 (В) ч после внутрижелудочного введения ОРЧ [228]

Из первой радиограммы (рисунок 3.8 А) видно, что по истечении первого часа после введения, ОРЧ демонстрируют заметную склонность к равномерному распределению в содержимом желудка. Однако уже через 3 ч после поступления ОРЧ начинает проследиваться тенденция к специфическому распределению частиц. Видно, что на фоне постепенного выведения частиц совместно с содержимым, значительная часть ОРЧ задерживается вблизи кардиальной (*pars cardiaca*) части желудка (Рисунок 3.8 Б). Через 6 ч

наблюдается значительное концентрирование частиц в кардиальной и особенно в пилорической (*pars pylorica*) частях желудка (Рисунок 3.8 В). Из последней радиограммы видно, что около 32% внутренней поверхности стенки желудка крысы (~11,5% в кардиальной части и ~20% в пилорической части), вследствие депонирования ОРЧ, подвергались дозовой нагрузке близкой к максимальной. Именно в этих частях желудка крысы впоследствии наблюдались наиболее интенсивные язвенные радиационные поражения 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 гастроэзофагеальный сфинктер (*ostium cardiacum*), разделяющий пищевод и желудок и препятствующий обратному выбросу пищи в пищевод. Задержке ОРЧ в пилорическом отделе желудка, в привратнике (*pylorus*), 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, еще одной причиной депонирования ОРЧ является гравитационное осаждение частиц с плотностью, превышающей плотность кормовых масс [53], наиболее выраженное для содержимого с низкой концентрацией сухого вещества (менее 10%) [224].

3.2.3 Результаты оценки неравномерности β -облучения желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных по глубине в структурных слоях стенки его отделов

Наблюдаемые различия в радиобиологических эффектах от использованных моделей ОРЧ указывают на то, что одной лишь величины средней поглощенной дозы в поверхностном слое недостаточно для того, чтобы достоверно трактовать наблюдаемые различия. Данное обстоятельство отмечается при внутреннем облучении лабораторных животных [8, 14] и наиболее ярко выражено при воздействии ОРЧ на более толстые стенки отделов ЖКТ жвачных животных [229].

Различия в радиобиологическом действии «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» ОРЧ заключались в следующем [229]:

А – в случае инкорпорации в организм ОРЧ «трехкомпонентной» и «урановой» мо-

делей, развитие радиационно-индуцированных язвенных поражений происходит практически в идентичные сроки, а при попадании в организм «рениевых» ОРЧ, язвы проявляются в более поздние сроки с момента начала радиационного воздействия. Под воздействием смесей ПЯД, входящих в состав «трехкомпонентной» и «урановой» моделей, происходит поражение не только слизистой оболочки, но и более глубокозалегающих мышечной и серозной оболочек (к примеру, в сычуге и преджелудках жвачных животных). Поражающее действие радионуклидов, входящих в состав «рениевой» модели, распространяется исключительно на слизистую оболочку отделов ЖКТ;

Б – поступление в организм животных «урановых» ОРЧ приводит к более ярко выраженным клиническим проявлениям изменений картины крови, костномозгового кровообращения, полостного и пристеночного пищеварения, по сравнению с изменениями, вызванными инкорпорированием «трехкомпонентных» и «рениевых» ОРЧ. Интегральными выражениями этих процессов являются более низкие показатели выживаемости экспериментальных животных при воздействии «урановых» ОРЧ, по сравнению с воздействием «трехкомпонентных» и «рениевых» модельных частиц при равных поступивших активностях [229].

Обстоятельство Б обусловлено вкладом в суммарную дозу внутреннего γ -излучения ПЯД, который существенно зависит от массы содержимого ЖКТ [80] и для лабораторных грызунов составляет $< 5\%$. Обстоятельство А определяется характером глубинного распределения поглощенной дозы β -излучения в структурных слоях стенки ЖКТ. В связи с этим имеется необходимость изучения глубинного распределения доз β -облучения стенок органов пищеварительного тракта экспериментальных животных. На рисунке 3.9 приведены функции ослабления сформированной дозы β -облучения стенки желудка и тонкого отдела кишечника поросят после однократной пероральной инкорпорации ОРЧ «трехкомпонентной» и «рениевой» моделей с активностью 370 МБк/кг массы тела животных.

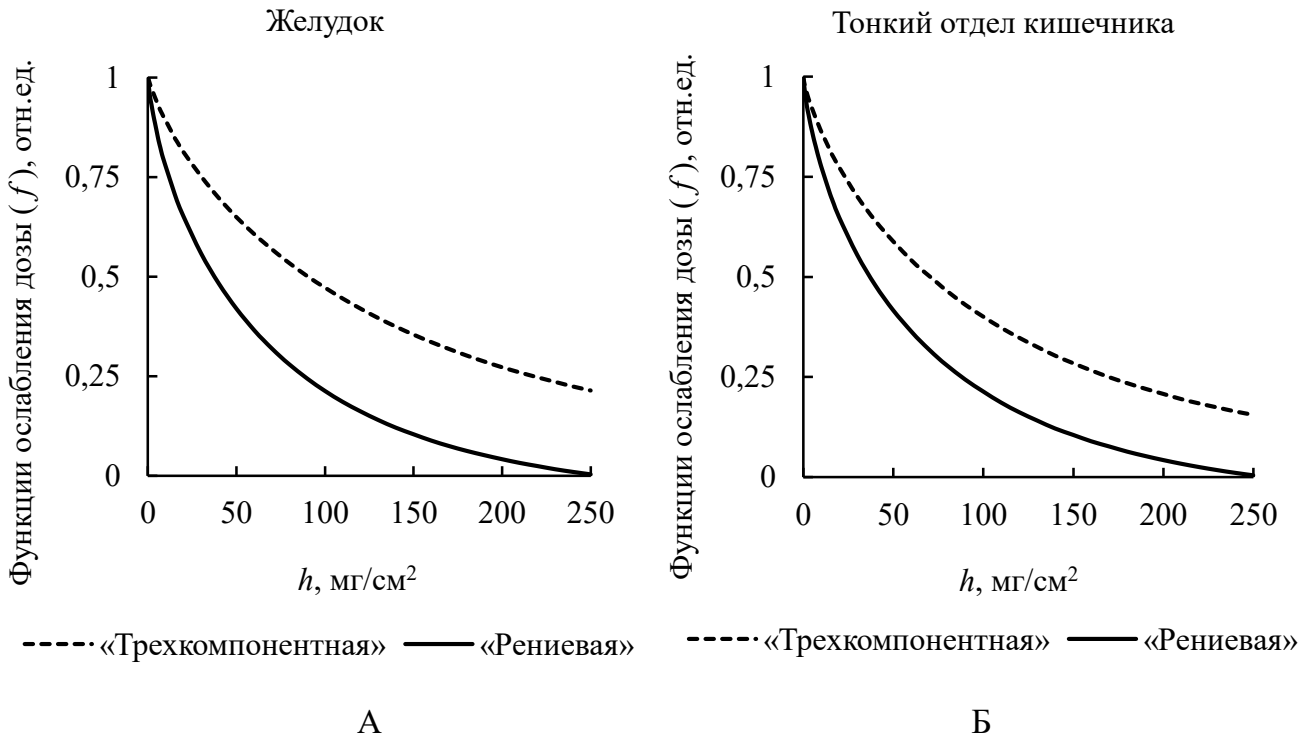


Рисунок 3.9 – Функции ослабления (f) поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта поросят «трехкомпонентными» и «рениевыми» ОРЧ: (А) – функции ослабления, сформированные за 25 ч после поступления в желудок поросят модельных ОРЧ; (Б) – функции ослабления, сформированные за 25 ч после поступления в тонкий отдел кишечника поросят модельных ОРЧ [213]

Из графиков, представленных на рисунке 3.9, можно заметить, что более «жесткое» β -излучение «трехкомпонентной» модели будет оказывать более существенное воздействие на низлежащие структурные слои стенки рассматриваемых органов по сравнению с относительно «мягким» β -излучением «рениевой» модели.

Согласно функциям ослабления, представленным на рисунке 3.9, величины средних поглощенных доз $D_{\text{сред.}}$, отн. ед., в стенке желудка и тонкого отдела кишечника определяли с использованием выражения 3.8

$$D_{\text{сред.}} = \int_{h_1}^{h_2} \frac{D(h)}{h_2 - h_1} dh, \quad (3.8)$$

где h_1 – начальная точка отсчета глубины, мг/см²;

h_2 – показатель, соответствующий максимальной глубине в биологической ткани,

мг/см².

Согласно выражению (3.8), 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.

При оценке вклада фотонного излучения в величину суммарной поглощенной дозы с использованием кода VarSkin 4 было установлено, что на поверхности слизистой оболочки вклад данного вида излучения в величину суммарной дозы облучения не превышает 0,5% для «трехкомпонентной» и 1% для «рениевой» модели. В этом случае разница в дозе составляет 3 и 2 порядка соответственно. Однако с увеличением глубины в биологической ткани наблюдается возрастание вклада фотонного излучения в суммарную дозу. Данная картина проявляется за счет ослабления β -излучения, связанного с увеличением глубины в биологической ткани. В нашем случае фотонное, а в особенности γ -излучение, практически не ослабляется на малых глубинах. Сама по себе величина дозы от фотонного излучения претерпевает не столь значительные изменения, но ее процентное соотношение постепенно увеличивается за счет ослабления вклада β -излучения. Также увеличению вклада фотонного излучения способствует процесс многократного рассеяния фотонов в материале (биологической ткани). В целом наблюдаемая картина подтверждает утверждение о том, что на поверхности материала для β -излучения радиационные потери будут на несколько порядков ниже, чем потери на ионизацию [230, 231].

3.2.4 Результаты разработки дозиметрической шкалы степеней тяжести (проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у моногастричных животных

При оценке диапазонов поглощенных доз, которые предполагалось включить в дозиметрическую шкалу степеней проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, встал вопрос о выборе отделов (органов), имеющих в нашем случае определяющее значение с точки зрения радиационного поражения. Известно, что для короткоживущих радионуклидов, желудок, при условии достаточного времени нахождения в нем труднорастворимых радиоактивных материалов, можно считать органом наиболее кри-

тичным с точки зрения радиационного поражения. В нашем исследовании было установлено, что за период времени среднего пребывания ОРЧ (особенно «трехкомпонентных» и «урановых») в желудке морских свинок и поросят, активность этих частиц вследствие радиоактивного распада снижается на 35-50% (рисунок 2.1). Данное обстоятельство приводит к формированию наибольших поглощенных доз, и как следствие, к более тяжелым язвенно-некротическим поражениям именно в желудке указанных животных. При последующем постепенном накоплении и выведении ОРЧ в отделах кишечника наблюдаются меньшие дозы облучения, приводящие в итоге к менее тяжелым радиационным поражениям и уже не имеющие определяющего значения на фоне доз, вызывающих тяжелое язвенное поражение желудка.

Скорость прохождения пищи и радиоактивных материалов через пищеварительный тракт оказывает значительное влияние на тяжесть радиационного поражения [5]. Это обстоятельство также подтверждают экспериментальные результаты, полученные на крысах. У крыс основная масса модельных ОРЧ достаточно быстро покидает желудок и тонкий отдел кишечника, а дольше всего такие частицы находится в толстом отделе кишечника. При таком типе распределения, время нахождения частиц в желудке и тонком отделе кишечника не столь большое и, как следствие, в этих отделах формируются меньшие величины доз и менее выраженные поражения слизистой оболочки. При этом толстому отделу кишечника свойственны более существенные радиационные поражения из-за формирования наибольших поглощенных доз.

В связи с отмеченными обстоятельствами, при разработке дозиметрической шкалы степеней проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, есть основания в качестве наиболее критически важных отделов ЖКТ в плане радиационного поражения труднорастворимыми ОРЧ принять желудок у морских свинок и поросят и толстый отдел кишечника у крыс. К сожалению, ограниченное количество проведенных экспериментов не позволило установить диапазоны средних поглощенных доз для свиней, как это было сделано для лабораторных грызунов, поэтому для поросят наблюдаемые эффекты сравнивали с приблизительными расчетными значениями поглощенных доз. При этом учитывали ранее полученные результаты формирования доз в критических отделах ЖКТ экспериментальных животных, которые позволили установить коэффициенты конверсии, связывающие значения поглощенных доз с поступившей активностью «трехкомпонентных» ОРЧ, составляющей 1 МБк/кг (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Коэффициенты конверсии для расчета поглощенных доз, сформированных в критических отделах ЖКТ после однократного перорального поступления «трехкомпонентных» ОРЧ, Гр·кг/МБк

Объекты исследований	Коэффициенты конверсии, Гр·кг/МБк
Крысы	0,038
Морские свинки	0,035
Свиньи	0,029

В основу сравнительного анализа была положена классификация острого радиационного язвенного гастрита у морских свинок, предложенная В.А. Бударковым и А.С. Зенкиным [8, 14] в зависимости от величины поступившей активности, выраженной в МБк/кг. Ниже представлена сравнительная характеристика показателей средних поглощенных доз для критически важных отделов ЖКТ животных с клиническими и патологоанатомическими особенностями, свойственными различным степеням проявления заболевания [201, 232].

Легкая степень. С учетом выбора отделов, имеющих определяющее значение с точки зрения тяжести радиационного поражения, диапазоны поглощенных доз от «трехкомпонентных» ОРЧ 4-14 Гр для крыс и 4-13 Гр для морских свинок, а также величины поглощенных доз менее 11 Гр для поросят, вызывают развитие легкой степени острого радиационного язвенного гастроэнтероколита. Для данной степени заболевания характерно течение без проявления ярко выраженных клинических симптомов. При данной степени не удалось зафиксировать существенно снижение массы тела экспериментальных животных. Основными внешними признаками наличия заболевания можно считать кратковременное снижение двигательной активности и непродолжительное отсутствие у животных пищевой возбудимости. При проведении патологоанатомических исследований в срок до 15-20 суток после поступления ОРЧ, на слизистой оболочке желудка обнаруживаются признаки острого гастрита, в подавляющем большинстве случаев без очаговых изъязвлений. При данной степени наблюдается 100% выживаемость экспериментальных животных.

Средняя степень. Диапазоны поглощенных доз от «трехкомпонентных» ОРЧ 14-42 Гр для крыс и 13-39 Гр для морских свинок, а также величины поглощенных доз примерно равные 11 Гр для поросят вызывают развитие средней степени заболевания. При

средней степени наблюдаются более ярко выраженные клинические симптомы заболевания, проявляющиеся в угнетении общего состояния, снижении аппетита и массы тела, отсутствии двигательной активности (адинамии), проявлении очаговой алопеции. Также отмечается отечность и воспаление слизистой оболочки ануса, приступы диареи с примесью крови в кале и учащенное мочеиспускание. При патологоанатомических исследованиях обнаруживаются признаки острого радиационного поражения, в некоторых случаях с развитием, чаще всего в желудке, язвенно-некротических очагов. Желудочный эпителиальный покров в основном сохраняет свою целостность, тем не менее, в результате проведения гистологических исследований устанавливается заметное истончение слизистой оболочки и атрофия слизистых желез с ярко выраженным пикнозом ядер их клеток. Для данной степени, при сопутствующем наборе радиационно-индуцированных повреждений ЖКТ, характерна 20-40% смертность среди экспериментальных животных. Начало периода восстановления у выживших животных приходится на вторую (крысы) и третью (морские свинки) неделю после поступления модельных ОРЧ. В таких случаях на местах локализации язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ обнаруживаются следы регенерации в виде рубцовой соединительной ткани.

Тяжелая степень. Диапазоны поглощенных доз от «трехкомпонентных» ОРЧ 42-57 Гр для крыс и 39-53 Гр для морских свинок, а также величины поглощенных доз примерно равные 21 Гр для поросят вызывают развитие тяжелой степени заболевания. Для тяжелой степени характерно формирование клинической картины заболевания примерно в те же сроки, что и при средней со всеми вышеперечисленными симптомами, однако с той разницей, что степень выраженности данных симптомов заметно сильнее. В начальный период развития заболевания, соответствующий 2-5 суткам после инкорпорации ОРЧ, на слизистой оболочке желудка и толстого отдела кишечника обнаруживаются разрозненные гиперемированные участки. На 6-20-е сутки после поступления ОРЧ в так называемый период разгара заболевания, на месте гиперемированных участков располагаются очаги язвенно-некротических поражений. Помимо уже упомянутых симптомов, для периода разгара тяжелой степени заболевания характерны дистрофические изменения почек и печени, а также незначительное уменьшение размеров селезенки. Показатель смертности варьируется от 40 до 80%, а большая часть летальных исходов наблюдается у крыс на 2-й, а у морских свинок на 3-4-й неделе после однократного поступления ОРЧ. У

поросят все структурные отделы пищеварительного тракта имеют следы тяжелого лучевого поражения. В результате проведения гистологических исследований, во всех отделах пищеварительного тракта обнаруживаются дегенеративно-некробиотические изменения и явные признаки глубокого расстройства кровообращения. Глубокие некротические и атрофические изменения стенки на всем протяжении кишечной трубки обнаруживаются уже на третьи сутки после инкорпорации ОРЧ. Также отмечаются следы эрозии с нарушениями целостности эпителия, приводящими в дальнейшем к его отторжению. В ряде случаев на слизистой оболочке регистрируются язвы неправильной округлой формы, диаметр которых варьируется от 2 до 10 см, а также признаки некроза глубоких слоев стенки органов. В наиболее тяжелых случаях, на тканях, окружающих изъязвления, отмечается отек подслизистого слоя. На некоторых участках дно язв может достигать подслизистого, мышечного или даже серозного слоя стенки желудка, вплоть до возникновения прободных (перфоративных) язв, вызывающих возникновение разлитого перитонита, чего не наблюдается при инкорпорации «рениевых» ОРЧ.

Крайне тяжелая степень. Величины поглощенных доз от «трехкомпонентных» ОРЧ, превышающие 42 Гр для крыс, 39 Гр для морских свинок и 21 Гр для поросят, вызывают развитие крайне тяжелой степени острого радиационного язвенного гастроэнтероколита. Для крайне тяжелой степени характерно стремительное течение болезни, при котором начальный период и период разгара заболевания протекают практически одновременно. При всех ранее перечисленных симптомах, но в более короткие сроки, чем для тяжелой степени, путем проведения патологоанатомических исследований выявляется наличие пневмонии, острого геморрагического гастроэнтероколита, дистрофических изменений печени, почек и атрофии селезенки. Исход заболевания смертельный в 100% случаев, при этом крысы погибают уже на 4-6-е сутки, а морские свинки на 6-10-е сутки после однократного поступления ОРЧ. У морских свинок и поросят язвенно-некротические поражения слизистых оболочек отмечаются уже через двое суток после однократной инкорпорации модельных ОРЧ.

В таблице 3.4 более подробно приведены величины поступивших активностей и соответствующие им величины и диапазоны средних поглощенных доз β -излучения от «трехкомпонентных» ОРЧ, характерные для каждой отдельно взятой степени проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у экспериментальных животных.

Таблица 3.4 – Степени проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у экспериментальных животных в зависимости от величин поступившей активности «трехкомпонентных» ОРЧ и величин (диапазонов) поглощенных доз в отделах ЖКТ [213]

Степень болезни	Удельная активность ОРЧ, МБк/кг	Объекты исследований	Поглощенная доза, Гр		
			Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник
Легкая	100–370	Крысы	1,9–7,0	2,5–9,4	3,8–14,1
		Морские свинки	3,5–12,9	0,3–1,1	1,6–5,8
	до 370	Свиньи	< 10,6	<10,3	< 8,6
Средняя	370–1100	Крысы	7,0–20,9	9,4–27,9	14,1–41,8
		Морские свинки	12,9–38,5	1,1–3,4	5,8–17,0
	370	Свиньи	~ 10,6	~ 10,3	~ 8,6
Тяжелая	1100–1500	Крысы	20,9–28,5	27,9–38,0	41,8–57,0
		Морские свинки	38,5–52,5	3,4–4,7	17,0–23,2
	740	Свиньи	~ 21,2	~ 20,6	~ 17,2
Крайне тяжелая	> 1500	Крысы	> 28,5	> 38,0	> 57,0
		Морские свинки	> 52,5	> 4,7	> 23,2
	> 740	Свиньи	> 21,2	> 20,6	> 17,2

Таким образом, на основании расчетных данных, приведенных в таблице 3.4, представляется возможность предложить следующую дозиметрическую шкалу степеней проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита по диапазонам средних поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки отделов ЖКТ [213], имеющих критическое (решающее) значение в плане радиационного поражения (желудок у морских свинок и свиней, толстый отдел кишечника у крыс): для легкой степени у крыс – от 4 до 14 Гр, у морских свинок – от 4 до 13 Гр, у поросят, по совокупности проанализированных признаков радиационного поражения, – от 1 до 5 Гр; для средней степени заболевания у крыс – от 14 до 42 Гр, у морских свинок – от 13 до 39 Гр, у поросят – от 5 до 11 Гр; для тяжелой степени у крыс – от 42 до 57 Гр, у морских свинок – от 39 до 53 Гр, у поросят – от 11 до 21 Гр; для крайне тяжелой степени у крыс – более 57 Гр, у морских свинок – более 53 Гр, у поросят – более 21 Гр. При этом, согласно экспериментальным данным [13], в очагах

локализации наиболее тяжелых язвенно-некротических поражений дозы внутреннего облучения способны превышать средние значения примерно в 3 раза.

Для сравнения в таблицах 3.5 и 3.6 представлены величины поступивших активностей и диапазоны (величины) средних поглощенных доз β -излучения от «урановых» и «рениевых» ОРЧ, соотнесенные с соответствующими степенями проявления заболевания у экспериментальных животных.

Таблица 3.5 – Степени проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у экспериментальных животных в зависимости от величин поступившей активности «урановых» ОРЧ и величин (диапазонов) поглощенных доз в отделах ЖКТ

Степень болезни	Удельная активность ОРЧ, МБк/кг	Объекты исследований	Поглощенная доза, Гр		
			Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник
Легкая	100–370	Крысы	2,8–10,3	3,1–11,6	3,5–13,1
		Морские свинки	4,2–15,5	0,4–1,3	1,4–5,0
	до 370	Свиньи	< 12,0	< 9,6	< 6,3
Средняя	370–1100	Крысы	10,3–30,5	11,6–34,6	13,1–39,0
		Морские свинки	15,5–46,2	1,3–3,9	5,0–14,8
	370	Свиньи	~ 12,0	~ 9,6	~ 6,3
Тяжелая	1100–1500	Крысы	30,5–41,6	34,6–47,1	39,0–53,2
		Морские свинки	46,2–63,0	3,9–5,3	14,8–20,2
	740	Свиньи	~ 23,9	~ 19,5	~ 12,5
Крайне тяжелая	> 1500	Крысы	> 41,6	> 47,1	> 53,2
		Морские свинки	> 63,0	> 5,3	> 20,2
	> 740	Свиньи	> 23,9	> 19,5	> 12,5

Таблица 3.6 – Степени проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у экспериментальных животных в зависимости от величин поступившей активности «рениевых» ОРЧ и величин (диапазонов) поглощенных доз в отделах ЖКТ

Степень болезни	Удельная активность ОРЧ, МБк/кг	Объекты исследований	Поглощенная доза, Гр		
			Желудок	Тонкий кишечник	Толстый кишечник
Легкая	100–370	Крысы	2,8–10,4	4,1–15,3	7,0–26,0
		Морские свинки	5,8–21,5	0,5–2,0	3,0–10,8
	до 370	Свиньи	< 18,1	< 19,1	< 17,2
Средняя	370–1100	Крысы	10,4–31,0	15,3–45,5	26,0–77,3
		Морские свинки	21,5–64,0	2,0–5,8	10,8–32,2
	370	Свиньи	~ 18,1	~ 19,1	~ 17,2
Тяжелая	1100–1500	Крысы	31,0–42,2	45,5–62,1	77,3–98,2
		Морские свинки	64,0–87,3	5,8–7,9	32,2–43,8
	740	Свиньи	~ 36,2	~38,2	~ 34,4
Крайне тяжелая	> 1500	Крысы	> 42,2	> 62,1	> 98,2
		Морские свинки	> 87,3	> 7,9	> 43,8
	> 740	Свиньи	> 36,2	> 38,2	> 34,4

Сравнив результаты, представленные в таблицах 3.4 и 3.5, можно заметить, что в случае инкорпорации «урановых» ОРЧ, расчетные величины средних поглощенных доз в основном превышают аналогичные показатели для «трехкомпонентных» ОРЧ, за исключением меньших величин средних поглощенных доз для тонкого кишечника свиней и толстого кишечника для всех животных. Как и ожидалось, величины средних поглощенных доз от инкорпорации «рениевых» ОРЧ для всех экспериментальных животных и для всех отделов их пищеварительного тракта превышают аналогичные показатели как для «трехкомпонентной», так и для «урановой» модели.

В целом, если проводить параллель с желудочно-кишечным синдромом ОЛБ, основным и определяющим отличием острого радиационного язвенного гастроэнтероколита от данного заболевания будет являться наличие ярко выраженных очаговых радиационно-индуцированных язвенно-некротических поражений ЖКТ различной степени тя-

жести. Также при внутреннем облучении труднорастворимыми ОРЧ, вызывающем развитие у поросят язвенного гастроэнтероколита, не наблюдаются сопутствующие ярко выраженные внешние признаки поражения, такие как отеки конечностей, морды и ушей, а также множественные обширные наружные кровоизлияния на кожном покрове, присущие поражению при общем γ -облучении. Меньшему поражению подвергается кровеносная и лимфатическая системы. В плане сроков протекания заболевания наблюдаются различия в периодах возникновения летальных исходов [9].

Сопоставление наблюдаемых радиационных эффектов с дозиметрической картиной внутреннего облучения позволяет отметить, что диапазон доз (10-20 Гр общего внешнего γ -облучения) [4], соответствующий 100% летальному ЖКТ синдрому ОЛБ, соизмерим 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%; $LD_{20} \sim 13-14$ Гр) и средней и тяжелой степени у свиней (смертность 20-80%; $LD_{40} \sim 11$ Гр; $LD_{80} \sim 20$ Гр).

Величины $LD_{50/30}$ [91, 233], свойственные ОЛБ, обусловленной внешним γ -облучением, для крыс и поросят в 5-8, а для морских свинок более чем в 10 раз меньше величин для аналогичного показателя при остром радиационном язвенном гастроэнтероколите. Такие различия могут указывать на существенный вклад в поражение организма внешнего γ -облучения красного костного мозга и тонкого отдела кишечника, присущего костномозговой форме ОЛБ.

Результаты, представленные в разделе 3.2 позволяют сделать следующие выводы:

1. Основными дозиметрическими параметрами радиационного поражения являются средние поглощенные дозы в отделах ЖКТ, дозы облучения в очагах язвенного поражения и неравномерность облучения по площади и по глубине в структурных слоях стенок отделов.
2. При пероральном поступлении «трехкомпонентных», «урановых» и «рениевых» модельных частиц с одинаковыми величинами активности динамика формирования поглощенных доз имеет однотипный характер для каждого из отделов ЖКТ всех задействованных экспериментальных животных.
3. По величине поглощенной дозы, сформированной в поверхностном слое слизистой оболочки, «рениевая» модель в среднем в 2 раза превосходит «трехкомпонентную»

и «урановую» модели, в связи с более длительным по сравнению с «урановой» и «трехкомпонентной» моделями радиоактивным распадом.

4. Было установлено, что в связи с более «мягким» β -излучением частиц «рениевой» модели, дозы облучения этими частицами глубоководных слоев стенки отделов пищеварительного тракта примерно в 2 раза меньше, чем дозы облучения от частиц «трехкомпонентной» модели.
5. Неравномерность β -облучения желудка экспериментальных животных (P_{\max}/P_{\min}) по площади слизистой оболочки (на примере для поросят) достигает 20 раз, а максимально возможная кратность превышения среднего уровня облучения ($P_{\max}/P_{\text{средн.}}$) составляет около 3 раз. При этом основная площадь слизистой оболочки желудка (~71%) подвергается среднему уровню облучения, а около 14% поверхности стенки желудка (в кардиальной и пилорической частях) подвергается максимальному облучению.
6. 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.
7. Причинами депонирования радиоактивных частиц в кардиальной и пилорической частях желудка являются деятельность желудочных сфинктеров, относительно глубокие желудочные ямки, а также процесс гравитационного осаждения.
8. Соотнесение дозиметрических показателей с клинической и патологоанатомической картинами радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных животных позволило разработать дозиметрическую шкалу 4-х степеней тяжести (проявления) острого радиационного язвенного гастроэнтероколита.
9. По диапазонам средних поглощенных доз в поверхностном слое слизистой оболочки (желудка у морских свинок и поросят, толстого отдела кишечника у крыс): 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.

10. Диапазон доз (LD_{100} 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 (LD_{20} ~13-14 Гр) и средней и тяжелой степени у свиней (LD_{40} ~11 Гр; LD_{80} ~ 20 Гр).

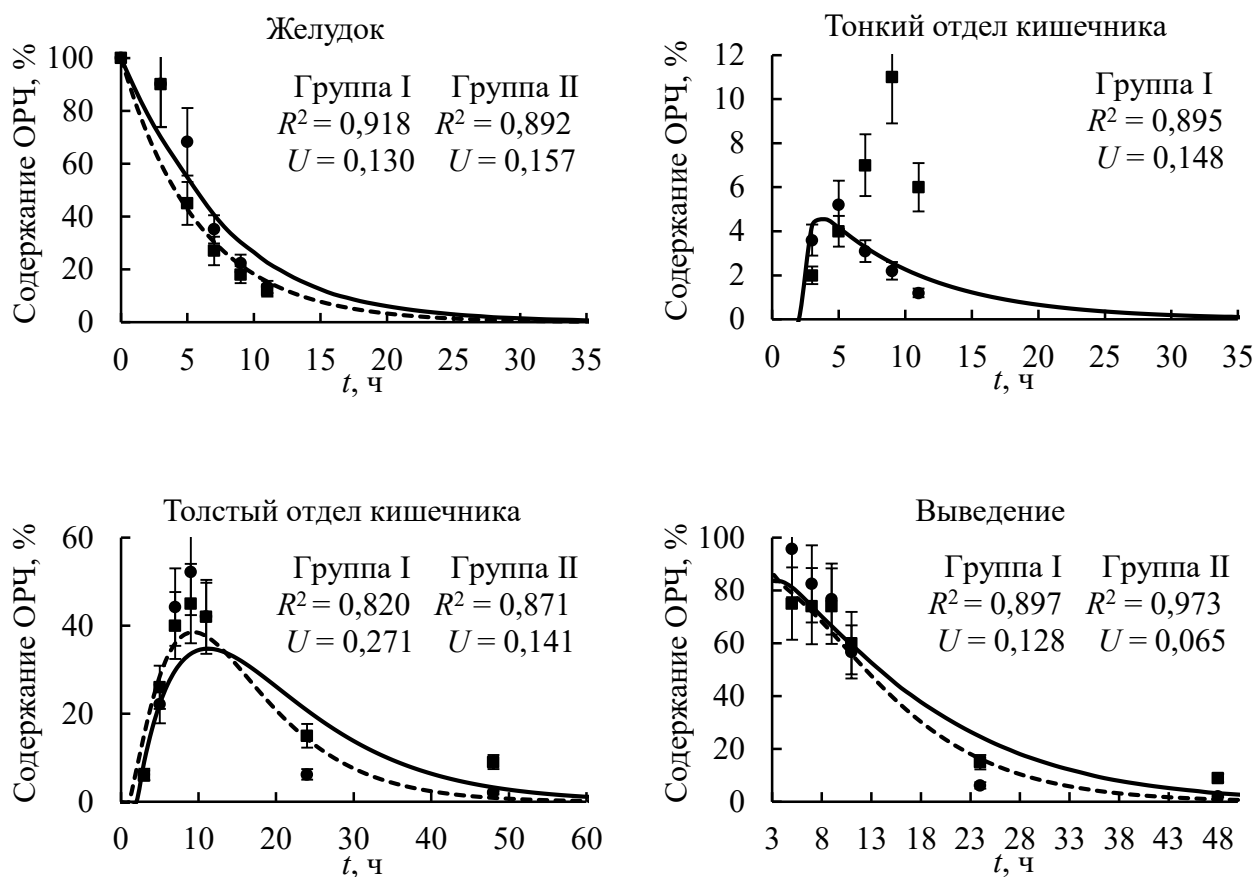
Основные результаты исследований, описанные в разделе 3.2, опубликованы в работах [201, 210, 213, 227, 232, 234, 235, 236].

3.3 Анализ результатов применения глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии радиационных поражений пищеварительного тракта морских свинок при инкорпорации радиоактивных частиц

Результаты, полученные в предыдущих разделах диссертационной работы, были использованы для анализа эффективности применения глауберовой соли в качестве средства антидотной терапии радиационных поражений ЖКТ моногастричных животных на примере морских свинок.

3.3.1 Влияние глауберовой соли на транспорт труднорастворимых радиоактивных частиц в пищеварительном тракте морских свинок

На рисунке 3.10 представлена динамика изменения содержания ОРЧ (согласно таблице 2.6) для всех отделов пищеварительного тракта морских свинок, не получивших глауберову соль (группа I) и получивших глауберову соль (группа II) через 3 ч после поступления ОРЧ, в сравнении с функциями, полученными в результате процесса математического моделирования с использованием трехкамерной модели транспорта ОРЧ в ЖКТ морских свинок (рисунок 3.1 Б).



● Эксперимент (I) ■ Эксперимент (II) — Моделирование (I) --- Моделирование (II)

Рисунок 3.10 – Динамика изменения содержания и выведения ОРЧ с удельной активностью 30 МБк/кг для всех отделов ЖКТ морских свинок, получивших (группа II) и не получивших глауберову соль (группа I), % от поступившего количества [237]

Анализируя приведенные на рисунке 3.10 экспериментальные данные, можно отметить, что для желудка морских свинок прослеживается слабая тенденция к ускорению динамики выведения ОРЧ для животных второй группы, которым через 3 ч после внутрижелудочной инкорпорации ОРЧ вводили глауберову соль. При этом подобие явного ускорения эвакуации труднорастворимых частиц отмечалось через 2 ч после введения антитод-терапевтического средства.

Обращает на себя внимание атипичное распределение РЧ в тонком отделе кишечника морских свинок второй группы. 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. Так, в работе [38] отмечалось наличие периодической зависимости мощности дозы на белой линии живота стельных коров в области расположения мечевидного отростка после выпаса на пастбище, на котором были распылены труднорастворимые РЧ. На гипотетическом уровне данное явление можно объяснить, связав его с моторикой рубца, способствующей вымыванию и взвешиванию в содержимом депонированных РЧ с фундальной поверхности вентрального мешка рубца, с последующим возвращением этих частиц в область депонирования. Таким образом, время их взаимодействия с поверхностью слизистой оболочки заметно сокращается.

Для толстого отдела кишечника характерны незначительные изменения динамики выведения ОРЧ, проявляющиеся в меньшей величине максимального значения их содержания. Эффект от слабительного средства, описанный выше для тонкого отдела кишечника, сохраняется и в разжиженном содержимом толстого отдела кишечника.

Касательно результатов математического моделирования, из рисунка 3.10 видно, что в целом результат данной процедуры имеет более чем удовлетворительную степень достоверности, о чем свидетельствуют полученные величины коэффициента детерминации (R^2) и коэффициента несовпадения Тейла (U). Исключением является процедура моделирования для тонкого отдела кишечника морских свинок, получивших антидот-терапевтическое средство, для которого не удалось с удовлетворительной степенью точности описать транспорт ОРЧ с помощью камерной модели. Для животных второй группы, так же как и для животных первой группы, наиболее удовлетворительное согласие экспериментальных и расчетных данных было получено для выведения ОРЧ из желудка и из пищеварительного тракта в целом. Помимо динамики изменения содержания ОРЧ в отделах ЖКТ животных (рисунок 3.10) были получены величины констант скорости транспорта ОРЧ для всех отделов ЖКТ морских свинок обеих групп (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Константы скорости транспорта ОРЧ в ЖКТ морских свинок, а также среднее время пребывания ОРЧ и кормовых масс в пищеварительном тракте животных, не получивших глауберову соль (группа I) и получивших глауберову соль (группа II)

Группа	Константы скорости транспорта ОРЧ, ч^{-1}			Среднее время пребывания (MRT), ч	
	k_1	k_2	k_3	Кормовые массы	ОРЧ
Группа I	0,123	1,710	0,096	12–18 ^[217-219]	21,0
Группа II	0,170	–	0,130		15,0

Из материалов, представленных в таблице 3.7, прослеживается тенденция к увеличению констант скорости выведения ОРЧ из ЖКТ морских свинок, получивших глауберову соль (группа II), по сравнению с аналогичными показателями данного параметра для животных первой группы. Константа, характеризующая скорость выведения ОРЧ из тонкого отдела кишечника животных второй группы, не указана в таблице 3.7, поскольку она имеет лишь формальный характер и была получена в процессе оптимизации кинетических параметров модели для описания динамики выведения ОРЧ из толстого отдела кишечника. Результат, полученный для тонкого отдела кишечника, не оказывает существенного влияния на оценку дозиметрических характеристик внутреннего облучения животных в связи с более быстрым прохождением ОРЧ через данный отдел по сравнению с другими отделами ЖКТ и, как следствие, наименьшими значениями поглощенных доз и наименее выраженными эффектами радиационного поражения слизистой оболочки.

Для проведения оценки среднего времени пребывания ОРЧ в пищеварительном тракте экспериментальных животных был использован метод моментов (выражение 2.1), согласно результатам применения которого прослеживается тенденция к уменьшению рассчитанных значений MRT за счет введения морским свинкам глауберовой соли с 21 до 15 ч. Более того, заметно, что величина MRT для ОРЧ, применительно к животным второй группы, достигла значения, входящего в диапазон величин MRT для кормовых масс.

В целом, как уже было указано ранее, представленные выше значения констант скорости транспорта ОРЧ и величины MRT для соответствующих отделов ЖКТ животных I и II группы отражают лишь тенденцию к ускорению выведения модельных частиц в результате применения солевого слабительного средства. По результатам сравнительного анализа изменения транспортных характеристик ОРЧ в отделах ЖКТ животных обеих групп (таблица 2.6) не удалось установить явных статистически значимых различий. Данное обстоятельство позволяет усомниться в том, что наблюдаемая тенденция к ускорению

эвакуации частиц из ЖКТ морских свинок может быть рассмотрена в качестве единственной наиболее значимой причины депрессии тяжести радиационного повреждения внутренней поверхности стенок отделов пищеварительного тракта.

3.3.2 Влияние применения глауберовой соли на формирование поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта морских свинок

После определения транспортных характеристик модельных ОРЧ в ЖКТ морских свинок обеих групп, для последующей оценки эффективности применения глауберовой соли в качестве средства предотвращения и терапии радиационно-индуцированных поражений слизистой оболочки ЖКТ, всем животным вводили «трехкомпонентные» ОРЧ с активностью, вызывающей развитие тяжелой степени острого радиационного язвенного гастроэнтероколита [94]. При проведении расчетов использовали данные о средних массах тел и средних массах содержимого отделов ЖКТ морских свинок I и II группы, представленные в таблице 2.6 параграфа 2.8.

На рисунке 3.11 приведена динамика формирования поглощенных доз β -облучения желудка и толстого отдела кишечника морских свинок обеих групп после однократного перорального поступления ОРЧ «трехкомпонентной» модели с активностью 1500 МБк/кг массы тела животных.

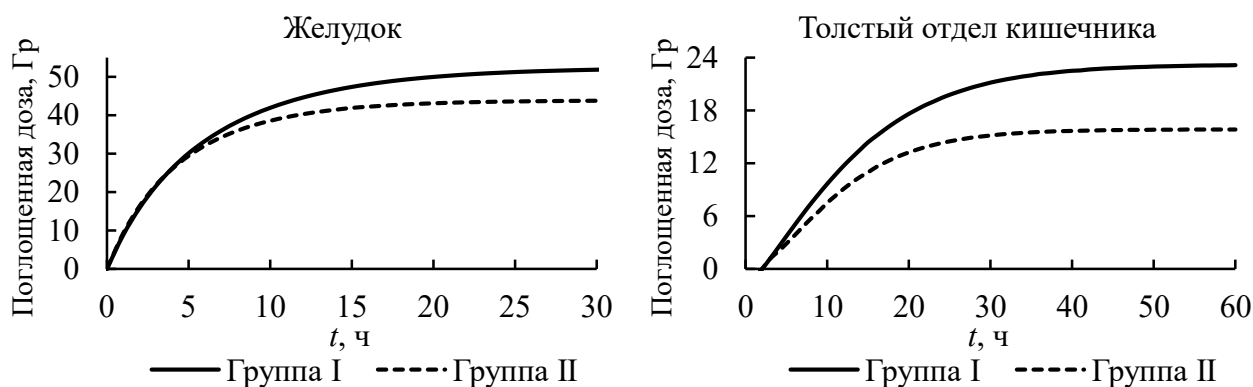


Рисунок – 3.11 Динамика формирования поглощенных доз β -облучения желудка и толстого отдела кишечника морских свинок I и II группы

В качестве одного из основных дозиметрических параметров, используемых для оценки эффективности проведения различных защитных мероприятий или применения

антидот-терапевтических средств, в данной работе рассматривается величина предотвращенной дозы, т.е. величина прогнозируемой дозы, формирования которой удалось избежать путем своевременного приема выбранного антидота [238]. В нашем случае средняя предотвращенная доза $\bar{D}_{пред}$, Гр, представляет собой разность расчетных величин сформированной средней поглощенной дозы для первой группы – $\bar{D}_{Группа I}$ и сформированной средней поглощенной дозы для второй группы – $\bar{D}_{Группа II}$.

$$\bar{D}_{пред} = \bar{D}_{Группа I} - \bar{D}_{Группа II} \quad (3.9)$$

Из графиков, представленных на рисунке 3.11 видно, что согласно выражению (3.9) величина средней предотвращенной дозы в случае для желудка составляет 8,4 Гр, а величина средней предотвращенной дозы в случае для толстого отдела кишечника составляет 7,3 Гр. Различия между величинами доз для морских свинок первой и второй группы, согласно результатам использования U критерия Манна-Уитни ($p = 0,05$), являются статистически значимыми как для желудка, так и для толстого отдела кишечника.

В качестве альтернативного варианта расчета величин доз облучения пищеварительного тракта морских свинок, предотвращенных путем введения глауберовой соли, выступал вариант оценки данного показателя опираясь на результаты изучения выживаемости экспериментальных животных. Методика изучения процесса развития радиационного язвенного поражения пищеварительного тракта и определения показателей выживаемости морских свинок после внутрижелудочной инкорпорации ОРЧ «трехкомпонентной» модели описана в работе [94]. Согласно результатам, приведенным в данном источнике, внутрижелудочное инкорпорирование «трехкомпонентных» ОРЧ с активностью 1500 МБк/кг привело к гибели всех морских свинок (20 из 20) до истечения 30 суток. В экспериментах с применением глауберовой соли у группы животных, которым вводили данное антидот-терапевтическое средство, на фоне его приема наблюдалась 40% выживаемость (выжило 8 из 20 особей). Учитывая наблюдаемые результаты, можно сделать предположение, что трехдневный курс приема глауберовой соли эквивалентен уменьшению уровней внутреннего облучения организма экспериментальных животных до значений, приводящих к гибели 60% морских свинок. По нашим оценкам 60% летальности со-

ответствует 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 (наблюдалась 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 будет вычисляться согласно выражению

$$\overline{D}_{\text{пред}} = \overline{LD}_{100} - \overline{LD}_{60} \quad (3.10)$$

Получаем, что $\overline{D}_{\text{пред}}$, достигнутая путем введения глауберовой соли и найденная с помощью выражения (3.10), 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 вполне может достигать ~ 21 Гр в областях обнаружения очаговых язвенных поражений. При таких величинах средних предотвращенных доз, достигнутых введением глауберовой соли, отмечается уменьшение степени тяжести радиационного язвенно-некротического поражения ЖКТ примерно на 80% (за 15 суток) по сравнению с группой животных не получивших лечение. У морских свинок, подвергшихся терапевтическим процедурам, период наиболее ярко выраженных проявлений язвенного процесса в желудке характеризуется смещением на более поздние сроки. Подобный эффект приводит к полному отсутствию возникновения тяжелых язвенных поражений у 60% морских свинок, прошедших терапию глауберовой солью, на фоне 100% поражения животных из первой группы. За 30 суток примерно на 60% (по сравнению с животными из первой группы) увеличился показатель интенсивности заживления радиационно-индуцированных изъязвлений.

Немаловажно отметить тот факт, что вышеизложенные материалы, являющиеся результатами исследований по изучению положительного воздействия глауберовой соли на ЖКТ морских свинок, перорально получивших ОРЧ, имеют высокую степень корреляции с материалами исследований воздействия данного терапевтического средства на овец, подвергнутых сочетанному радиационному воздействию [94]. Данное обстоятельство свидетельствует об определенном сходстве патогенеза развития язвенного гастроэнтероколита, вызванного радиационным воздействием, у лабораторных животных и овец.

Результаты, представленные в разделе 3.3 позволяют сделать следующие выводы:

1. Из результатов математического моделирования прослеживается слабая тенденция к увеличению констант скорости транспорта ОРЧ для группы морских свинок, получивших глауберову соль. При этом величина *MRT* ОРЧ уменьшается с 21 ч (для группы I) до 15 ч (для группы II) за счет введения морским свинкам данного антидот-терапевтического средства.
2. Величина средней предотвращенной дозы для желудка (критически важного органа с точки зрения радиационного поражения морских свинок труднорастворимыми ОРЧ), согласно методике, базирующейся на принципе камерного анализа, составляет 8,4 Гр. Аналогичный показатель, оцененный исходя из результатов изучения выживаемости животных, равняется 7,0 Гр. При этом максимальная предотвращенная доза в областях локализации очаговых язвенных поражений может достигать не менее 21 Гр.
3. Терапевтический эффект от введения глауберовой соли с целью антидотной терапии радиационных повреждений пищеварительного тракта моногастричных животных «горячими» РЧ (на примере морских свинок) проявляется в снижении тяжести радиационного язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, смещении на более поздние сроки проявлений язвенного процесса и повышении интенсивности заживления радиационно-индуцированных изъязвлений.

Основные результаты исследований, описанные в разделе 3.3, опубликованы в работах [94, 237].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что в последние десятилетия наблюдается значительное увеличение интереса мирового научного сообщества к вопросам, касающимся защиты человека и животных от различного рода антропогенных источников ионизирующих излучений, анализ общедоступных отечественных и зарубежных публикаций позволил выявить существенную нехватку научных исследований и экспериментальных данных в области изучения поведения труднорастворимых «горячих» радиоактивных частиц в пищеварительном тракте человека и моногастричных животных и связанными с их инкорпорацией радиобиологическими эффектами.

Диссертационная работа является частью серии многолетних исследований ВНИИСХР (ВНИИРАЭ) и ряда институтов соисполнителей, направленных на изучение комплекса основных радиологических аспектов загрязнения окружающей природной среды и сельскохозяйственных экосистем радиоактивными частицами в результате наземных ядерных взрывов. В качестве отправной точки для осуществления процедуры математического моделирования процесса транспорта труднорастворимых РЧ в структурных элементах пищеварительного тракта экспериментальных животных и проведения последующих дозиметрических расчетов были использованы экспериментальные материалы, полученные на базе ныне не функционирующего уникального радиологического комплекса лаборатории № 8 ВНИИВВиМ (ФИЦВиМ), созданного под научным руководством профессора И.А. Чистякова с целью оценки возможных негативных последствий воздействия основных поражающих факторов ядерных взрывов на различных сельскохозяйственных животных. К сожалению, в конце 80-х гг. прошлого века дальнейшие исследования в данной области были приостановлены. Данное решение не позволило довести до логического завершения целый ряд радиобиологических исследований, в том числе и в областях β -, γ -дозиметрии и анализа радиобиологического действия применительно к инкорпорированным радионуклидам, присутствующим в составе радиоактивных частиц. Наряду с незаконченностью исследований, экспериментальные данные, полученные в те годы, обладали рядом практических ограничений, как, например, рассмотрение исключительно сценария загрязнения радиоактивными материалами в составе локальных выпадений после наземных ядерных взрывов, что на тот момент сделало затруднительным привязку к частицам иного происхождения. Более того, установленные радиобиологические

эффекты внутреннего облучения пищеварительного тракта животных были проанализированы в терминах активности со строгой зависимостью от величины введенной активности частиц, поступивших в организм животных, моделирующих, преимущественно характеристики радиоактивного распада и β -излучение реальных продуктов мгновенного деления. Подобная трактовка также затрудняет прямое использование экспериментальных результатов радиобиологического действия с целью прогнозирования последствий воздействия на организм РЧ другого происхождения. Особенно сложно в этом случае трактовать дозиметрическую картину для случаев внутреннего облучения при пероральной и/или ингаляционной инкорпорации ГРЧ. Тем не менее столь уникальные экспериментальные результаты многолетних исследований было решено проанализировать в рамках настоящей диссертационной работы с использованием современных методов математического моделирования. Согласно установившимся радиобиологическим представлениям, в качестве меры радиобиологического действия выступает величина поглощенной дозы ионизирующего излучения, которая позволяет осуществить процедуру экстраполяции наблюдаемых радиобиологических эффектов на альтернативные сценарии радиоактивного загрязнения, в частности, на попадание во внешнюю природную среду частиц, содержащих элементы ядерного топлива. Такой современный подход способствует адекватному соотнесению наблюдаемых патологических процессов с конкретными величинами и/или диапазонами установленных поглощенных доз.

В соответствии с поставленными задачами, в рамках диссертационной работы были затронуты основные аспекты механизмов распределения в ЖКТ и радиационного воздействия труднорастворимых РЧ на организм свиней и лабораторных животных, начиная с детального описания основных закономерностей транспорта РЧ в отделах пищеварительного тракта этих животных, формирования поглощенных доз β -облучения, вызывающего возникновение язвенно-некротических поражений и заканчивая соотнесением наблюдаемого радиобиологического эффекта от инкорпорации ГЧ с конкретными величинами (диапазонами) сформированных поглощенных доз β -облучения слизистой оболочки ЖКТ.

Удовлетворительное согласие экспериментальных результатов и результатов математического моделирования позволило перейти к осуществлению расчетов поглощенных доз β -облучения поверхностного слоя слизистой оболочки отделов ЖКТ моногастричных

животных. Дополнительно, с помощью специализированного дозиметрического программного продукта, была произведена оценка дозовой нагрузки на структурные слои стенки желудка поросят от ОРЧ «трехкомпонентной» и «рениевой» моделей, которая позволила представить дозиметрическое обоснование наблюдаемым клинической и патологоанатомической картинам радиационного поражения.

Основной отличительной особенностью радиационного поражения пищеварительного тракта животных труднорастворимыми «горячими» ОРЧ является наличие язвенных поражений ЖКТ различной степени тяжести, определяющими факторами которого были признаны крайне неравномерное распределение частиц в содержимом отделов ЖКТ, концентрирование частиц на отдельных участках слизистой оболочки с последующим формированием локальных уровней β -облучения, превышающих средние значения поглощенных доз более чем в 3 раза.

По совокупности клинических симптомов и итогам изучения патологоанатомической картины, результат радиационного поражения пищеварительного тракта моногастрических животных инкорпорированными «горячими» РЧ ранее был квалифицирован как острый радиационный язвенный гастроэнтероколит, отличающийся от желудочно-кишечного синдрома ОЛБ наличием очаговых язвенно-некротических поражений. И одним из основных результатов выполнения диссертационной работы стала предложенная оригинальная дозиметрическая шкала крайне тяжелой, тяжелой, средней и легкой степени проявления острого радиационного язвенного гастроэнтероколита, полученная путем соотнесения величин поглощенных доз β -облучения поверхностного слоя слизистой оболочки отделов ЖКТ моногастрических животных с градационными степенями проявления данного заболевания, позволяющая экстраполировать результаты радиобиологического действия модельных частиц на сценарии радиоактивного загрязнения окружающей среды частицами различного происхождения.

В финальной части настоящей диссертационной работы комплекс вышеописанных расчетных оценок был применен для анализа эффективности применения глауберовой соли в качестве противолучевого лечебного препарата, использованного для антидотной терапии радиационных поражений ЖКТ моногастрических животных, вызванных внутренним облучением радиоактивными частицами, моделирующими локальные выпадения наземного ядерного взрыва на силикатных почвах. В качестве количественной характеристики положительного эффекта от применения данного антидот-терапевтического

средства выступили величины доз внутреннего облучения модельными ОРЧ, предотвращенных путем введения в организм животных глауберовой соли.

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 отдельно взятый 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 глубокозалегающих 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 патолого-анатомической 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНИИВВиМ – Всесоюзный научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии (название актуально на 1958-1992 гг.)

ВНИИРАЭ – Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии

ВНИИСХР – Всесоюзный научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии (название актуально на 1970-1992 гг.)

ГРЧ – «горячие» радиоактивные частицы

ГЧ – «горячие» частицы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – ионизирующее излучение

КРС – крупный рогатый скот

НКРЗ – национальная комиссия по радиационной защите

ОЛБ – острая лучевая болезнь

ОРЧ – оплавленные радиоактивные частицы

ПМД – продукты мгновенного деления

ПЯД – продукты ядерного деления

РЧ – радиоактивные частицы

СИЯП (СИП) – Семипалатинский испытательный ядерный полигон

ФИЦВиМ – Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии

LD_{50} – полуметальная доза облучения

LD_{100} – летальная доза облучения

MRT – mean retention time (среднее время удержания)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Steeves, G. Ready, Set, Getting to Go: US Nuclear Test Readiness Posture / G. Steeves // *Strategic Studies Quarterly*. — 2020. — V. 14. — № 3. — 27 p.
2. Ruff, T.A. Ending nuclear weapons before they end us: current challenges and paths to avoiding a public health catastrophe / T.A. Ruff // *Journal of public health policy*. — 2022. — P. 1–13.
3. Rump, A. Preparing for a «dirty bomb» attack: the optimum mix of medical countermeasure resources / A. Rump [et al.] // *Military Medical Research*. — 2021. — V. 8. — № 1. — P. 1–16.
4. Радиобиология. Радиационная безопасность сельскохозяйственных животных / Под ред. В.А. Бударкова и А.С. Зенкина. — М.: ИКЦ «Колос-с», 2018. — 440 с.
5. Калистратова, В.С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, П.Г. Нисимов, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко, М.М. Цапков под ред. В.С. Калистратовой. — Москва: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012. — 464 с.
6. Пристер, Б.С. Проблемы сельскохозяйственной радиобиологии и радиоэкологии при загрязнении окружающей среды молодой смесью продуктов ядерного деления: монография / Б.С. Пристер. — Чернобыль: Ин-т проблем безопасности АЭС, 2008. — 320 с.
7. Гребенюк, А.Н. Радиационная медицина: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.И. Евдокимов, В.В. Салухов, А.А. Тимошевский. — СПб.: Политехника-сервис, 2013. — 156 с.
8. Бударков, В.А. Ветеринарная радиобиология // Сб. мат. конф. Под общ. ред. В.А. Бударкова. — Покров, 1983. — 135 с.
9. Проблемы животноводства в зоне следа наземного ядерного взрыва / Под ред. Б.Н. Анненкова. — Обнинск: ВНИИСХРАЭ, 1980. — 233 с.
10. Johnson, I.E. Retention of simulated fallout by sheep and cattle / I.E. Johnson, A.J. Lovaas // *Survival of food crops and livestock in the event of nuclear war: Proc. of Symposium Brookhaven National Lab. Ed. D.W. Bensen and A.N. Sparrow*. — Oak Ridge, 1971. — P. 173–177.

11. Miller, J.K. Comparison of fecal excretions of scandium-46 tagged sand and soluble cerium-144 by calves / J.K. Miller, W.F. Byrne, W.A. Lyke // *Health Phys.* — 1972. — V. 22. — № 5. — P. 461–465.
12. Пантелеев, Л.И. Теоретические и экспериментальные разработки дозиметрических моделей сельскохозяйственных объектов при радиоактивном загрязнении территорий / Л.И. Пантелеев, Б.Н. Анненков, И.А. Сарапульцев [и др.] — Обнинск: ВНИИРАЭ. — 1981. — 180 с.
13. Сарапульцев, И.А. Распределение поглощенных доз в желудочно-кишечном тракте свиней при поступлении с кормом оплавленных радиоактивных частиц / И.А. Сарапульцев, И.М. Расин, Г.В. Козьмин // В сб.: Проблемы животноводства в зоне следа наземного ядерного взрыва. Под общ. ред. Б.Н. Анненкова. — Обнинск, 1980. — С. 203–210.
14. Бударков, В.А. Материалы научной конференции, посвященной 25-летию ВНИИВВиМ. Секция ветеринарная радиобиология / Под общ. ред. В.А. Бударкова, А.А. Торубаровой, О.Н. Карпова. — Покров: ВНИИВВиМ, 1984. — 141 с.
15. Shichijo, K. Internal exposure to neutron-activated ^{56}Mn dioxide powder in Wistar rats—Part 2: pathological effects / K. Shichijo [et al.] // *Radiation and Environmental Biophysics.* — 2017. — V. 56. — № 1. — P. 55–61.
16. Stepanenko, V. Microdistribution of internal radiation dose in biological tissues exposed to ^{56}Mn dioxide microparticles / V. Stepanenko, A. Kaprin, S. Ivanov [et al.] // *Journal of Radiation Research.* — 2022. — V. 63. — № Supplement_1. — P. i21–i25.
17. Stepanenko, V. Overview and analysis of internal radiation dose estimates in experimental animals in a framework of international studies of the sprayed neutron-induced ^{56}Mn radioactive microparticles effects / V. Stepanenko, A. Kaprin, S. Ivanov, P. Shegay, V. Bogacheva, M. Hoshi // *Journal of Radiation Research.* — 2022. — V. 63. — № Supplement_1. — P. i8–i15.
18. Бударков, В.А. Фармакотерапия повреждений желудочно-кишечного тракта животных радиоактивными частицами / В.А. Бударков, А.С. Зенкин, Н.В. Грехова, Г.В. Козьмин // *Радиационная биология. Радиозэкология.* — 2021. — Т. 61. — № 5. — С. 481–494.

19. Charles, M. Health implications of Dounreay fuel fragments: Estimates of doses and risks / M. Charles, J. Harrison, P. Darley [et al.] // Society for Radiological Protection. — 2005. — P. 23–29.
20. Быховский, А.В. Горячие аэрозольные частицы при техническом использовании атомной энергии / А.В. Быховский, О.М. Зараев. — М.: Атомиздат, 1974. — 250 с.
21. Limit for exposure to «hot particles» on the skin // MD: National Council on Radiation Protection. — 1990. — № 106. — 54 p.
22. Lang, S. Biokinetics of nuclear fuel compounds and biological effects of nonuniform radiation / S. Lang [et al.] // Environmental health perspectives. — 1995. — V. 103. — № 10. — P. 920–934.
23. Gesell, T.N. Biological Effects and Exposure Limits for «Hot Particles» (NCRP REPORT No. 130) / T.N. Gesell [et al.]. — Bethesda: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1999. — № 130. — 263 p.
24. Эйзенбад, М. Радиоактивность внешней среды / Перевод с англ. Р.М. Алексахина [и др.] Под ред. и с предисл. П.П. Лярского. — М.: Атомиздат, 1967. — 332 с.
25. Sondhaus, C.A. Some thoughts on Victor P. Bond and his work / C.A. Sondhaus // Health Physics. — 1996. — V. 70. — № 6. — P. 780–780.
26. Geesaman, D.P. An analysis of the carcinogenic risk from an insoluble alpha-emitting aerosol deposited in deep respiratory tissue: addendum / D.P. Geesaman // Lawrence Radiation Lab. — 1968. — № UCRL-50387 (Add.). — 66 p.
27. Tamplin, A. A report on the inadequacy of existing radiation standards related to internal exposure of man to insoluble particles of plutonium and other alpha-emitting hot particles. Radiation standards for hot particles / A. Tamplin, T. Cochran // Natural Resources Defense Council. — 1974. — V. 5. — № 14. — 64 p.
28. Рыбалко, С.И. Горячие частицы чернобыльского выброса. Проблемы чернобыльской зоны відчуження / С.И. Рыбалко, Э.А. Рыбакова // Київ наукова думка. — 1994. — Т. 1. — С. 117–123.
29. Charles, M.W. Hot particle dosimetry and radiobiology — past and present / M.W. Charles, J.D. Harrison // Journal of Radiological Protection. — 2007. — V. 27. — № 3A. — P. A97.

30. Toivonen, H. Aerosols from Chernobyl: particle characteristics and health implications / H. Toivonen, K. Servomaa, T. Rytömaa // Hot particles from the Chernobyl fallout (H. Philipsborn, F. Steinhausler eds). — Theuern, 1988. — P. 97–105.
31. Darley, P.J. Origins and dosimetry of «hot particles» from nuclear plant operation / P.J. Darley, M.W. Charles, I.E. Othman, A.S. Aydarous, A.J. Mill // Radiation protection dosimetry. — 2000. — V. 92. — № 1–3. — P. 131–137.
32. Калинин, Б.А. Физическое материаловедение: учебник для вузов / Под общей ред. Б.А. Калина. — М.: МИФИ, 2008. — 636 с.
33. Aarkrog, A. Environmental radiation and radioactive releases / A. Aarkrog // International Journal of Radiation Biology. — 1990. — V. 57. — № 4. — P. 619–631.
34. Gorlachev, I.D. Research and systematization of «hot» particles in the Semipalatinsk nuclear test site soils – methodology and first results / I.D. Gorlachev, B.B. Knyazev, T.N. Kvochkina, S.N. Lukashenko // International conference «Nuclear and Radiation Physics». — Almaty, 2005. — P. 482–483.
35. Александров, Ю.А. Основы радиационной экологии: Учебное пособие / Ю.А. Александров. — Йошкар-Ола: Мар. гос. ун-т, 2007. — 268 с.
36. Rajewsky, B. Heisse teilchen. Untersuchung radioaktiver Partikel aus dem Jahre 1961 / B. Rajewsky, T. Franke, E. Groos, J. Heyder, A. Kaul, W. Lippert, M. Rajewsky // Atompraxis. — 1962. — V. 7. — P. 1–24.
37. Lukashenko, S. Radioactive particles released from different sources in the Semipalatinsk Test Site / S. Lukashenko, A. Kabdyrakova, O.C. Lind, I. Gorlachev, A. Kunduzbayeva, T. Kvochkina, K. Janssens, W. De Nolf, Yu. Yakovenko, B. Salbu // Journal of environmental radioactivity. — 2020. — V. 216. — 19 p.
38. Тер-Сааков, А.А. Разработка частиц, моделирующих радиационные и физико-химические свойства радиоактивной пыли, выпадающей на локальных следах наземных ядерных взрывов / А.А. Тер-Сааков [и др.]. — М.: ВНИИСХРАЭ, 1975. — 92 с.
39. Куринный, В.Д. Моделирование радиоактивных частиц локальных выпадений наземных ядерных взрывов: дисс. ... канд. физ.-мат. наук / Куринный Вячеслав Демьянович — М., 1977. — 106 с.

40. Cuddihy, R.G. Characteristics of radioactive particles released from the Chernobyl nuclear reactor / R.G. Cuddihy, G.L. Finch, G.J. Newton, F.F. Hahn, J.A. Mewhinney, S.J. Rotenberg, D.A. Powwers // *Environmental science & technology*. — 1989. — V. 23. — № 1. — P. 89–95.
41. Kutkov, V.A. Reconstruction of the Size of Nuclear Fuel Particle Aerosol by the Investigation of a Radionuclide Behaviour in the Body of the Chernobyl Accident Witnesses / V.A. Kutkov // *Proc. IRPA*. — 1996. — V. 2. — P. 448–450.
42. Гаргер, Е.К. Вторичный подъем радиоактивного аэрозоля в приземном слое атмосферы / Е.К. Гаргер. — Чернобыль: Институт проблем безопасности АЭС, 2008. — 192 с.
43. Ibrahim, S. Alimentary Tract Absorption (f1 Values) for Radionuclides in Local and Regional Fallout from Nuclear Tests / S. Ibrahim, S. Simon, A. Bouville, D. Melo, H. Beck // *Health Phys.* — 2010. — V. 99. — № 2. — P. 233–251.
44. Norman, J.H. Availability of radioiodine in fallout / J.H. Norman. — San Diego, CA: Gulf General Atomic Co., 1973.
45. Ansoborlo, E. Review and Critical Analysis of Available in vitro Dissolution Tests / E. Ansoborlo, M.H. Henge'-Napoli, V. Chazel, R. Gibert, R.A. Guilmette // *Health Phys.* — 1999. — V. 77. — № 6. — P. 638–645.
46. Алексеев, Ю.В. Тяжелые металлы в почвах и растениях / Ю.В. Алексеев. — Л.: Атомиздат, 1987. — 140 с.
47. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов / Ред. В.А. Филова. — Л.: Химия, 1990. — 732 с.
48. Danesi, P.R. Hot particles & the cold war / P.R. Danesi // *IAEA Bulletin*. — 1998. — V. 40. — № 4. — P. 43–46.
49. Feihney, C.J. Interpretation of the fecal excretion patterns of solute and particle markers introduced into rumen of sheep / C.J. Feihney // *J. Agr. Sci. Camb.* — 1983. — V. 101. — № 3. — P. 575–581.
50. Sullivan, M.F. Beta Irradiation of Rat Intestine: Long-Term Studies After Daily Yttrium-90 Ingestion / M.F. Sullivan, S. Marks, R.C. Thompson // *The American Journal of Pathology*. — 1963. — V. 43. — № 4. — 527 p.

51. Sullivan, M.F. Acute toxicity of beta-emitting radionuclides that may be released in a reactor accident and ingested / M.F. Sullivan [et al.] // *Radiation research*. — 1978. — V. 73. — № 1. — P. 21–36.
52. Sigg, M. Stochastic and non-stochastic [i.e. non-stochastic] effects of beta-hot particles in tissue: Doctoral Thesis / Sigg Martina Noëlle. — Dörfingen, 1997. — 96 p.
53. Hoelzel, F. The rate of passage of inert materials through the digestive tract / F. Hoelzel // *Am. J. Physiol.* — 1930. — V. 92. — P. 466–497.
54. Козьмин, Г.В. Транспорт радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте овец / Г.В. Козьмин, В.Г. Епимахов, А.С. Снегирев [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2018. — Т. 58. — № 3. — С. 305–318.
55. Lang, S. Behavior of neutron-activated uranium dioxide dust particles in the gastrointestinal tract of the rat / S. Lang, T. Raunemaa // *Radiation research*. — 1991. — V. 126. — № 3. — P. 273–279.
56. Astle, M.J. CRC handbook of chemistry and physics. Physical constants of inorganic compounds, 64th ed. 1983-1984 / M.J. Astle, R. Weast [et al.] — FL: CRC Press, 1983. — 2386 p.
57. Shiraishi, Y. Absorption and retention of ^{144}Ce and ^{95}Zr - ^{95}Nb in newborn, juvenile and adult rats / Y. Shiraishi, R. Ichikawa // *Health physics*. — 1972. — V. 22. — № 4. — P. 373–378.
58. Mirell, S. Biological retention of fission products from the Chernobyl plume / S. Mirell, W. Bland // *Health Phys.* — 1989. — V. 57. — P. 649–652.
59. Aungst, B. Gastrointestinal absorption of toxic agents / B. Aungst, D. Shen. — Amsterdam: Elsevier, 1986. — P. 29–56.
60. Volkheimer, G. The phenomenon of persorption / G. Volkheimer, F. Schulz // *Digestion*. — 1968. — V. 1. — P. 213–218.
61. LeFevre, M.E. Intestinal absorption of particulate matter / M.E. LeFevre, D. Joel // *Life Sciences*. — 1977. — V. 21. — № 10. — P. 1403–1408.
62. Бонд, Б. Радиационная гибель млекопитающих / Б. Бонд, Г. Флиднер, Д. Аршамбо — М.: Атомиздат, 1971. — 277 с.
63. Анненков, Б.Н. Основы сельскохозяйственной радиологии / Б.Н. Анненков, Е.В. Юдинцева. — М.: Агропромиздат, 1991. — 287 с.

64. Tuttle, W. Irradiation of the gastrointestinal tract of the rat insoluble beta emitters / W. Tuttle, W.E. Rothe // In *Gastrointestinal Radiation Injury* (M.F. Sullivan, Ed.). Excerpta Medica Foundati. — New York, 1968. — P. 485–497.
65. Kaurin, D.G. Effects of Radioactive Hot Particles on Pig Skin / D.G. Kaurin, J.W. Baum, A.L. Carsten, J.O. Archambeau, C.W. Schaefer // US Nuclear Regulatory Commission (NRC). — 1997. — V. 29. — № NUREG/CR-6531., BNL-NUREG-52499. — 314 p.
66. Charles, M.W. The hot particle problem / M.W. Charles // *Radiation Protection Dosimetry*. — 1991. — V. 39. — № 1–3. — P. 39–47.
67. Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66 // *Annals of the ICRP*. — 1994. — V. 24. — № 1–3. — P. 1–482.
68. Shichijo, K. Impact of local high doses of radiation by neutron activated Mn dioxide powder in rat lungs: protracted pathologic damage initiated by internal exposure / K. Shichijo, T. Takatsuji, Z. Abishev [et al.] // *Biomedicine*. — 2020. — V. 8. — P. 1–19.
69. Baer, A.R. The assessment of recovery of the intestine after acute radiation injury / A.R. Baer, C.I. Cheeseman, A.B. Thomson // *Radiation research*. — 1987. — V. 109. — № 2. — P. 319–329.
70. Sullivan, M.F. Irradiation of the intestine by radioisotopes / M.F. Sullivan [et al.] // *Radiation Research*. — 1960. — V. 13. — № 2. — P. 343–355.
71. Smith, V. The passage time of plutonium oxide in pigs. In: *Gastrointestinal radiation injury* / V. Smith, H. Ragan, B. McClanahan, J. Beamer, J. Palotay // *Excerpta Medica Publications*. — 1968. — P. 518–523.
72. Sikov, M. Particle size and animal age as factors in evaluating hazards from ingested radionuclides. In: *Gastrointestinal radiation injury* / M. Sikov, D. Mahlum, T. Mahony, M. Sullivan // *Excerpta Medica Publication*. — 1968. — P. 524–535.
73. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation [et al.] *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation* // UNSCEAR. Report: Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. — 1988. — 647 p.
74. Godfrey, K. *Compartmental models and their application* / K. Godfrey. — London: Academic Press Inc. LTD, 1983. — 293 p.
75. Anderson, D.H. *Compartmental modeling and tracer kinetics* / D.H. Anderson. — Berlin: Springer Verlag, 1983. — 302 p.

76. Jacquez, J.A. Compartmental analysis in biology and medicine / J.A. Jacquez. — MI: BioMedware, 1996. — 514 p.
77. Skrable, K. A general equation for the kinetics of linear first order phenomena and suggested applications / K. Skrable, C. French, G. Chabot, A. Major // Health Phys. — 1974. — V. 27. — P. 155–157.
78. Sheppard, C.W. Basic principles of the tracer method; introduction to mathematical tracer kinetics / C.W. Sheppard [et al.] — NY.: John Wiley and Sons, 1962. — 282 p.
79. Balonov, M.J. Health Physics Problems of Internal Contamination / M.J. Balonov, E.I. Dolgirev, I.A. Likhtarev. — Budapest: Publ. Hungarian Academy of Sciences, 1973. — 255 p.
80. Левингер, Р. Источники радиационного излучения / Р. Левингер, Э. М. Яфа, Г. Л. Браунелл. В кн.: Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Г. Л. Браунелла. — М.: Изд-во иностр. лит., 1958. — С. 570–659.
81. Hart, H.E. Multi-compillinienl analysis of tracer experiments / H.E. Hart // Annals of the New York Academy of Science. — 1963. — V. 108. — № 1. — 338 p.
82. Камке, Э. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям / Э. Камке пер. с нем. С.В. Фомина. 5-е изд., стер. — Москва: Наука, 1976. — 576 с.
83. Toohey, R.E. Internal Radiation Dosimetry: Principles and Applications / R.E. Toohey, M.G. Stabin, E.E. Watson // Radiographics. — 2000. — V. 20. — № 2. — P. 533–546.
84. Осанов, Д.П. Дозиметрия излучений инкорпорированных радиоактивных веществ. Монография / Д.П. Осанов, И.А. Лихтарев. — М.: Атомиздат, 1977. — 200 с.
85. Гусев, Н.Г. О предельно допустимых уровнях ионизирующих излучений / Н.Г. Гусев. — М.: Медгиз, 1961. — 199 с.
86. Радиационная защита: Рекомендации Междунар. комис. по радиол. защите (вторая публикация): Отчет ком. II о допустимых дозах внутр. облучения / Пер. с англ. — Москва: Госатомиздат, 1961. — 259 с.
87. Радиационная защита: Рекомендации Междунар. комис. по радиол. защите / Пер. с англ. Д.К. Попова. Под ред. В.П. Шамова. — Москва: Атомиздат, 1967. — 116 с.
88. Козьмин, Г.В. Закономерности поведения радиоактивных частиц в пищевой цепочке и желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота / Г.В. Козьмин, В.Г. Епимахов // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2015. — Т. 55. — № 5. — С. 1–14.

89. Unnikrishnan, K. Dose distribution within a cylindrical wall containing a solution of β -emitters, with application to the GI tract / K. Unnikrishnan, M.R. Sachdev, R.K. Hukkeo // *Dosimetry in Agricultural, Industry, Biology and Medicine*. IAEA. — 1973. — P. 243–252.
90. Hamby, D.M. VARSKIN 4: A Computer Code for Skin Contamination Dosimetry / D.M. Hamby [et al.]. — Washington: NUREG/CR, 2011. — 101 p.
91. Радиобиология: Учеб. для студентов вузов, обучающихся по специальностям «Ветеринария» и «Зоотехния» / А.Д. Белов, В.А. Киршин, Н.П. Лысенко [и др.] Под ред. А.Д. Белова. — Москва: Колос, 1999. — 383 с.
92. Евсеев, Н.Д. Глубинное распределение поглощенной дозы при внешнем γ -облучении сельскохозяйственных животных / Н.Д. Евсеев, Г.В. Козьмин, В.И. Рябов, В.В. Ткаченко // *Радиобиология*. — 1976. — Т. 16. — № 4. — С. 624–627.
93. Визир, В.А. Острая лучевая болезнь. Клинические формы острой лучевой болезни. Клиника, диагностика: учеб.-метод. пособие к практ. занятиям по внутренней медицине (военной терапии) для студентов V курса мед. фак. / В.А. Визир, А.С. Садовомов, А.В. Демиденко. — Запорожье: ЗГМУ, 2015. — 54 с.
94. 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.
95. Костеша, Н. Я. Кишечная форма лучевой болезни и роль поражения желудка в ее развитии / Н. Я. Костеша, Н.Г. Даренская. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. — 124 с.
96. Гозенбук, В.Л. Дозиметрические критерии тяжести острого облучения человека / В.Л. Гозенбук, И.Б. Кеирим-Маркус. — М.: Энергоатомиздат, 1988. — 184 с.
97. Vriesendorp, H.M. Susceptibility to total body irradiation / H.M. Vriesendorp, D.W. Van Bekkum. — Springer: Dordrecht, 1984. — P. 43–57.
98. Gits, J. Electrolyte loss, the main cause of death from the gastrointestinal syndrome / J. Gits, G.B. Gerber // *Radiation research*. — 1973. — V. 55. — № 1. — P. 18–28.
99. Geraci, J.P. The intestinal radiation syndrome: sepsis and endotoxin / J.P. Geraci, K.L. Jackson, M.S. Mariano // *Radiation research*. — 1985. — V. 101. — № 3. — P. 442–450.

100. Даренская, Н.Г. Сопоставление зависимости доза-эффект для разных видов животных и значение этих данных для человека / Н.Г. Даренская // В сб. Радиобиологический эксперимент и человек. — Москва, 1970. — С. 50–62.
101. Даренская, Н.Г. Индивидуальная радиочувствительность и возможные пути ее предвидения / Н.Г. Даренская // В сб. Радиационное поражение организма. — Москва, 1976. — С. 138–162.
102. Frankendal, V. Gastric emptying and small intestinal propulsion in mice following irradiation of the abdomen / V. Frankendal // Acta Radiol. Therap. Phys. Biol. — 1973. — V. 12. — № 6. — P. 529–540.
103. Вержбицкая, Н.И. Состояние мышечной оболочки желудка после местного облучения / Н. И. Вержбицкая // Радиобиология. — 1978. — Т. 18. — № 2. — С. 301–305.
104. Костеша, Н.Я. Сорбционная способность как функциональный показатель слизистой желудка при лучевой болезни / Н. Я. Костеша // В сб. Физиологические механизмы адаптации у животных и растений. — Томск, 1979. — С. 22–24.
105. Калистратова, В.С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко Под ред. В.С. Калистратовой. — Москва: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. — 556 с.
106. Rump, A. Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides / A. Rump [et al.] // Health Physics. — 2016. — V. 111. — № 2. — P. 204–211.
107. Ильин, Л.А. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях / Л.А. Ильин, И.Б. Ушаков, М.В. Васин // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 26–31.
108. Гребенюк, А.Н. Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.Д. Гладких [и др.]. — Москва: Комментарий, 2015. — 304 с.
109. Коваль, Ю.Ф. Ускорение выведения радиоактивных изотопов из организма / Ю.Ф. Коваль. — М.: Атомиздат, 1972. — 200 с.

110. Неотложная помощь при острых поражениях радиоактивными веществами / В.П. Борисов, В.Ф. Журавлев, В.А. Иванов, С.Ф. Северин. — Москва: Атомиздат, 1968. — 208 с.
111. Джелепов, Б.С. Схемы распада радиоактивных ядер А-225-229 / Б.С. Джелепов, Р.Б. Иванов, М.А. Михайлова. Под ред. Б.С. Джелепова. — Ленинград: Наука, 1976. — 91 с.
112. Giese, W. Comparative studies on cesium-137 elimination by various hexacyanoferrate complexes in the rat / W. Giese, D. Hantzsch // Zentralblatt fur Veterinarmedizin. — 1970. — V. 11. — P. 191–197.
113. Muller, M.H. Long-term treatment of cesium 137 contamination with colloidal and a comparison with insoluble prussian blue in rats / M.H. Muller, R. Ducouso, A.L. Causse, C. Walter // Strahlentherapie. — 1974. — V. 147. — P. 319–322.
114. Sharma, D. Nuclear and radiological agents: contamination and decontamination of human beings / D. Sharma [et al.] // Int J Pharm Sci Rev Res. — 2010. — V. 5. — № 3. — P. 95–101.
115. Gheisari, F. Senna Tablet Increases Radiation Dose Excreted at Discharge Time in Patients Who Underwent Iodine Therapy / F. Gheisari, M. Atefi, A. Mehdizadeh, A. Mohammadi, Z. Shabani, A. Shahabinezhad, E. Amiri-Ardekani // Research Square. — 2021. — 11 p.
116. Laurent, B. Treatment of radiological contamination: a review / B. Laurent, M. Florence // Journal of Radiological Protection. — 2021. — V. 41. — № 4. — P. S427.
117. Kalinich, J.F. Treatment of internal radionuclide contamination / J.F. Kalinich // Textbook of Military Medicine: Medical Consequences of Nuclear Warfare; Mickelson, AB, Ed. — 2012. — P. 73–81.
118. Краснюк, В.И. Принципы антидототерапии при инкорпорации радионуклидов / В.И. Краснюк, А.Т. Иванников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2001. — Т. 46. — № 4. — С.33–39.
119. Environmental Protection: the Concept and Use of Reference Animals and Plants ICRP Publication 108 // Annals of the ICRP. — 2008. — V.38. — № 4–6. — 237 p.
120. Ewer, R.F. The biology and behaviour of a free-living population of black rats (*Rattus rattus*) / R.F. Ewer // Animal Behaviour Monographs. — 1971. — V. 4. — № 3. — P. 125–174.

121. Кошкина, Т.В. Межвидовая конкуренция у грызунов / Т.В. Кошкина // Бюл. МОИП. Отд. Биол. — 1971. — Т. 76. — № 1. — С. 50–62.
122. Шмальгаузен, И.И. Основы сравнительной анатомии позвоночных животных. 4-е издание испр. и доп. / И.И. Шмальгаузен. — М.: Советская наука, 1947. — 540 с.
123. Акаевский, А.И. Анатомия домашних животных / А.И. Акаевский. — Москва: Колос, 1968. — 607 с.
124. Гладышева, А. А. Анатомия человека / Под ред. А. А. Гладышевой. — М.: Физкультура и спорт, 1977. — 343 с.
125. Hamilton, J. G. The metabolic properties of the fission products and actinide elements / J. G. Hamilton // *Reviews of Modern Physics*. — 1948. — V. 20. — № 4. — P. 718.
126. Jacobson, L.O. The hematological effects of ionizing radiations / L.O. Jacobson, E.K. Marks, E. Lorenz // *Radiology*. — 1949. — V. 52. — № 3. — P. 371–395.
127. Carsten, A.L. Hematological effects of partial-body and whole-body x-irradiation in the rat / A.L. Carsten, T.R. Noonan. // *Radiat Res*. — 1964. — V. 22. — P. 136–143.
128. Thomas, R. G. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-X retention of tracer-level cobalt in the mouse, rat, monkey and dog / R. G. Thomas [et al.] // *Health physics*. — 1976. — V. 31. — № 4. — P. 323–333.
129. Conard, R.A. Some effects of ionizing radiation on the physiology of the gastrointestinal tract: A review / R.A. Conard // *Radiation research*. — 1956. — V. 5. — № 2. — P. 167–188.
130. Weber, W. Biokinetics of systemically distributed ^{60}Co in the rat: an experimental model useful in evaluating medical countermeasures for internal contamination / W. Weber [et al.] // *Health physics*. — 2012. — V. 103. — № 4. — P. 474–483.
131. Fujimoto, N. Biological impacts on the lungs in rats internally exposed to radioactive $^{56}\text{MnO}_2$ particle / N. Fujimoto [et al.] // *Scientific Reports*. — 2021. — V. 11. — № 1. — P. 11055.
132. Williams, J. P. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure / J. P. Williams [et al.] // *Radiation research*. — 2010. — V. 173. — № 4. — P. 557–578.
133. Rosen, E. M. New approaches to radiation protection / E. M. Rosen, R. Day, V. K. Singh // *Frontiers in oncology*. — 2015. — V. 4. — P. 381.
134. Zeng, F. Preparation of Polyethylene Glycol Monomethyl Ether Chitosan-diethylenetriamine Pentaacetic Acid and Its Effect on $^{89}\text{SrCl}_2$ Excretion and Radiation Protection in the

- Digestive Tract of Rats / F. Zeng [et al.] // Research Square. — 2021. — P. 1–17. DOI: <https://DOI.org/10.21203/rs.3.rs-1142319/v1>.
135. Татаренко, Д. Пищеварительная система белых крыс: анатомо-функциональные особенности и экспериментальные работы / Д. Татаренко. — М.: РУСАЙНС, 2016. — 90 с.
 136. Черанева, М.В. Морфологические параметры слизистой оболочки желудка беспородных белых крыс, используемых в эксперименте / М.В. Черанева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. — 2011. — Т. 208. — № 4. — С. 407–412.
 137. Hryn, V.H. Comparative histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat: a bibliographic analysis / V.H. Hryn, Y.P. Kostylenko, Y.P. Yushchenko, M.M. Ryabushko, D.O. Lavrenko // Wiad. Lek. — 2018. — V. 71. — № 7. — P. 1398–1403.
 138. Гринь, В. Г. Особенности гистологического строения слепой кишки белых крыс / В. Г. Гринь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2019. — Т. 17. — № 3. — С. 296–302. <http://dx.DOI.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-296-302>.
 139. Татаренко, Д. Актуальность использования белых лабораторных крыс в экспериментальной биологии и медицине / Д. Татаренко // Динамика научных исследований. — 2013. — Т. 10. — С. 73–74.
 140. Гринь, В. Г. Особенности гистологического строения слепой кишки и червеобразного отростка крысы и человека в сравнительном аспекте / В. Г. Гринь // Гепатология и гастроэнтерология. — 2021. — Т. 5. — № 2. — С. 138–142. DOI:10.25298/2616-5546-2021-5-2-138-142.
 141. French, A.B. Effect of whole body X-irradiation on plasma and intestinal cholinesterase and on drug responses of isolated intestinal loops in the Rhesus monkey, rat and guinea pig / A.B. French, P.E. Wall // American Journal of Physiology-Legacy Content. — 1956. — V. 188. — № 1. — P. 76–80.
 142. Winther, F. X-ray irradiation of the inner ear of the guinea pig: early degenerative changes in the cochlea / F. Winther // Acta Otolaryngologica. — 1969. — V. 68. — № 1. — P. 98–117.
 143. Catty, D. The immunology of nematode infections. Trichinosis in guinea-pigs as a model / D. Catty [et al.] // Monogr. Allergy. — 1969. — V. 5. — 134 p.

144. Lennon, V. A. Experimental autoimmune myasthenia: A model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs / V. A. Lennon, J. M. Lindstrom, M. E. Seybold // *The Journal of experimental medicine*. — 1975. — V. 141. — № 6. — P. 1365–1375.
145. Kokorin, E.N. Morbid Histology of the Vaccination Process and Morphological Assessment of the Immunity in Guinea-Pigs infected with the E Strains of *Rickettsia prowazekii* / E.N. Kokorin [et al.] // *Problems of Virology*. — 1959. — V. 4. — № 3. — P. 14–22.
146. Hubler Jr, W. R. Guinea pig model for cutaneous herpes simplex virus infection / W. R. Hubler Jr [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1974. — V. 62. — № 2. — P. 92–95.
147. Pettersson, G. A comparison of small intestinal transit time between the rat and the guinea-pig / G. Pettersson, H. Ahlman, J. Kewenter // *Acta Chirurgica Scandinavica*. — 1976. — V. 142. — № 7. — P. 537–540.
148. Tullis, J. L. The lethal dose of total-body X-ray irradiation in swine / J. L. Tullis [et al.] // *Radiology*. — 1949. — V. 52. — № 3. — P. 396–400.
149. Remy, J. Intestinal absorption modifications induced in pigs by acute irradiation / J. Remy [et al.] // *Strahlentherapie*. — 1974. — V. 148. — № 1. — P. 95–106.
150. McFee, A. F. Chromosome aberrations in the leukocytes of partial-body-and whole-body-irradiated swine / A. F. McFee, M. W. Banner, M. N. Sherrill // *Radiation research*. — 1974. — V. 60. — № 1. — P. 165–172.
151. Brown, A.M. *Animals for Research* / A.M. Brown. — London: Academic Press, 1963. — P. 261–285.
152. Bustad, L. K. Swine in biomedical research / L. K. Bustad, R. O. McClellan // *Science*. — 1966. — V. 152. — № 3728. — P. 1526–1530.
153. Douglas, W.R. Of pigs and men and research / W.R. Douglas // *Space life sciences*. — 1972. — V. 3. — № 3. — P. 226–234.
154. Christensen, G.C. Anatomic and functional studies of the coronary circulation in the dog and pig / G.C. Christensen, F.L. Campeti // *American Journal of Veterinary Research*. — 1959. — V. 20. — P. 18–26.
155. Bustad, L.K. Use of pigs in biomedical research / L.K. Bustad, R.O. McClellan // *Nature*. — 1965. — V. 208. — № 5010. — P. 531–535.
156. Booth, N.H. *Swine in Biomedical Research* / N.H. Booth, H.E. Bredeck, R.A. Herin. — Washington: Pacific Northwest Laboratory Richland, 1966. — P. 331–346.

157. Schalm, O.W. *Veterinary hematology* / O.W. Schalm [et al.]. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1975. — № 3rd ed. — 807 p.
158. Platt, B.S. The central nervous system of pigs on low-protein diets / B.S. Platt, R. Stewart // *Proc. Nutr. Soc.* — 1960. — V. 19. — P. 8–9.
159. Landy, J.J. Use of large, germfree animals in medical research / J.J. Landy, J.H. Growdon, R.L. Sandberg // *JAMA.* — 1961. — V. 178. — № 11. — P. 1084–1087.
160. Takátsy, G. Susceptibility of the domestic pig to influenza B virus / G. Takátsy, E. Farkas, J. Romváry // *Nature.* — 1969. — V.12. — № 222. — P. 184–185. DOI: 10.1038/222184a0. PMID: 4304929.
161. Kararli, T.T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals / T.T. Kararli // *Biopharmaceutics & drug disposition.* — 1995. — V. 16. — № 5. — P. 351–380.
162. Guilloteau, P. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? / P. Guilloteau, R. Zabielski, H. M. Hammon, C. C. Metges // *Nutrition research reviews.* — 2010. — V. 23. — № 1. — P. 4–22.
163. Patterson, J.K. The pig as an experimental model for elucidating the mechanisms governing dietary influence on mineral absorption / J.K. Patterson, X.G. Lei, D.D. Miller // *Experimental Biology and Medicine.* — 2008. — V. 233. — № 6. — P. 651–664.
164. Gonzalez, L.M. Porcine models of digestive disease: the future of large animal translational research / L.M. Gonzalez, A.J. Moeser, A.T. Blikslager // *Translational research.* — 2015. — V. 166. — № 1. — P. 12–27.
165. Bellamy, J.E. The vascular architecture of the porcine small intestine / J.E. Bellamy, W.K. Latshaw, N.O. Nielsen // *Can J Comp Med.* — 1973. — V. 37. — P. 56–62.
166. Casley-Smith, J.R. *Physiology of the intestinal circulation* / JR. Casley-Smith. — New York: Raven Press, 1984. — 22 p.
167. Nejdfors, P. Mucosal in vitro permeability in the intestinal tract of the pig, the rat, and man: species-and region-related differences / P. Nejdfors, M. Ekelund, B. Jeppsson, B.R. Westrom // *Scandinavian journal of gastroenterology.* — 2000. — V. 35. — № 5. — P. 501–507.
168. Stevens, C.E. Comparative physiology of the mammalian colon and suggestions for animal models of human disorders / C.E. Stevens, R.A. Argenzio, M.C. Roberts // *Clin Gastroenterol.* — 1986. — V.15. — P. 763–85.

169. Graham, H. The pig as a model in dietary fibre digestion studies / H. Graham, P. Åman // *Scandinavian journal of gastroenterology*. — 1987. — V. 22. — № sup129. — P. 55–61.
170. Pang, X. Inter-species transplantation of gut microbiota from human to pigs / X. Pang, X. Hua, Q. Yang [et al.] // *The ISME journal*. — 2007. — V. 1. — № 2. — P. 156–162.
171. Van Haver, E.R. Diet-dependent mucosal colonization and interleukin-1 β responses in pre-term pigs susceptible to necrotizing enterocolitis / E.R. Van Haver, P.T. Sangild, M. Oste, J.L. Siggers, A.L. Weyns, C.J. Van Ginneken // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2009. — V. 49. — № 1. — P. 90–98.
172. Azcarate-Peril, M.A. Acute necrotizing enterocolitis of preterm piglets is characterized by dysbiosis of ileal mucosa-associated bacteria / M.A. Azcarate-Peril, D.M. Foster, M.B. Cadenas [et al.] // *Gut microbes*. — 2011. — V. 2. — № 4. — P. 234–243.
173. Thomas, J.E. Mechanics and regulation of gastric emptying / J.E. Thomas // *Physiological reviews*. — 1957. — V. 37. — № 4. — P. 453–474.
174. Zhao, J. Stomach stress and strain depend on location, direction and the layered structure / J. Zhao [et al.] // *Journal of biomechanics*. — 2008. — V. 41. — № 16. — P. 3441–3447.
175. Давлетова, Л.В. Влияние экологических факторов и domestikации на развитие органов пищеварения всеядных животных / Л.В. Давлетова [и др.]. — Москва: Товарищество науч. изд. КМК, 2012. — 101 с.
176. Susmallian, S. Correct Evaluation of Gastric Wall Thickness May Support a Change in Staplers' Size When Performing Sleeve Gastrectomy / S. Susmallian [et al.] // *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. — 2017. — V. 19. — № 6. — P. 351–354.
177. СССР. Приказы. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 755: [утвержден МЗ СССР 12 августа 1977 г.: утратил силу на основании постановления Правительства РФ № 857 от 13 июня 2020 г.] — М.: МЗ СССР, 1977. — 7 с.
178. СССР. Приказы. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 163: [утвержден МЗ СССР 10 марта 1966 г.: утратил силу на основании приказа МЗ СССР № 1179 от 10 октября 1983 г.] — М.: МЗ СССР, 1966. — 17 с.
179. Добровольский, Г.В. Систематика и классификация почв (история и современное состояние) / Г.В. Добровольский, С.Я. Трофимов. — М.: Изд-во МГУ, 1996. — 80 с.

180. Целищев, С.П. Искусственные радиоактивные частицы для изучения радиационного поражения животных на следе наземного ядерного взрыва в модельных экспериментах / С.П. Целищев // В сб. «Проблемы животноводства в зоне следа наземного ядерного взрыва» под ред Б.Н. Анненкова. — Обнинск, 1978. — С. 29–49.
181. Козьмин, Г.В. Принципы моделирования радиоактивных частиц локального следа наземного ядерного взрыва / Г.В. Козьмин [и др.] // В сб. Доклады конф. ВНИИВВиМ. — Покров, 1976.
182. Bensen, D.W. Survival of food crops and livestock in the event of nuclear war / D.W. Bensen, A.N. Sparrow // Proc. of Symposium Brookhaven National Lab. Ed. D.W. Bensen and A.N. Sparrow. — Oak Ridge, 1971. — 745 p.
183. Бударков, В.А. Методические указания по моделированию воздействия радиационных факторов наземного ядерного взрыва на сельскохозяйственных животных в лабораторных условиях / В.А. Бударков, В.А. Киршин, Л.И. Пантелеев [и др.]. — М.: ГУ МСХ СССР, 1982. — 25 с.
184. Израэль, Ю.А. Изотопный состав радиоактивных выпадений/ Ю.А. Израэль. — Л.: Гидрометеиздат, 1973. — 108 с.
185. Snelling, A.A. Determination of the Radioisotope Decay Constants and Half-Lives: Rhenium-187 (^{187}Re) / A.A. Snelling // Answers Research Journal. — 2015. — V. 8. — P. 93–111.
186. Сарапульцев, И.А. Динамика транспорта оплавленных радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте крыс / И.А. Сарапульцев, Г.В. Козьмин [и др.] // Материалы научной конференции, посвященной 60-летию со дня образования СССР. — Покров, 1983. — С. 9–11.
187. Сарапульцев, И.А. Транспорт оплавленных радиоактивных частиц и дозовые нагрузки в желудочно-кишечном тракте морских свинок при оральном поступлении «3-х компонентных» модельных частиц / И.А. Сарапульцев, Г.В. Козьмин, В.А. Бударков [и др.] // Материалы научной конференции, посвященной 60-летию со дня образования СССР. — Покров, 1983. — С. 13–16.
188. Paquet, F. ICRP publication 137: occupational intakes of radionuclides: part 3 / F. Paquet, M.R. Bailey, R.W. Leggett [et al.] // Annals of the ICRP. — 2017. — V. 46. — № 3–4. — P. 1–486.

189. Mertens, D.R. Alternative models of digestion and passage: descriptions and practical implications / D.R. Mertens. — New York: Cornell University, 2011. — 154 p.
190. Петров, П.К. Математико-статистическая обработка и графическое представление результатов педагогических исследований с использованием информационных технологий: учебное пособие / П.К. Петров. — Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2013. — 179 с.
191. Подлущкий, М.С. Изучение временной динамики уровней загрязнения почвы Sr-90 в районе расположения регионального хранилища РАО (на основе многолетних данных) / М.С. Подлущкий, А.А. Удалова // II Международная (XV региональная) научная конференция техногенные системы и экологический риск. — Обнинск, 2018. — С. 148–149.
192. Горюнов, А.Г. Динамическая модель siemens-процесса получения поликристаллического кремния / А.Г. Горюнов, К.А. Козин, С.А. Сачков // Материалы отраслевой научно-технической конференции, посвященной 50-летию Северной государственной технологической академии. «Технология и автоматизация атомной энергетики и промышленности». — Северск, 2009. — 156 с.
193. Одейчук, А.Н. Обобщенный критерий эффективности моделей прогнозирования временных рядов в информационных системах / А.Н. Одейчук // Біоніка інтелекту. — 2009. — № 1. — С. 113–119.
194. Курындин, А.В. Калькулятор радиационных и теплофизических характеристик ОЯТ, реализующий методы и подходы РБ-093-14 / А.В. Курындин, А.А. Строганов, А.М. Киркин, И.А. Ляшко, М.В. Курбатова // Ядерная и радиационная безопасность. — 2016. — № 4. — С. 1–14.
195. Кривоносова, В.В. Разработка эффективной системы охлаждения энергетической газотурбинной установки среднего класса мощности с применением современных расчетно-экспериментальных методов: дис. ... канд. тех. наук: 05.04.12 / Кривоносова Виктория Владимировна. — Санкт-Петербург, 2013. — 160 с.
196. Bardon, T. Nature of the effects of bran on digestive transit time in pigs / T. Bardon, J. Fioramonti // British Journal of Nutrition. — 1983. — V. 50. — № 3. — P. 685–690.
197. Wilfart, A. Digesta transit in different segments of the gastrointestinal tract of pigs as affected by insoluble fibre supplied by wheat bran / A. Wilfart [et al.] // British Journal of Nutrition. — 2007. — V. 98. — № 1. — P. 54–62.

198. Johanson, G. Modeling of Disposition / G. Johanson // *Comprehensive toxicology*. — 2010. — V. 1. — P. 153–177.
199. Schrag, M. Pharmacokinetics and toxicokinetics. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development / M. Schrag, K. Regal // Academic Press. — 2013. — P. 69–106.
200. Qiu, Y. In vitro/in vivo correlations: fundamentals, development considerations, and applications / Y. Qiu, J. Z. Duan. In *Developing Solid Oral Dosage Forms*. — London: Academic Press Inc. LTD, 2017. — P. 415–452.
201. 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.
202. Osanov, D.P. Experimental validation of a dosimetric model of the gastrointestinal tract in cattle / D.P. Osanov, B.S. Prister, Y.P. Panova, G.G. Ryabov, N.I. Burov, A.I. Shaks // *Health Physics*. — 1974. — V. 26. — P. 497–503.
203. Sasser, L.B. Simulated fallout - radiation effects on sheep / L.B. Sasser, M.C. Bell, I.L. West // In: *Proceedings of a symposium: Survival of food crops on livestock in the event of Nuclear War* — New York, 1970. — P. 178–192.
204. Wade, L. Radiation dose to the gastrointestinal tract of farm animals after ingestion of a fallout simulant / L.Wade, L.B. Sasser, M.C. Bell // *Health Physics*. — 1972. — V. 23. — № 4. — P. 469–474.
205. Berger, M.J. Distribution of Absorbed Dose Around Point Sources of Electrons and Beta Particles in Water and Other Media. Medical Internal Radiation Dose Committee, Pamphlet No. 7 / M.J. Berger // *Journal of Nuclear Medicine*. — 1971. — V. 12. — № 5. — P. 5–22.
206. Berger, M.J. Improved point kernels for electron and beta-ray dosimetry / M.J. Berger // *Report NBSIR*. — 1973. — V. 107. — 30 p.
207. Jensen, E.N. The Disintegration of Praseodymium 142 / E.N. Jensen, L.J. Laslett, D.J. Zafarano // *Physical Review*. — 1950. — V. 80. — № 5. — P. 862–865.
208. Benešová, M. Production of radionuclides: Cyclotrons and reactors / M. Benešová, G. Reischl // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2022. — V. 1. — P. 52–65.

209. Сюрдо, А.И. Оценка погрешностей измерения поглощенных доз кожными и глазными дозиметрами с отличающимися толщинами активных и защитных слоев / А.И. Сюрдо, А.В. Болдеш, М.И. Власов [и др.] // АНРИ. — 2014. — Т. 1. — № 76. — С. 39–45.
210. 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.
211. Ветеринарная энциклопедия / Глав. ред. К.И. Скрябин. — Москва: Изд-во Советская энциклопедия, 1973. — Т. 4. — 366 с.
212. Червяков, Д.К. Лекарственные вещества в ветеринарии / Д.К. Червяков, П.Д. Евдокимов, А.С. Вишкер. — Москва: Колос, 1977. — 496 с.
213. Шаповалов, С.Г. Дозиметрические показатели поражения пищеварительного тракта моногастричных животных инкорпорированными радиоактивными частицами / С.Г. Шаповалов, Козьмин Г.В. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2023. — Т. 63. — № 2. — С. 152–166. DOI: 10.31857/S0869803123020091.
214. 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.
215. Вельмисов, П.А. Дифференциальные уравнения в Mathcad: учебное пособие / П. А. Вельмисов, С. В. Киреев. — Ульяновск: УЛГТУ, 2016. — 109 с.
216. Sakaguchi, E.I. Comparison of fibre digestion and digesta retention time between rabbits, guinea-pigs, rats and hamsters / E.I. Sakaguchi [et al.] // British Journal of Nutrition. — 1987. — V. 58. — № 1. — P. 149–158.
217. Potkins, Z.V. Effects of structural and non-structural polysaccharides in the diet of the growing pig on gastric emptying rate and rate of passage of digesta to the terminal ileum and through the total gastrointestinal tract / Z.V. Potkins, T.L. Lawrence, J.R. Thomlinson // British Journal of Nutrition. — 1991. — V. 65. — № 3. — P. 391–413.
218. Stevens, C.E. Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients / C.E. Stevens, I.D. Hume // Physiological reviews. — 1998. — V. 78. — № 2. — P. 393–427.

219. Partanen, K. Effects of a dietary organic acid mixture and of dietary fibre levels on ileal and faecal nutrient apparent digestibility, bacterial nitrogen flow, microbial metabolite concentrations and rate of passage in the digestive tract of pigs / K. Partanen, T. Jalava, J. Valaja // *Animal*. — 2007. — V. 1. — № 3. — P. 389–401.
220. Franz, R. Intake, selection, digesta retention, digestion and gut fill of two coprophageous species, rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) and guinea pigs (*Cavia porcellus*), on a hay-only diet / R. Franz [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. — 2010. — V. 95. — № 5. — P. 564–570.
221. De Cuyper, A. The uneven weight distribution between predators and prey: comparing gut fill between terrestrial herbivores and carnivores / A. De Cuyper [et al.] // *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. — 2020. — V. 243. — P. 110683.
222. 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.
223. Johnson, L.R. *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — 1780 p.
224. Kozmin, G.V. Environmental behaviour of radioactive particles: Transfer to animals / G.V. Kozmin, S. Fesenko, A.S. Snegirev, N.I. Sanzharova, Yu.A. Kurachenko // *Journal of Environmental Radioactivity*. — 2020. — V. 213. — 11 p.
225. Бузина, О.В. Сравнительное изучение показателей энтерального и межуточного обмена углеводов и липидов у трансгенных и интактных свиней: автореф. дис. ... канд. био. наук: 03.03.01 / Бузина Ольга Викторовна. — М.: МСХА им. К.А. Тимирязева., 2010. — 22 с.
226. Heller, S.N. Dietary fiber: the effect of particle size of wheat bran on colonic function in young adult men / S.N. Heller, L.R. Hackler, J.M. Rivers, P.J. Van Soest, D.A. Roe, B.A. Lewis, J. Robertson // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 1980. — V. 33. — № 8. — P. 1734–1744.

227. 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.
228. Сарапульцев, И.А. Радиографическое исследование распределения оплавленных радиоактивных частиц в пищеварительном тракте крыс / И.А. Сарапульцев, Г.В. Козьмин, А.А. Торубарова, А.С. Зенкин // В сб. мат. конф. Ветеринарная радиобиология. — Покров, 1984. — С. 10–14.
229. Бударков, В.А. Особенности биологического действия искусственных радиоактивных частиц / В.А. Бударков, А.С. Зенкин, Г.В. Козьмин // В. Сб. мат. межд. конф. «Радиационные технологии в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: состояние и перспективы». — Обнинск, 2018. — С. 61–64.
230. Защита от ионизирующих излучений / под ред. Н.Г. Гусева. — М.: Энергоатомиздат, 1989. — Т. 1. — 509 с.
231. Кужир, П.Г. Радиационная безопасность: Учебное пособие / П.Г. Кужир, И.А. Сатилов, Е.Е. Трофименко. — Минск: НПООО «Пион», 1999. — 279 с.
232. 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.
233. Исамов, Н.Н. Об оценке радиационного воздействия и влиянии скрытой патологии на течение острой лучевой болезни у сельскохозяйственных животных / Н.Н. Исамов, Н.Н. Исамов (мл.). // Сельскохозяйственная биология. — 2010. — Т. 45. — № 4. — С. 38–44.
234. 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.

235. 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.
236. 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.
237. 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. Bударков // *Biology Bulletin*. — 2022. — V. 49. — № 11. — P. 2043–2054. DOI: 10.1134/S1062359022110127.
238. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 100 с.