

УДК 537.591:612.014482.5:577.462

Х. К. Мурадян¹, Н. А. Утко¹, Т. А. Бадова¹, В. В. Безруков¹,
Г. М. Бутенко¹, И. Н. Пишель¹, А. Е. Родниченко¹, Л. Н. Сытник¹,
А. Н. Устименко¹, В. А. Желтоножский², Л. В. Садовников², Г. Г. Тарасов³

¹Інститут геронтології Академії медичних наук України, Київ

²НЦ «Інститут ядерних досліджень» Національної академії наук України, Київ

³Інститут фізики напівпровідників Національної академії наук України, Київ; Університет ім. Гумбольдта, Берлін

**Влияние нейтронного облучения на скорость
газообмена и активность ключевых ферментов
антиоксидантной системы печени мышей**

Надійшла до редакції 03.01.03

Зроблено спробу змоделювати в наземних умовах нейтронне опромінення, характерне для вторинного випромінювання в літальних космічних апаратах. З цією метою використано джерело з радіоактивним ізотопом ²⁵²Cf₉₈, спектр нейтронів якого, сформований за допомогою водневмісних матеріалів, має моду 1—5 МеВ. Показано, що приблизно через добу (22—24 год) після опромінення у мишей ($n = 54$) спостерігається дозо-залежне збільшення швидкості споживання кисню (V_{O_2} , $r = 0.48$, $P < 0.001$) та виділення вуглекислого газу (V_{CO_2} , $r = 0.59$, $P < 0.001$), яке супроводжується підвищенням активності супероксиддисмутази ($r = 0.34$, $P < 0.02$), але не каталази печінки. У контрольних мишей ($n = 23$) активність каталази позитивно корелює з V_{O_2} ($r = 0.66$, $P < 0.001$) і V_{CO_2} ($r = 0.63$, $P < 0.001$). Для групи тварин, опромінених дозою нейтронів 2 Гр ($n = 20$), такої кореляції немає. Результати аналізу за допомогою тривимірного нелінійного плотингу свідчать про суттєві кількісні та якісні відмінності взаємозв'язків між розглянутими про- і антиоксидантними параметрами в групах контрольних і опромінених мишей.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие высокоэнергетических космических частиц галактического или солнечного происхождения с материалами летательных аппаратов может генерировать множество вторичных частиц (так называемое δ -излучение). Некоторые из этих частиц, например нейтроны, обладают высокой проникающей способностью и представляют большую опасность для биологических объектов, чем первоначальные частицы [1, 16]. Космические нейтроны, образующиеся в результате «испарения» или соударения с другими атомами, имеют распре-

деление энергии, характерное для наиболее опасных быстрых нейтронов диапазона 1—10 МэВ, с небольшой долей нейтронов энергии порядка 100 МэВ. Однако по мере проникновения вглубь материала летательных аппаратов их спектр расширяется в область низких энергий, и в частности, включает диапазон тепловых нейтронов [6, 14].

Сплавы алюминия, которые используются при изготовлении космических аппаратов, обычно имеют толщину, которая создает вполне реальные условия для образования вторичных нейтронов и «нездоровой» радиационной обстановки в отсеках обитания [20]. Положение здесь осложняется тем,

что измерение и мониторинг поглощенной дозы нейтронного облучения, коэффициент качества которого превосходит аналогичные показатели для заряженных частиц в 4–5 раз и γ -квантов — в 10–12 раз, продолжает оставаться в значительной степени нерешенной задачей, особенно в бортовых условиях космических аппаратов [5].

Обычно экспозиционные дозы облучения, полученные от частиц галактического и солнечного происхождения, примерно равны или по крайней мере соизмеримы. Однако при солнечных «взрывах», которые практически непредсказуемы, дозы в течение нескольких часов могут превосходить обычную годовую дозу [17]. Неопределенность радиационной обстановки при космических полетах усугубляется еще и тем, что плотность потока радиоактивных частиц на отдельных участках траектории или поверхности планет может быть выше предполагаемых величин. Например, выяснилось, что на Марсе нейтроны образуются не только в результате столкновения космических протонов и тяжелых ионов с атомами кислорода и углерода в верхних слоях атмосферы, но и вследствие ядерных реакций, которые идут в твердых породах поверхности. Иначе говоря, на Марсе есть два практически независимых и соизмеримых по мощности потока нейтронов, идущих сверху вниз и снизу вверх [8]. Учитывая подобные сложности радиационной обстановки, обсуждается необходимость организации предварительной непилотируемой миссии для зондирования радиационной обстановки вдоль предполагаемой пилотируемой траектории, а также на орбите и поверхности Марса [18]. Вполне возможно, что подобные дорогостоящие меры предосторожности станут неизбежным этапом и при подготовке других космических экспедиций.

Не менее важными и нерешенными остаются биологический и медицинский аспекты влияния космических нейтронов. Известно, что комбинированное влияние факторов космического полета трудно воспроизводимы в наземных условиях, в частности, из-за отсутствия удовлетворительных моделей невесомости. Такие исследования, очевидно, должны проводиться непосредственно в космосе. Однако само по себе специфическое влияние нейтронного облучения можно достаточно адекватно моделировать и на Земле. Более того, такие наземные исследования могут обеспечить изучение специфических эффектов нейтронного облучения с большим набором экспериментальных средств и со значительно меньшими затратами, чем в невесомости.

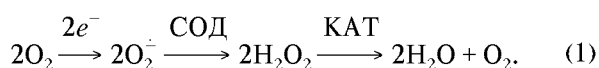
Сказанное обосновывает актуальность настоящих исследований, которые были проведены с целью: во-первых, создания стационарной модели облучения нейтронами с энергиями вторичных нейтронов, образующихся в отсеках обитания летательных аппаратов, во-вторых, для изучения влияния таких нейтронов на функциональное состояние различных биологических систем.

Такая модель была создана на базе источника НК 252.MOI.106, содержащего изотоп $^{252}\text{Cf}_{98}$. Этот изотоп испускает заряженные частицы (α -частицы и электроны), γ -кванты (с энергиями менее 100 кэВ) и быстрые нейтроны спонтанного деления. Он был выбран потому, что заряженные частицы и γ -кванты можно относительно легко отфильтровать с помощью соответствующих экранов и работать со сравнительно чистым потоком нейтронов. Более того, варьируя расстоянием от источника и толщиной или материалом рассеивателей, можно создать поток нейтронов с заданной плотностью и энергией.

Важным моментом при проведении настоящих исследований был и выбор биологических параметров, среди которых особое значение может иметь изучение двух функционально тесно связанных систем — газообмена и антиоксидантной защиты. Ведь вызванная нейтронами ионизация биологического материала неизбежно связана с образованием свободных радикалов, и в первую очередь кислорода (оксирадикалов). В норме уровень оксирадикалов в значительной степени определяется равновесием, которое обеспечивается, с одной стороны, общим уровнем окислительных процессов, т. е. уровнем газообмена, а с другой — эффективностью работы антиоксидантной системы. При нейтронном облучении, очевидно, должно произойти нарушение или сдвиг равновесия между указанными про- и антиоксидантными процессами.

В последние годы произошли существенные изменения представлений о роли оксирадикалов в жизнедеятельности клетки. Накапливающиеся данные указывают не только на деструктивную, разрушительную природу оксирадикалов, но и на их необходимость и, быть может, незаменимость во многих регуляторных и защитных процессах [4, 10, 15]. Более того, полагают, что клетка нуждается в стабильном потоке оксирадикалов, который поддерживается на оптимальном уровне благодаря координированным изменениям скоростей их генерации (в основном путем «утечки» супероксид-анион-радикала из электрон-транспортной системы митохондрий) и гашения с помощью ключевых ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы

(КАТ) [7, 9]. Ниже представлена схема основного потока оксидрадикалов и регулирующих его ферментов, согласно которой уровень оксидрадикалов определяется двумя физиологическими и двумя биохимическими переменными — скоростью газообмена и превращения части потребленного кислорода в супероксид-анион-радикал (O_2^-) и активностями антиоксидантных ферментов, ответственных за превращение анион-радикала в метастабильную, но потенциально опасную перекись водорода (СОД), и, наконец, разрушение перекиси до воды и молекулярного кислорода (КАТ):



Все сказанное определило задачи настоящей работы — изучить влияние нейтронного облучения на скорость газообмена и активность ключевых ферментов антиоксидантной системы. Функциональную нагрузку системы газообмена оценивали по скорости потребления кислорода (V_{O_2}) и выделения углекислого газа (V_{CO_2}), а состояние антиоксидантной системы определяли по активностям СОД и КАТ.

Полученный материал обрабатывали двух- и трехмерными методами статистического анализа. Как нам известно, для изучения биологических эффектов нейтронного облучения в работе впервые использованы трехмерные нелинейные методы анализа, которые представляются более адекватными сложности изучаемых явлений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы 54 самца мышей линии С57В1/6 в возрасте 3—6 мес., которые содержались в стандартных условиях вивария Института геронтологии АМН Украины. Мышей подопытных групп облучали нейтронами с уровнями интегральной поглощенной дозы 2, 4 и 6 Гр на источнике типа НК 252.МОИ.106 (Россия). Электроны, α -частицы и γ -кванты, испускаемые при распаде изотопа $^{252}\text{Cf}_{98}$, отсекали с помощью фильтра из металла и органического рассеивателя, содержащего примесь 10 % бора. При этом формируется энергетический спектр нейтронов с модой 0.25—5 МэВ. Индикатрисса рассеяния быстрых и промежуточных нейтронов в зоне контейнера с облучаемыми животными представляла собой некоторый сферический сегмент с плоскостью, совпадающей с полом контейнера и осью симметрии, проходящей через центр

источника и далее через геометрический центр контейнера с облучаемыми животными. Максимальная интегральная поглощенная доза привязывалась к точке, расположенной на оси симметрии индикатриссы рассеяния, находящейся на расстоянии 15 мм от основания контейнера. Мощность дозы составляла примерно 1 Гр/ч. Дозиметрию нейтронов осуществляли с помощью трех разных по принципу методов: 1) прямым измерением потока нейтронов на разных расстояниях от контейнера без мышей и с мышами с помощью нейтронного дозиметра МКС-01Р, 2) специальной фоточувствительной пленкой, 3) с помощью интегральных расчетов с учетом состава тела и коэффициентов поглощения нейтронов соответствующими химическими элементами. Контрольные животные при этом находились в том же помещении, недалеко от источника нейтронов. Фоновое излучение, которому подвергались контрольные мыши, регистрировавшееся различными способами, например дозиметром МКС-01Р для нейтронного излучения, было практически нулевым.

Учитывая, что сама по себе транспортировка животных из Института геронтологии в Институт ядерных исследований, где проводилось облучение, и обратно могла стать стрессорным фактором, в каждый сеанс облучения брались одновременно контрольные и подопытные мыши, которые содержались и транспортировались в одной и той же клетке. Животных доставляли из Института геронтологии в Институт ядерных исследований в контейнере, который обеспечивал умеренную звуко-, свето- и теплоизоляцию. Сразу после завершения сеанса облучения подопытных и контрольных животных возвращали в Институт геронтологии для определения комплекса физиологических, молекулярных и цитологических показателей.

Скорость газообмена (V_{O_2} и V_{CO_2}) у контрольных и подопытных мышей определяли перед забоем, то есть примерно через 22—24 ч после начала облучения. Газообмен определяли при 10-мин экспозиции мышей в стеклянной банке объемом 800 мл при комнатной температуре (19—21 °С). Содержание кислорода и углекислого газа в анализируемых образцах воздуха определяли с помощью соответствующих блоков газоспектрометра фирмы Gerb-Mijnhardt (Нидерланды) и выражали в $л \cdot кг^{-1} \cdot ч^{-1}$ [2]. Активность ферментов измеряли в супернатанте печени, который получали центрифугированием гомогената ткани при 10 000g.

Активность СОД определяли по степени ингибирования реакции восстановления феррицитохро-

ма-С супероксид-анион-радикалом, который генерировался ксантин-ксантиноксидазной системой. За единицу принималась активность, необходимая для ингибирования реакции на 50 %. Активность СОД выражали в ед. · мин⁻¹ (мг белка)⁻¹ [13].

Активность КАТ определяли по скорости разрушения H₂O₂ и выражали в мкмоль · мин⁻¹ (мг белка)⁻¹ [3]. Содержание белка определяли по методу Лоури [12]. Реактивы, использованные для измерения активностей ферментов, были приобретены у фирм Sigma (США), Aldrich (ФРГ) и Reanal (Венгрия).

Полученные данные были проанализированы с помощью первичной статистической обработки, дисперсионного анализа (ANOVA), линейной парной регрессии и корреляции, а также трехмерного нелинейного плоттинга и множественной корреляции. Обработка статистического материала проводилась с помощью программы «Статистика-5».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты первичной статобработки и дисперсионного анализа (ANOVA) полученных данных о влиянии нейтронного облучения дозой 2, 4 и 6 Гр на скорости потребления кислорода (V_{O_2}) и выделения углекислого газа (V_{CO_2}) представлены на рис. 1.

Сразу после помещения в измерительные емкости мыши проявляли естественные для такой мануальной процедуры признаки умеренного возбуждения и повышения физической активности, в результате чего уровень газообмена в первые минуты выше, чем в состоянии покоя. Предварительные опыты показали, что эти показатели постепенно снижаются, и примерно через 1–2 ч величины V_{O_2} и V_{CO_2} стабилизируются на уровне, характерном для состояния покоя. Исходя из такой динамики, в этой серии опытов определения V_{O_2} и V_{CO_2} проводились через каждые 30 мин в течение 90 мин. Такой подход, безусловно, требует больших усилий. Вместе с тем он позволяет оценить скорости газообмена в состоянии умеренного возбуждения и покоя, а также динамику перехода от одного состояния к другому.

Из представленных на рис. 1 данных следует, что в группах облученных мышей значения скоростей V_{O_2} и V_{CO_2} были выше уровня, характерного для контрольных животных, во всех четырех сроках измерений (0, 30, 60 и 90 мин). Хотя V_{O_2} и V_{CO_2} прогрессивно снижались по мере увеличения сроков

пребывания мышей в измерительных емкостях, соответствующие показатели в подопытных группах оставались выше уровня контрольных мышей во всех случаях. Статистически достоверное увеличение скорости газообмена у облученных мышей подтверждается при сравнении контрольных и облученных животных с помощью *t*-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера. Так, согласно значениям статистик *F*, полученным при дисперсионном анализе (ANOVA), различия между контрольными и облученными группами становились более достоверными по мере увеличения сроков пребывания животных в измерительных емкостях (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что по крайней мере на следующие сутки после облучения интенсивность газообмена подопытных мышей выше, чем у контрольных.

Зависимости V_{O_2} и V_{CO_2} от дозы (Д, Гр) нейтронного облучения в разные сроки после начала процедуры измерений (*t*, мин) оценивали и с помощью парной линейной регрессии и корреляции, результаты которых представлены выражениями (2)–(9):

$$V_{O_2} = 5.8 + 0.13Д, r = 0.27, P = 0.053 \text{ при } t = 0, \quad (2)$$

$$V_{O_2} = 4.8 + 0.12Д, r = 0.26, P = 0.058 \text{ при } t = 30, \quad (3)$$

$$V_{O_2} = 4.5 + 0.18Д, r = 0.40, P = 0.003 \text{ при } t = 60, \quad (4)$$

$$V_{O_2} = 3.1 + 0.22Д, r = 0.48, P < 0.001 \text{ при } t = 90, \quad (5)$$

$$V_{CO_2} = 4.4 + 0.19Д, r = 0.33, P = 0.016 \text{ при } t = 0, \quad (6)$$

$$V_{CO_2} = 3.6 + 0.18Д, r = 0.39, P = 0.004 \text{ при } t = 30, \quad (7)$$

$$V_{CO_2} = 3.3 + 0.19Д, r = 0.47, P < 0.001 \text{ при } t = 60, \quad (8)$$

$$V_{CO_2} = 3.1 + 0.23Д, r = 0.59, P < 0.001 \text{ при } t = 90. \quad (9)$$

В представленных уравнениях (2)–(9) обращает на себя внимание прогрессивное снижение свободных членов регрессии и увеличение коэффициентов корреляции по мере увеличения сроков после начала измерений. Так, если коэффициенты корреляции между V_{O_2} и дозой нейтронного облучения были на грани достоверности при *t* = 0 или 30 мин (выражения (2) и (3)), то они становились высоко достоверными при увеличении *t* до 60 мин и 90 мин (выражения (4) и (5)). Снижение же свободных членов регрессий по мере увеличения *t* указывает на постепенное успокоение животных и, возможно, может быть количественной мерой этого процесса. В целом представленные данные указывают на то, что облученные мыши находятся в своеобразном стрессовом состоянии. Значения V_{O_2} и V_{CO_2} у них

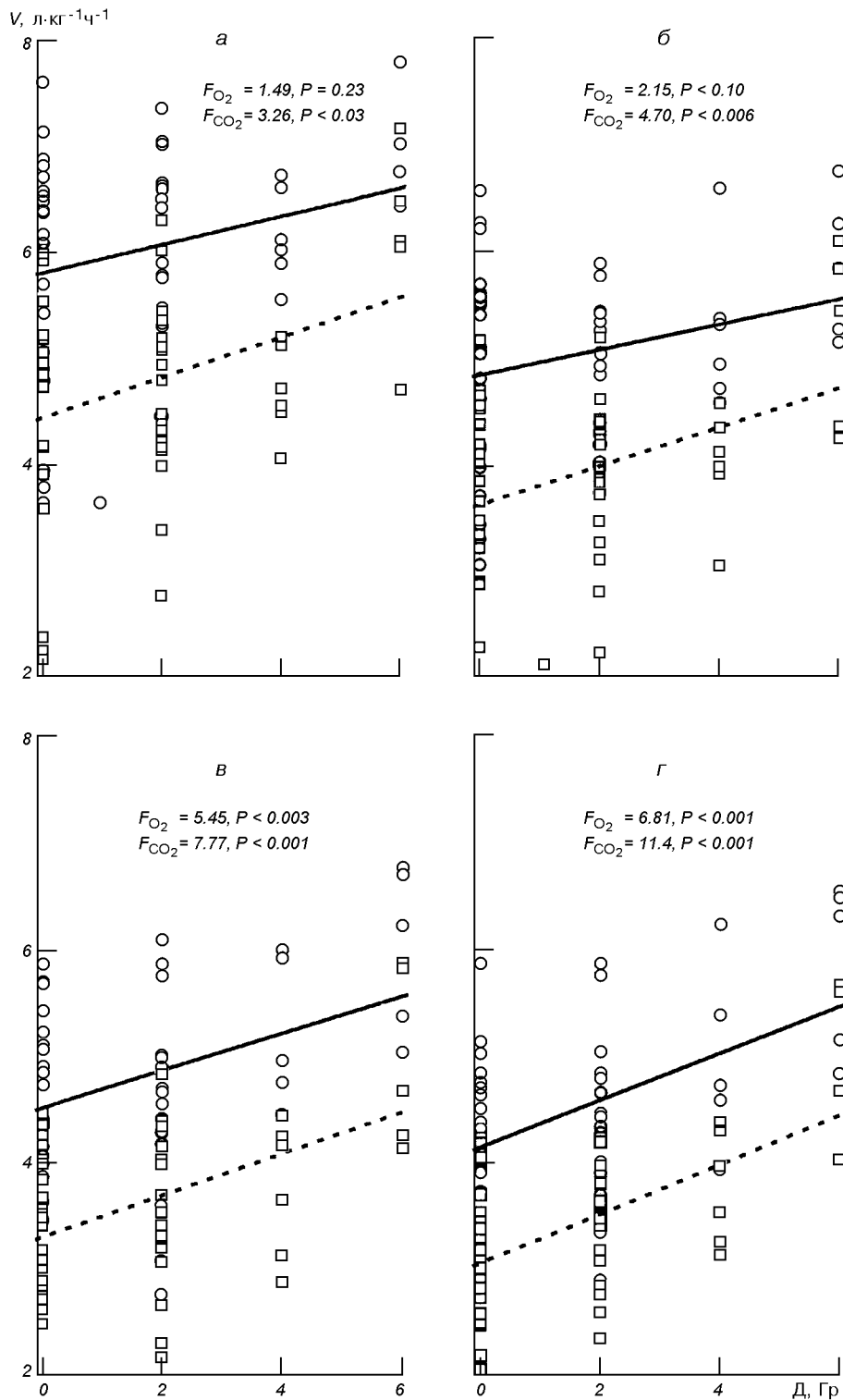


Рис. 1. Значения V_{O_2} (кружки и сплошная линия) и V_{CO_2} (квадратики и пунктирная линия) у мышей линии C57Bl/6 в разные сроки после их помещения в измерительные емкости: а — 0 мин, б — 30 мин, в — 60 мин, г — 90 мин

выше не только в начале измерений, но и в меньшей степени снижаются по мере увеличения сроков их нахождения в измерительных емкостях. Такое заключение следует и при расчете суммарных изменений V_{O_2} и V_{CO_2} в течение всего срока измерений. Так, если за 90 мин процедуры измерений V_{O_2} и V_{CO_2} в группе интактных мышей снижаются на 27 % и 30 %, то соответствующие снижения в группах мышей, облученных дозой 2 Гр, составляли 27 % и 28 %, облученных дозой 4 Гр — 21 % и 20 %, 6 Гр — 14 % и 20 %.

Под влиянием нейтронного облучения наблюдается увеличение не только V_{O_2} и V_{CO_2} , но и активности СОД, которое было статистически достоверным при 4 и 6 Гр (таблица). Данные дисперсионного анализа свидетельствуют, что в целом влияние нейтронного облучения на активность СОД отличается высокой достоверностью ($F = 6.22$, $P < 0.002$). Однако следует отметить, что увеличения скорости газообмена и активности СОД не сопровождаются адекватным повышением активности другого ключевого фермента антиоксидантной системы — КАТ, корреляция которой с дозой облучения была практически нулевой ($r = 0.02$, $P = 0.89$). Отсутствие сколько-нибудь существенного влияния нейтронного облучения на активность КАТ следует также из представленных в таблице данных дисперсионного анализа ($F = 0.66$, $P = 0.58$).

Известно, что отсутствие значимых изменений средних величин не означает, что при этом не могут изменяться функциональные зависимости между анализируемыми переменными. Такой вывод с очевидностью следует и при анализе зависимости активностей СОД или КАТ от V_{O_2} . Соответствующие началу измерений ($t = 0$) корреляционные поля представлены на рис. 2, а коэффициенты линейной регрессии и корреляции в группе контрольных мышей приведены в выражениях (10)—(11):

$$СОД = 41.7 - 1.1 V_{O_2}, r = -0.19, P = 0.41, \quad (10)$$

$$КАТ = 27.6 + 10.7 V_{O_2}, r = 0.66, P < 0.001. \quad (11)$$

У облученных дозой 2 Гр животных соответствующие уравнения имели вид

$$СОД = 45.1 - 2.1 V_{O_2}, r = -0.24, P = 0.33, \quad (12)$$

$$КАТ = 112.5 - 4.6 V_{O_2}, r = -0.20, P = 0.41. \quad (13)$$

Средние значения и стандартные ошибки активностей супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) у контрольных и облученных нейтронами (2, 4 и 6 Гр) мышей

Группа животных	СОД, $\frac{ед. \cdot мин^{-1}}{мг \cdot белка}$	КАТ, $\frac{мкмоль \cdot мин^{-1}}{мг \cdot белка}$
	Контрольные	35.3 ± 1.5
2 Гр	32.2 ± 1.6	84.8 ± 4.0
4 Гр	$43.2 \pm 0.9^*$	97.3 ± 9.3
6 Гр	$44.8 \pm 1.2^*$	88.6 ± 8.3
	$F = 6.22 (P < 0.002)$	$F = 0.66 (P > 0.5)$

* — Различия по сравнению с контрольными животными статистически достоверны ($P < 0.01$)

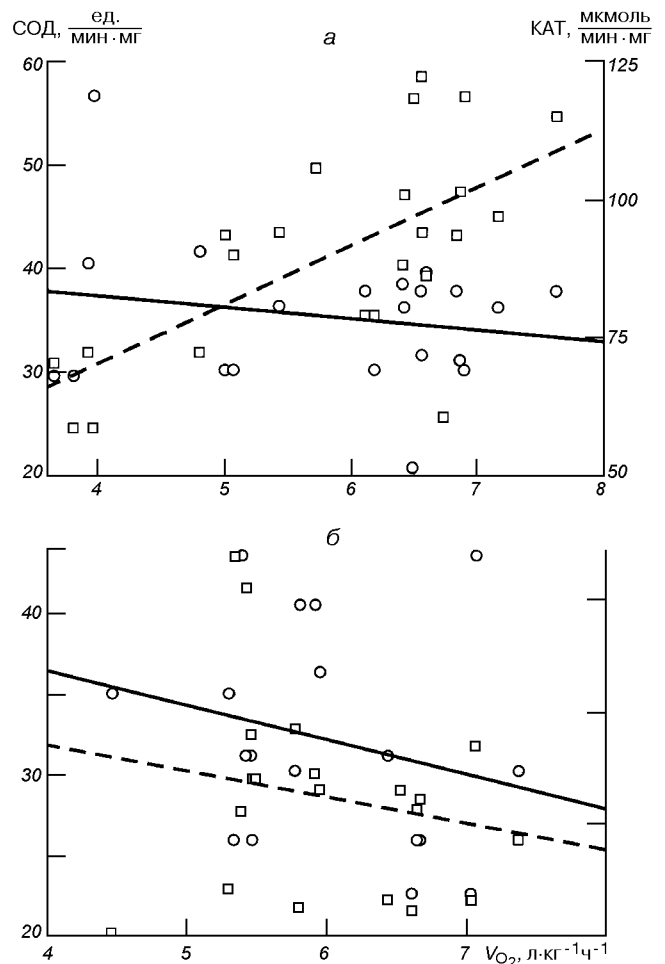


Рис. 2. Зависимость активностей СОД, $ед. \cdot мин^{-1} (мг \cdot белка)^{-1}$ (кружки и сплошная линия) и КАТ, $мкмоль \cdot мин^{-1} (мг \cdot белка)^{-1}$ (квадратики и пунктирная линия) от V_{O_2} у контрольных (а) и облученных дозой нейтронов 2 Гр (б) мышей линии С57В1/6

Из представленных данных следует, что в группе контрольных мышей есть отчетливая положительная корреляция между активностью КАТ и V_{O_2} ($r = 0.66$, $P = 0.001$). После облучения мышей нейтронами в дозе 2 Гр указанная корреляция

отсутствует (уравнение (13)). Следует отметить, что в группе контрольных мышей высокая степень коррелятивности наблюдалась и между активностью КАТ и V_{CO_2} ($r = 0.63$, $P < 0.001$), которой также не было в подопытной группе. Обнаруженное

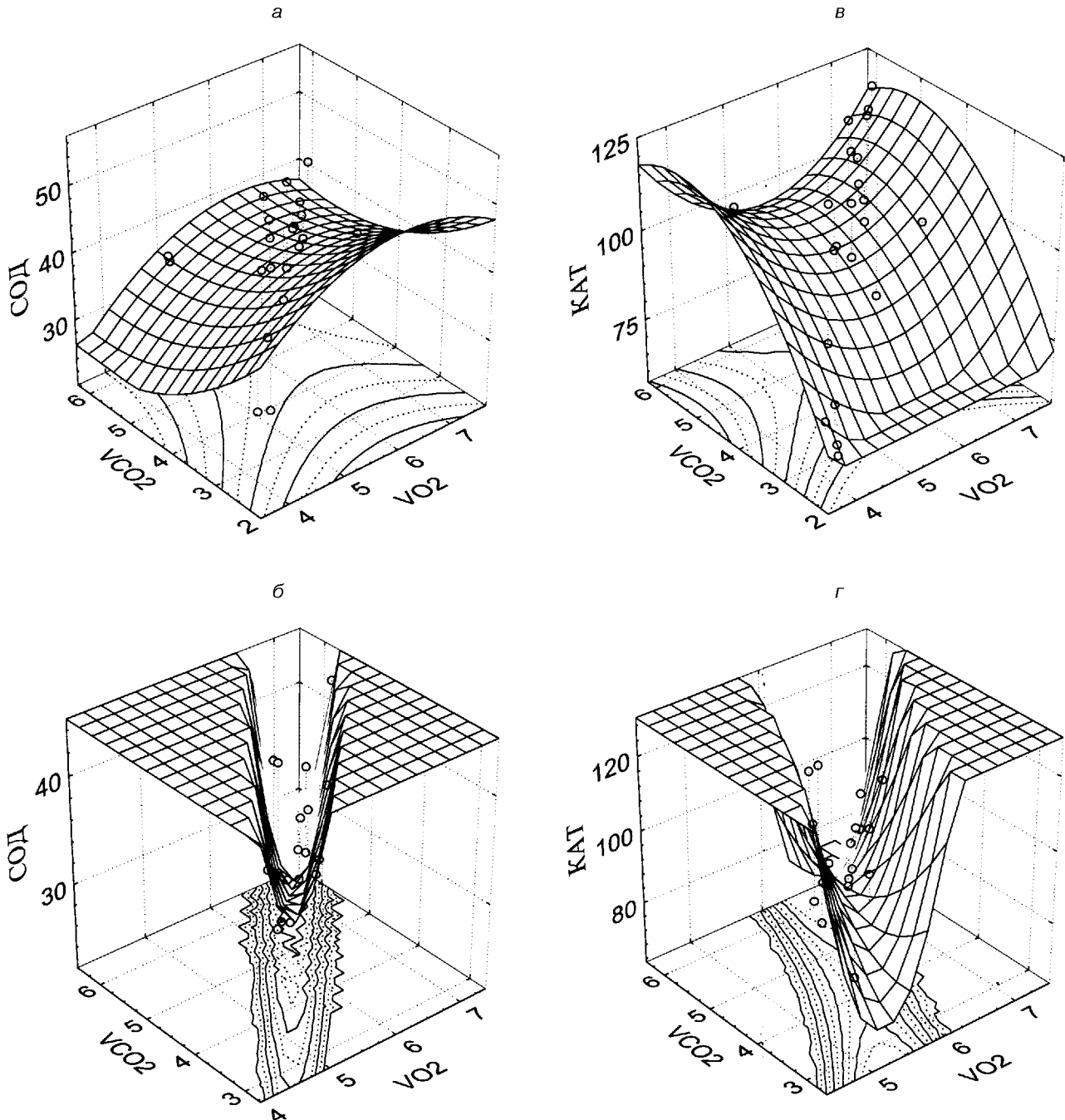


Рис. 3. Трехмерные нелинейные поверхности, описывающие зависимость между V_{O_2} , V_{CO_2} ($л \cdot кг^{-1} \cdot ч^{-1}$) и активностями СОД ($ед. \cdot мин^{-1} (мг \text{ белка})^{-1}$) и КАТ ($мкмоль \cdot мин^{-1} (мг \text{ белка})^{-1}$) у контрольных (а, б) и облученных дозой нейтронов 2 Гр (в, г) мышей линии С57В1/6

увеличение интенсивности метаболических процессов без координированных изменений активности ферментов антиоксидантной системы, в частности КАТ, не противоречит заключению о том, что в условиях космического полета антиоксидантная ситуация может ухудшаться [11].

Отличия коррелятивных связей в группах контрольных и облученных животных, вероятно, могут свидетельствовать о вмешательстве нейтронов в сложные регуляторные связи между изучаемыми про- и антиоксидантными параметрами. Использование более «гибких» и информативных трехмерных нелинейных методов представляется более уместным для анализа таких сложных взаимоотношений. На рис. 3 представлены трехмерные поверхности, описывающие зависимость активности СОД (указанных по вертикальной оси) от V_{O_2} и V_{CO_2} (указанных на осях горизонтальной плоскости) у контрольных (а) и облученных (б) животных. Из сравнения формы поверхностей следует, что у контрольных мышей зависимость активности СОД от V_{O_2} и V_{CO_2} достаточно хорошо описывается поверхностью, которая почти параллельна оси V_{CO_2} и монотонно увеличивается по мере увеличения V_{O_2} (рис. 3, а). Как и следовало ожидать, коэффициент множественной корреляции для такой зависимости ($R = 0.56$) был выше, чем в большинстве случаев парных линейных корреляций. Из формы этой поверхности можно заключить, что в группе контрольных мышей активность СОД мало зависит от изменений V_{CO_2} и увеличивается при увеличении V_{O_2} . В группе мышей, облученных промежуточными нейтронами в дозе 2 Гр, аналогичная поверхность имеет иную, «желобообразную» форму ($R = 0.63$), которая указывает на минимум активности СОД вдоль диагонали горизонтальной плоскости, соответствующей пропорциональным значениям V_{O_2} и V_{CO_2} . При нарушении пропорциональности между показателями газообмена, судя по крутизне боковых поверхностей желоба, активность СОД резко увеличивается. Такой рост активности СОД, возможно, имеет компенсаторную природу и направлен на устранение возникшей диспропорции между V_{O_2} и V_{CO_2} . Не исключено, что такая узкая желобообразная форма поверхности характерна для животных, подвергшихся неблагоприятным воздействиям. По крайней мере аналогичные формы поверхности были ранее обнаружены нами при свинцовой интоксикации крыс [19].

В целом такие же поверхности были обнаружены при анализе трехмерных зависимостей активности КАТ от V_{O_2} и V_{CO_2} у контрольных ($R = 0.69$) и облученных ($R = 0.70$) мышей (рис. 3, в, г). Единственная разница здесь заключается в том, что у контрольных мышей поверхность для КАТ параллельна оси V_{O_2} , а не V_{CO_2} , как это имело место для СОД (рис. 3). По всей видимости, у контрольных мышей изменения активности СОД больше ориентированы на сдвиги V_{O_2} , а КАТ — на более поздние этапы окислительных процессов, возможно, связанных с образованием перекисей (см. схему (1)), что в данной постановке эксперимента должно быть сильнее связано с изменениями V_{CO_2} .

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что использованный нами источник с $^{252}\text{Cf}_{98}$ позволяет облучать экспериментальные объекты нейтронами с модой распределения энергии 1—5 МэВ и может быть применен для моделирования эффектов космической ионизирующей радиации в наземных условиях. Из результатов опытов с облучением мышей такими нейтронами в дозе 2, 4 и 6 Гр следует, что у подопытных животных по крайней мере через сутки наблюдается увеличение интенсивности газообмена и активности СОД, которое, однако, не было подкреплено пропорциональными изменениями активности КАТ. Более того, у подопытных животных не обнаружена корреляция активности КАТ с V_{O_2} и V_{CO_2} . Анализ же полученного материала с помощью трехмерных нелинейных методов дает основание полагать, что под влиянием нейтронного облучения происходят не только количественные, но и качественные изменения взаимосвязей между изученными про- и антиоксидантными переменными.

1. Мурадян Х. К. Космическая ионизирующая радиация: природа, биологические эффекты и защита // Космическая наука и технология.—2002.—8, № 1.—С. 107—113.
2. Тимченко А. Н., Мозжухина Т. Г., Мурадян Х. К. Влияние гипергравитационного стресса на выживаемость, газообмен, терморегуляцию и синтез РНК и белка у мышей разного возраста // Пробл. старения и долголетия.—1996.—6.—С. 145—150.
3. Aebi H. Catalase *in vitro* // Meth. Enzymol.—1984.—105.—Р. 121—126.
4. Allen R. G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation // Free Radic. Biol. Med.—2000.—28.—Р. 463—499.
5. Badhwar G. D., Keith J. E., Clegghorn T. F. Neutron measurements onboard the space shuttle // Radiat Meas.—2001.—33.—Р. 235—241.

6. Benton E. R., Benton E. V. Space radiation dosimetry in low-Earth orbit and beyond // Nucl. Instrum. and Meth. Phys. Res. B.—2001.—184.—P. 255—294.
7. Cadenas E., Davies K. J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // Free Radic. Biol. Med.—2000.—29.—P. 222—230.
8. Cloudsley M. S., Wilson J. W., Kim M. H., et al. Neutron environments on the Martian surface // Phys. Med.—2001.—17, Suppl. 1.—P. 94—96.
9. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Revs.—2002.—82.—P. 47—95.
10. Finkel T., Holbrook N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // Nature.—2000.—408.—P. 239—247.
11. Hollander J., Gore M., Fiebig R., et al. Spaceflight downregulates antioxidant defense systems in rat liver // Free Radic. Biol. Med.—1998.—246.—P. 385—390.
12. Lowry O. H., Rosenbrough N. H., Farr A. L., Randall J. R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem.—1951.—193.—P. 265—75.
13. McCord J. M., Fridovich I. Superoxide dismutase // J. Biol. Chem.—1969.—244.—P. 6049—6055.
14. Reitz G. Neutron dosimetric measurements in shuttle and MIR // Radiat. Meas.—2001.—33.—P. 341—346.
15. Shackelford R. E., Kaufmann W. K., Paule R. S. Oxidative stress and cell cycle checkpoint function // Free Radic. Biol. Med.—2000.—28.—P. 1387—1404.
16. Singleterry R. C., Badavi F. F., Shinn J. L., et al. Estimation of neutron and other radiation exposure components in low earth orbit // Radiat. Meas.—2001.—33.—P. 355—360.
17. Spillantini P., Taccetti F., Papini P., Rossi L. Radiation shielding of spacecraft in manned interplanetary flights // Nucl. Instrum. and Meth. Phys. Res. A.—2000.—443.—P. 254—263.
18. Spillantini P., Taccetti F., Papini P., et al. Radiation shielding of astronauts in interplanetary flights: the CREAM surveyor to Mars and the magnetic lens system for a spaceship // Phys. Med.—2001.—17, Suppl. 1.—P. 249—254.
19. Trakhtenberg I. M., Korolenko T. K., Utko N. A., Muradian K. K. The effect of chronic lead exposure on the body gaseous exchange and activities of superoxidedismutase and catalase in the liver of rats // 7th Reg. Meeting of the Central and Eastern European Section, Oct. 14—16, 2002, Brno. Trends and Advances in Env. Chem. and Ecotoxicol. — P. 222—225.
20. Wilson J. W., Shinn J. L., Tripathi R. K., et al. Issues in deep space radiation protection // Acta Astronaut.—2001.—49.—P. 289—312.

**THE EFFECTS OF NEUTRON IRRADIATION
ON THE RATE OF GASEOUS EXCHANGE
AND ACTIVITY OF THE KEY ANTIOXIDANT ENZYMES
IN THE LIVER OF MICE**

Kh. K. Muradian, N. A. Utko, T. A. Badova,
V. V. Bezrukov, G. M. Butenko, I. N. Pishel,
A. E. Rodnichenko, L. N. Sytnik, A. N. Ustimenko,
V. A. Zheltonozhskii, L. V. Sadovnikov, G. G. Tarasov

An attempt is made to develop a ground-based model of the irradiation by so-called intermediate neutrons which is specific to the secondary radiation in spacecrafts. For this purpose we used a $^{252}\text{Cf}_{98}$ -containing source for which the neutron spectrum formed by hydrogen-containing materials has the mode in the range from 1 to 5 MeV. A dose-dependent increase of the oxygen consumption (V_{O_2} , $r = 0.48$, $P < 0.001$) and of carbon dioxide exhalation (V_{CO_2} , $r = 0.59$, $P < 0.001$) rates was found within 22—24 hours after irradiation of mice by doses of 2 Gy, 4 Gy, and 6 Gy. Positive correlations of the liver catalase activity with V_{O_2} ($r = 0.66$, $P < 0.001$) and V_{CO_2} ($r = 0.63$, $P < 0.001$) for the group of intact mice are absent for the group of animals irradiated by a dose of 2 Gy. Our analysis with the use of three-dimensional non-linear plotting is indicative of quantitative and qualitative differences of interrelations between the pro- and antioxidant variables under discussion.