

¹К.В.Сычев, ¹О.Р. Бадрутдинов, ²Р.Н.Низамов,
²Р.Р. Гайнуллин, ²Ф.Х. Калимуллин

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, KVS14@yandex.ru
²Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, г. Казань

АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ БЕЛЫХ МЫШЕЙ И ИХ ПОТОМКОВ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМ МАЛЫХ ДОЗ ЭКОТОКСИКАНТОВ

Проведен анализ морфологического и функционального состояния ряда важнейших систем организма экспериментальных животных (белых беспородных мышей) и их потомства на фоне длительного регулярного поступления в организм продуктов, содержащих токсические агенты в виде продуктов разложения химических соединений (радиолиза). Моделирование экологического воздействия на организм было осуществлено путем длительного регулярного кормления животных и их потомков зерном озимой пшеницы, которое было подвергнуто гамма-облучению в дозе 400 Гр с 1-10-суточным хранением после облучения. У подвергнутых воздействию животных изучали развитие адаптивной реакции системы крови, регуляции и активности ферментов антиоксидантной защиты (состояние прооксидантно-антиоксидантной системы ПРОАС), репродуктивной системы, нестабильности генома и формирование адаптаций к используемому токсическому фактору. Исследования показали, что у животных и их потомства первого поколения (F_1) существенных изменений в системе крови и других исследуемых системах не обнаружено. Однако, в соответствии с данными, полученными в ходе дальнейшего эксперимента, у животных второго поколения (F_2), получавших в рационе облученное зерно с 1-суточным сроком хранения выявляются отклонения гематологических показателей, уменьшение относительной массы внутренних органов, увеличение содержания РБФ-продуктов с одновременным снижением активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и повышением процессов мутагенеза. Включение в рацион потомков второго поколения (F_2) антимуtagenного препарата (активной кормовой добавки, содержащей в своем составе пропионовокислые бактерии) привело к снижению выраженности гемотоксического, метаболического и мутагенетического процессов, а также способствовало адаптации организма к экотоксическому фактору.

Ключевые слова: экотоксиканты; адаптивный ответ; радиоэкологический стресс; нестабильность генома; антимутагены.

DOI: <https://doi.org/10.24852/2411-7374.2022.3.51.63>

Введение

Одна из важнейших проблем хранения и использования зерна и зерновых продуктов – это заражение их насекомыми. Наиболее распространенным методом дезинсекции в настоящее время является фумигация пестицидами, такими как этилендибромид, метабромид, фосфин (Copey, 1983). Некоторые из этих химикатов запрещены в ряде стран, поскольку они высокотоксичны, а при использовании некоторых пестицидов их проникновение в продукт может быть неравномерным, так что некоторые паразиты могут выжить и развить устойчивость. Альтернативой является радиационная обработка (облучение), она может стать предпочтительным методом в тех странах, где запрещено использование химических фумигантов. Облучение свежих продуктов раститель-

ного происхождения приходится ограничивать низкими дозами, так как высокие дозы вредны для этих продуктов. Влияние облучения может в значительной степени варьироваться в зависимости от вида и разновидности продуктов, качества, степени зрелости, контаминации микробами, обработки до посева или сбора урожая. Желаемые результаты при дозах до 1 кГр включают ингибирование или отсрочку прорастания клубней, луковиц и урожая корнеплодов и зерновых, уничтожение насекомых (Kader, 1986).

Дозы, требуемые для борьбы с насекомыми, чрезвычайно низки, порядка 1 кГр и меньше. Коммерческое облучение зерна с помощью электронных усилителей использовалось в бывшем СССР с 1981 г. (Diehl, 1990).

Дезинсекция имеет целью предупредить вы-

званные насекомыми потери хранящегося зерна, бобовых и других сухих продуктов. Применяются дозы 0.2-0.7 кГр, которые вызывают гибель насекомых (Моу, 1985).

До того, как будет введена эта технология обработки пищи, должны быть получены неопровержимые доказательства того, что будут достигнуты искомые цели и что не будет никаких неприемлемых токсикологических и морфологических последствий, а также нежелательных влияний на питательную ценность продуктов. На основании доклада Объединённого комитета экспертов ФАО/МАГАТЭ/ВОЗ по безопасности облученной пищи в 1983 г. принят Общий кодексный стандарт для облученных продуктов по эксплуатации оборудования для облучения, используемого при обработке пищи (FAO). Введение этой технологии вызвало значительное противодействие со стороны некоторых потребительских организаций, поскольку облучение приводит к образованию радиотоксических продуктов (кетонов, альдегидов, жирных кислот, эфиров, алканов, алкенов, ди- и триглицеридов, ундицина, пентадекадима, гескадекадина и т.д.) (Nawar, 1986). Большинство исследователей отрицают токсичность облученных продуктов, однако установлено, что облучение в присутствии кислорода приводит к более быстрому аутоокислению с образованием липидных и хиноидных радиотоксинов (Delinsee, 1983), что вызывает снижение живой массы, гибель от отравления, уменьшение количества детёнышей, полиплоидию, хромосомные перестройки, разрывы хромосом (Chauhan et al., 1975; Chopra, 1969; Kesavan et al., 1971; Kuzin et al., 1976). В экспериментах на мышах проводился анализ хромосом клеток костного мозга: группы животных получали облученную (70%) (0.75 кГр) и необлученную (30%) пшеницу через 2 недели и после 3-месячного хранения. У мышей, которых кормили свежесобранной пшеницей, обнаружено повышение частоты полиплоидных клеток в костном мозге животных, а у животных, которых кормили пшеницей, хранившейся в течение трех месяцев после облучения, отмеченные эффекты отсутствовали.

Разноречивость результатов по оценке безопасности облученных пищевых продуктов обусловлена отсутствием чувствительных аналитических методов, что диктует необходимость разработки новых методов индикации токсических продуктов радиолитиза (радиотоксинов). В последнее время разрабатываются государственные стандарты, регламентирующие допустимые нормы содержания токсических продуктов радиолитиза в облученных пищевых продуктах, в частности, ГОСТ

34131–2017, ГОСТ 33339–2015, предполагающие использование методов газовой хроматографии и ЭПР-анализа.

Целью данной работы является изучение влияния кормления животных облученным зерном на их потомков.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на беспородных белых мышах обоего пола. Все эксперименты на животных выполнены в соответствии с принципами Директив Европейского сообщества (86/609/ЕС). Перед опытом животных взвешивали. Общее число мышей, задействованных в экспериментах – 60 шт. На протяжении исследований контрольные и опытные животные находились в одинаковых условиях содержания и ухода, соответствующих зоотехническим нормам и требованиям, в стандартных условиях вивария. Животные получали стандартный рацион кормления, составленный согласно зоотехническим нормам и содержащий в среднем 22% сырого протеина, 4% жира, 45% клетчатки, 8% сырой золы, полный набор витаминов и минеральных веществ. Подопытные животные были разделены на 3 группы по принципу аналогов по 20 животных в каждой. Животным 1-ой группы в течение 3 месяцев скармливали облученное зерно – озимую пшеницу в количестве 40% по массе рациона с 1–10-суточным сроком хранения. Животным 2-ой группы в течение 3 месяцев скармливали облученную озимую пшеницу в количестве 40% по массе рациона с 11–40-суточным сроком хранения. 3 группа мышей получала необлученное зерно с основным рационом и служила биологическим контролем. Облучение зерна проводили в дозе 400 Гр на гамма-установке «Исследователь» с источником излучения ^{60}Co . Мощность дозы составляла $5.36 \cdot 10^{-2}$ Кл/кг·с.

Через 1 и 3 месяца после начала кормления животных спаривали для получения потомства I поколения (F_1). Полученное потомство, достигая 11-недельного возраста и живой массы 19–20 г, также как их родители, получало 3 месяца корм, содержащий облученное зерно в вышеуказанной дозе. В последующем от F_1 было получено потомство II поколения (F_2). От них было получено потомство III поколения (F_3) с соблюдением условий содержания и кормления родителей и потомства I, II поколений.

Для предупреждения возможной индукции нестабильности генома половых клеток на фоне кормления родителей и полученного от них потомства, часть мышей, получавших облученный корм с 1-суточной выдержкой после облучения, дополнительно получала кормовую добавку, со-

держашую в качестве антимулагена пропионово-кислые бактерии.

Генетические нарушения в соматических клетках мышей и их потомства оценивали по количеству полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ) в клетках костного мозга общепринятым методом (Руководство ..., 1989).

Для оценки действия облученного корма на белых мышей изучали их общее состояние, реакцию на окружающую обстановку, степень потребления корма и воды, изменения живой массы, состояние волосяного покрова, показатели гематологического и биохимического состава крови. Перед опытом и в динамике животных взвешивали. После декапитации мышей определяли количество лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, эритроцитов в периферической крови на гемонализаторе Celltas MEK-63-18 J/K.

В сыворотке крови определяли содержание радиоиндуцированных токсических продуктов в РБФ-тесте с использованием антительного (антирадиотоксического) бентонитового диагностикума (АТБД), изготовленного и применяемого по запатентованному методу (Патент ..., 2020) Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах крови определяли кинетическим методом по способности СОД ингибировать автоокисление адреналина в адренохром в щелочной среде (Fridovich, 1997).

Кровь для анализа активности СОД в эритроцитах у мышей получали тотально после убоя по истечении срока кормления облученным зерном с использованием в качестве антикоагулянта гепарина. После центрифугирования при 3000 об/мин. отбирали 0.1 мл эритроцитов, гемолизировали в 0.9 мл 0.05 М фосфатного буфера (рН 7.0) и осаждали гемоглобин (с использованием 0.25 мл спирта и 0.15 мл хлороформа) в течение 10 минут на холоде. После центрифугирования при 6000 g в течение 10 минут в супернатанте определяли активность СОД, которую выражали на 0.1 мл эритроцитов.

Гемоглобин, препятствующий проведению анализа, осаждали смесью хлороформа со спиртом. Реакцию автоокисления проводили при температуре 25 ± 0.1 °С. За ходом окисления следили по изменению оптической плотности раствора, измерения которой проводили на спектрофотометре Beckman (США) на длине волны 420 нм. Количество фермента в реакционной смеси, необходимого для 50%-го ингибирования реакции, определяли расчетным путем, а результат выражали в относительных единицах на 1 мг белка. Одновременно анализировали состояние репродуктивной системы: определяли относительную

массу семенников и эпидимисов, количество сперматогенных клеток в суспензии тестикулярной ткани, в том числе сперматогоний, сперматоцитов, сперматид, сперматозоидов, их общее количество, а также количество зрелых половых клеток в эпидидимисе.

Для изучения антимулагенной активности после длительного кормления белых мышей облученным зерном со сроком хранения 1–10 суток после облучения была использована экспериментальная модель антимулагенной кормовой добавки (АМКД) на основе пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium freudenreichii Shermanii*). Мышам и потомкам I, II и III поколений, которые получали облученный корм с выдержкой 24 ч после облучения, дополнительно с обычным рационом, добавляли испытуемую кормовую добавку АМКД из расчета 2% к корму. Антимулагенный эффект испытуемого препарата у мышей и их потомства оценивали по ингибированию количества полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ) в клетках костного мозга животных.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критерия Сьюдента (t-тест) при уровне значимости $P < 0.05$, U-критерия Манна-Уитни (Statistica 6.0). Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что наиболее чувствительной системой организма, экстренно реагирующей на воздействие радиогенного фактора, является гемопозитическая система (Yao et al., 2011), с целью оценки безвредности облученного зерна на животных были проведены исследования по изучению некоторых гематологических показателей белых мышей в ряду поколений. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Анализ экспериментальных данных не выявил существенных отклонений количества эритроцитов, лейкоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов в крови животных F_0 после 3-месячного кормления их облученным зерном с 1–10-суточным хранением после облучения в дозе 400 Гр. Однако при этом отмечалась тенденция незначительного уменьшения числа клеток эритроцитарного (-5.6%), лейкоцитарного (-1.3%), гранулоцитарного (-2.2%) и лимфоцитарного (-1.2%) ряда. Количественные показатели белой и красной крови у потомков первого поколения (F_1), полученных от родителей, которые в течение 3 месяцев получали облученное зерно, близки к контрольным значениям, за исключением некоторого повыше-

Таблица 1. Изменение гематологических показателей белых мышей в ряду поколений, получавших облученное зерно с 1-10-суточным хранением после облучения
 Table 1. Changes in hematological parameters of white mice in a number of generations receiving irradiated grain with 1-10-day storage after irradiation

Группа животных Group of animals	Варианты Variants	Показатель Indicator			
		Эритроциты, ×10 ⁹ /л Erythrocytes, ×10 ⁹ /l	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leucocytes, ×10 ⁹ /l	Гранулоциты, ×10 ⁹ /л Granulocytes, ×10 ⁹ /l	Лимфоциты, ×10 ⁹ /л Lymphocytes, ×10 ⁹ /l
Родители Parents (F ₀)	Контроль/Control	5.70 ± 0.61	6.41 ± 0.75	0,91 ± 0.01	1.86 ± 0.09
	Опыт/Experiment	5.21 ± 0.79	6.33 ± 0.59	0.89 ± 0.05	1.78 ± 0.71
	% к контролю % to control	94.4	98.7	97.8	98.8
Первое поколение First generation (F ₁)	Контроль/Control	5.71 ± 0.53	6.35 ± 0.47	0.90 ± 0.15	1.79 ± 0.78
	Опыт/Experiment	5.79 ± 0.45	6.21 ± 0.33	0.93 ± 0.09	1.75 ± 0.21
	% к контролю % to control	101.4	97.8	103.3	97.8
Второе поколение Second generation (F ₂)	Контроль/Control	5.75 ± 0.97	6.39 ± 0.31	0.91 ± 0.15	1.78 ± 0.31
	Опыт/Experiment	5.77 ± 0.71	4.97 ± 0.43*	0.75 ± 0.21*	1.23 ± 0.17*
	% к контролю % to control	100.3	77.7	83.3	69.1
Третье поколение Third generation (F ₃)	Контроль/Control	5.70 ± 0.33	6.38 ± 0.41	0.89 ± 0.19	1.77 ± 0.15
	Опыт/Experiment	5.71 ± 0.27	6.40 ± 0.29	0.90 ± 0.35	1.78 ± 0.33
	% к контролю % to control	100.1	100.3	101.1	100.6

* P < 0.05

ния числа эритроцитов и гранулоцитов на 1.4 и 3.3%, соответственно. Существенные изменения изучаемых показателей крови наблюдаются у мышей второго поколения (F₂), которые получали в течение 3 месяцев облученное зерно в дозе 400 Гр со сроком хранения 1 суток после облучения. У них выявляется лейкопения (77.7% по отношению к контролю), обусловленная, в основном, снижением числа гранулоцитов (83.3%) и особенно лимфоцитов (69.1%).

Учитывая, что развитие внутренних органов и живой массы на фоне воздействия различных факторов является объективным показателем реакции организма на стресс-агент, были проведены опыты по изучению влияния облученного зерна на относительную массу внутренних органов у белых мышей и полученного от них потомства. В этих экспериментах изучали характер изменения относительной массы печени, селезенки, сердца, легких, почек и надпочечников.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Из данных таблицы видно, что относительная масса внутренних органов белых мышей и их по-

томков на фоне кормления их облученным зерном в дозе 400 Гр со сроком хранения 1–10 суток после облучения отличалась от контроля: масса печени, селезенки, сердца, легких и почек имела тенденцию к уменьшению при одновременном увеличении массы надпочечников (на 11.4% у потомков первого поколения, на 11.9% – у потомков второго поколения, P < 0.05). Обнаруженное увеличение надпочечников с одновременной инволюцией селезенки, с учетом литературных данных (Wojcik et al., 1992), позволяет рассматривать их как адаптационный механизм защиты организма от поступления в него радиоиндуцированных токсических продуктов, образующихся после облучения.

Учитывая, что облучение животных и растений сопровождается образованием радиоиндуцированных аутоокислительных токсических радикалов (малондиальдегида, окисленных хинонов, кетонов, альдегидов и т.д.), представляет интерес изучение образования и длительности сохранения этих соединений в облученном зерне в процессе его хранения. Для индикации токсических продуктов радиолитиза в облученном зерне с раз-

Таблица 2. Относительная масса внутренних органов (%) белых мышей и полученного от них потомства на фоне кормления их облученным зерном
 Table 2. Relative mass of internal organs (%) of white mice and offspring obtained from them against the background of feeding them with irradiated grain

Орган Organ	Группа Group				
	Контроль Control	Родители Parents (F ₀)	Первое поколение First generation (F ₁)	Второе поколение Second generation (F ₂)	Третье поколение Third generation (F ₃)
Печень Liver	3.35 ± 0.29	3.31 ± 0.33	3.30 ± 0.41	3.07 ± 0.71	3.25 ± 0.93
Селезенка Spleen	0.21 ± 0.07	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.03
Сердце Heart	0.39 ± 0.03	0.38 ± 0.01	0.37 ± 0.07	0.35 ± 0.09	0.37 ± 0.05
Легкие Lungs	0.67 ± 0.02	0.66 ± 0.03	0.66 ± 0.01	0.65 ± 0.11	0.66 ± 0.09
Почки Kidneys	1.01 ± 0.05	0.98 ± 0.09	0.98 ± 0.07	0.96 ± 0.15	0.98 ± 0.21
Надпочечники Adrenal glands	0.021 ± 0.001	0.023 ± 0.001	0.024 ± 0.005*	0.025 ± 0.003*	0.022 ± 0.005

* P < 0.05

личными сроками хранения после облучения использовали РБФ тест-анализ на основе антительного (антирадиотоксического) варианта бентонитового диагностикума (АТБД), позволяющего обнаруживать в облученном материале животного и растительного происхождения РБФ-активные продукты радиолитиза (Патент ..., 2020). Величину РБФ-АП выражали в титрах радиоантигена (ра-

диотоксина) в log₂. Результаты радиоиммунологических исследований по индикации РБФ-активных продуктов в облученном в дозе 400 Гр зерне и в организме мышей, получавших облученное зерно, представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что содержание РБФ-активных продуктов в зерне и в печени мышей, получавших облученное зерно, было макси-

Таблица 3. Содержание РБФ-активных продуктов в облученном зерне, в органах мышей и их потомков на фоне кормления их облученным зерном
 Table 3. The content of RBF-active products in irradiated grain, in the organs of mice and their descendants against the background of feeding them with irradiated grain

Зерно, облученное 400 Гр, с сроком хранения, сут. Grain irradiated 400 G, with shelf life, day	Титры радиотоксина [РБФ-АП], log ₂ Radiotoxin titers [RBF-AP], log ₂				
	в зерне in the grain	в печени родителей in the liver of the parents (F ₀)	в печени первого поколения in the liver of the first generation (F ₁)	в печени второго поколения in the liver of the second generation (F ₂)	в печени третьего поколения in the liver of the third generation (F ₃)
1	7.5 ± 0.6**	6.1 ± 0.9**	6.1 ± 0.70	6.3 ± 0.1*	6.0 ± 0.80
5	6.5 ± 0.3**	5.0 ± 0.5**	4.9 ± 0.09**	5.5 ± 0.3*	4.9 ± 0.07
10	4.9 ± 0.7**	3.3 ± 0.1**	3.1 ± 0.07	3.7 ± 0.1*	3.1 ± 0.05
20	3.1 ± 0.5**	2.1 ± 0.05*	1.9 ± 0.03	2.5 ± 0.3*	1.8 ± 0.03
40	0.9 ± 0.1*	0.7 ± 0.01	0.7 ± 0.01	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.01
Необлученное зерно (контроль) Unirradiated grain (control)	0.7 ± 0.03	0.7 ± 0.03	0.7 ± 0.03	0.7 ± 0.03	0.7 ± 0.03

* P < 0.001 по отношению к контролю, ** P < 0.005 по отношению к родителям
 * P < 0.001 (in relation to control), ** P < 0.005 (in relation to parents)

мальным.

С увеличением срока хранения облученного зерна последовало постепенное снижение содержания в нем РБФ-активных соединений, составляя на 5 сутки 86.6%, на 10 сутки 65.3% и на 20 сутки 41.3% от исходного уровня. При 40-суточном хранении зерна после облучения содержание РБФ-АП сравнялось с контрольным уровнем.

Динамика изменения концентрации радиотоксина в организме белых мышей и их потомков носила аналогичный характер с той разницей, что уровень содержания РБФ-активных продуктов (РБФ-АП) незначительно уступал таковому в зерне. Второй особенностью метаболизма РБФ-АП в организме белых мышей является более интенсивное накопление их в организме у мышей второго поколения. Так, в печени у указанных животных, получавших облученное зерно со сроком хранения 1 сутки, содержание РБФ-АП превышало таковое родителей в 1.03 раза; при кормлении их облученным зерном с 5-суточной выдержкой содержание в печени РБФ-АП превышало таковое родителей на 10% ($P < 0.05$), с 10-дневной выдержкой – 12.1% ($P < 0.05$), с 20-дневной выдержкой – 19% ($P < 0.05$). Изменение метаболизма РБФ-АП в организме мышей-потомков второго поколения опосредовано изменением иммунного

и антиоксидантного статуса, дестабилизации генома первого поколения (Lee et al., 2015).

Учитывая, что супероксиддисмутаза является ключевым ферментом защиты клеток от активных форм кислорода, с действием которых связан ряд патологических процессов, в том числе при радиоиндуцированной свободнорадикальной патологии (Escobar et al., 1996; Bulkley, 1993), в следующей серии опытов были проведены исследования по изучению изменения активности антиоксидантного фермента СОД на фоне кормления белых мышей и полученного от них потомства облученным в дозе 400 Гр зерном.

Результаты биохимических исследований по определению активности фермента СОД в эритроцитах представлены в таблице 4.

Из данных таблицы видно, что поступление в организм белых мышей и их потомков облученного в дозе 400.0 Гр зерна со сроком хранения 1–10 суток после облучения оказывало влияние на синтез антиоксидантного фермента СОД. При этом установлено, что данный показатель у опытных животных в 3.14 раза ниже активности СОД эритроцитов крови у контрольных животных, получавших необлученное зерно. Кроме того, у потомков второго поколения (F_2) активность СОД была ниже таковой у их сверстников F_1 и F_3 в 1.44

Таблица 4. Активность СОД в эритроцитах мышей и их потомков, получавших облученное зерно с сроком хранения 1–10 суток после облучения в дозе 400.0 Гр

Table 4. The activity of SOD in the erythrocytes of mice and their descendants who received irradiated grain with a storing of 1–10 days after irradiation at a dose of 400.0 G

Группа Group	Активность СОД, ед./мл Activity of SOD, unit/ml	P
Контрольная / получавшая с кормом необлученное зерно Control / receiving non-irradiated grain with feed:		
родители (F_0) / parents (F_0)	1.68 ± 0.87	
I поколение (F_1) / I generation (F_1)	1.71 ± 0.59	>0.05
II поколение (F_2) / II generation (F_2)	1.69 ± 0.77	>0.05
III поколение (F_3) / III generation (F_3)	1.70 ± 0.85	>0.05
Опытные / получавшие с кормом облученное зерно Experimented / fed irradiated grain:		
родители (F_0) / parents (F_0)	0.61 ± 0.17	<0.01
I поколение (F_1) / I generation (F_1)	0.59 ± 0.11*	<0.01
II поколение (F_2) / II generation (F_2)	0.41 ± 0.09*	<0.01
III поколение (F_3) / III generation (F_3)	0.57 ± 0.07*	<0.01
Опытная (получавшая с кормом облученное зерно и кормовую добавку на основе пропионовокислых бактерий – потенциальный антимутоген), II поколение (F_2) Experimental (who received irradiated grain and a feed additive based on propionic acid bacteria – a potential antimutagen), II generation (F_2)	1.29 ± 0.08**	<0.01

* достоверное отличие от контроля; ** достоверное отличие от поколения F_2 , получавшего облученное зерно без кормовой добавки-антимутоген.

* a significant difference from the control; ** a significant difference from the F_2 generation, which received irradiated grain without a feed antimutagen additive.

Таблица 5. Частота полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ) костного мозга у мышей и их потомства, получавших облученное в дозе 400 Гр зерно и кормовую добавку на основе пропионовокислых бактерий (ПКБ)

Table 5. The frequency of polychromatophilic erythrocytes (PCE) with micronucleus (MN) of the bone marrow of mice and their offspring who received radiation at a dose of 400 G of grain and a feed additive based on propionic acid bacteria (PAB)

Группа животных Group of animals	Число животных Number of animals	Общее число проанализированных ПХЭ с МЯ Total number of analyzed PCEs with MN	Средняя частота ПХЭ с МЯ Average frequency PCEs with MN
Контрольная (обычный рацион) Control (normal diet)	10	23350	0.17 ± 0.03
Родители (облученное зерно) Parents (irradiated grain)	10	23350	0.21 ± 0.07
F ₁ от родителей, получавших облученное зерно F ₁ from parents who received irradiated grain	10	23350	0.20 ± 0.05
F ₂ от родителей, получавших облученное зерно F ₂ from parents who received irradiated grain	10	23350	0.25 ± 0.09**
F ₃ от родителей, получавших облученное зерно F ₃ from parents who received irradiated grain	10	23350	0.22 ± 0.07
F ₂ , получавшие облученное зерно и кормовую добавку на основе ПКБ F ₂ receiving irradiated grain and feed additive based on PAB	10	23350	0.18 ± 0.01

Примечание: достоверные изменения при * P<0.05; ** P<0.01;
Note: significant changes when * P<0.05; ** P<0.01.

и 1.39 раза, соответственно (P<0.01). Применение на фоне поступления в организм облученного зерна кормовой добавки, содержащей пропионовокислые бактерии (ПКП), у потомков мышей второго поколения (F₂) вызывало модификацию клеточного метаболизма с увеличением синтеза антиоксидантного фермента СОД почти до уровня контрольных значений, незначительно уступая таковым в 1.3 раза (P<0.05).

Угнетение активности фермента СОД на фоне поступления в организм облученного зерна обусловлено более интенсивным накоплением радиоиндуцированных продуктов радиолиза (РБФ-АП, табл. 3) в организме животных, поскольку между этими показателями (содержание РБФ-активных продуктов и активности СОД) (табл. 3, 4) просматривается обратная зависимость, т.е. чем выше титр радиотоксических соединений в организме получавших облученное зерно животных, тем ниже активность антиоксидантного фермента СОД. Применение на этом фоне кормовой добавки, содержащей пропионовокислые бактерии, оказывает метаболизмрегулирующий эффект, восстанавливая уровень синтеза антиоксидантно-

го фермента СОД.

Многие заболевания, начиная от нейродегенеративных и заканчивая некоторыми типами рака, связаны с окислительным стрессом, когда процесс синтеза активных форм кислорода выходит из-под контроля. Введение антиоксидантов может способствовать уменьшению токсического воздействия радикалов. Установлено, что пропионовокислые бактерии обладают способностью синтеза антиоксидантных ферментов каталазы, пероксидазы и супероксиддисмутазы, и благодаря этому могут нейтрализовать свободные радикалы (Cousin, 2012; Poonam et al., 2012; Meild et al., 2008).

Облучение продуктов животноводства и растениеводства ионизирующей радиацией сопровождается индукцией токсических продуктов радиолиза – радиотоксинов, обладающих радиомиметическим эффектом (Reddi et al., 1977), поэтому была проведена следующая серия опытов по изучению состояния генома в клетках крови мышей и их потомков на фоне кормления их облученным в дозе 400 Гр зерном. Генетические нарушения в соматических клетках мышей и их

Таблица 6. Влияние длительного кормления мышей и их потомков облученным зерном на репродуктивную систему животных
 Table 6. The effect of prolonged feeding of mice and their offspring with irradiated grain on the reproductive system of animals

Варианты Variants	Относительная масса семенников, % Relative weight of testes, %	Сперматогонии, $\times 10^8$ г/ткани Spermatogonia, $\times 10^8$ g/tissue	Сперматозоиды, $\times 10^8$ г/ткани Spermatocytes, $\times 10^8$ g/tissue	Сперматиды, $\times 10^8$ г/ткани Spermatids, $\times 10^8$ g/tissue	Сперматозоиды, $\times 10^8$ г/ткани Spermatozoa, $\times 10^8$ g/tissue	Общее количество клеток, $\times 10^8$ г/ткани Total number of cells, $\times 10^8$ g/tissue
Родители (F_0) / Parents (F_0)						
Контроль Control	0.39 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	0.68 \pm 0.04	1.07 \pm 0.07	1.39 \pm 0.05	3.36 \pm 0.07
Опыт Experiment	0.47 \pm 0.02*	0.14 \pm 0.03	0.11 \pm 0.05	1.03 \pm 0.05	1.44 \pm 0.03	3.39 \pm 0.11
Первое поколение (F_1) / First generation (F_1)						
Контроль Control	0.89 \pm 0.03	0.19 \pm 0.02	0.69 \pm 0.05	0.95 \pm 0.01	1.51 \pm 0.07	3.45 \pm 0.07
Опыт Experiment	0.93 \pm 0.05	0.17 \pm 0.01	0.77 \pm 0.07*	1.16 \pm 0.09	1.49 \pm 0.09	3.51 \pm 0.07
Второе поколение (F_2) / Second generation (F_2)						
Контроль Control	1.09 \pm 0.02	0.18 \pm 0.01	0.88 \pm 0.07	1.03 \pm 0.04	1.59 \pm 0.09	3.62 \pm 0.05
Опыт Experiment	0.97 \pm 0.09*	0.15 \pm 0.05	0.81 \pm 0.03*	0.97 \pm 0.05	1.27 \pm 0.07	3.55 \pm 0.09
Третье поколение, F_3 / Third generation, F_3						
Контроль Control	1.15 \pm 0.07	0.19 \pm 0.09	0.95 \pm 0.06	1.13 \pm 0.09	1.49 \pm 0.09	3.63 \pm 0.05
Опыт Experiment	0.99 \pm 0.05	0.17 \pm 0.03	0.89 \pm 0.05	1.09 \pm 0.07	1.39 \pm 0.05	3.81 \pm 0.02

* достоверно при $P < 0.05$.

* reliably when $P < 0.05$.

потомства оценивали по количеству полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами в клетках костного мозга (Adler, 1985) По данным автора, микроядра образуются из хромосомного материала, отставшего на стадии митоза. В ходе митоза этот материал попадает лишь в одну из дочерних клеток. Он может оказаться включенным в основное ядро, или сформировать одно или несколько мелких ядер, так называемых микроядер, состоящих из ацентрических фрагментов. Такие микроядра образуются под влиянием различных химических веществ или физических факторов. Микроядра можно наблюдать в клетках любой пролиферирующей ткани, однако лучше всего их определить в клетках, лишенных основного ядра – молодых эритроцитах.

Молодые эритроциты называются полихроматофильными (ПХЭ), а зрелые – нормохромными (НХЭ). При обычных методах окрашивания ПХЭ имеют окраску от голубоватой до фиолетовой вследствие высокого содержания рибонуклеиновой кислоты (РНК) в цитоплазме, а НХЭ имеют

окраску от красноватой до желтой.

Для оценки возможных генетических нарушений на фоне кормления мышей и их потомков, по окончании срока кормления, животных убивали под эфирным наркозом. Перед взятием костного мозга животным для накопления метафаз вводили раствор колхицина в дозе 4 мг/кг за 1.5 ч до взятия костного мозга. Костный мозг вымывали из бедренной кости в эмбриональную телячью сыворотку, центрифугировали в течение 5 минут при скорости 100 g, после чего супернатант диспергировали полностью. Центрифугат (осадок) ресуспендировали и каплю суспензии наносили на один конец чистого обезжиренного предметного стекла и готовили мазок, растягивали каплю по предметному стеклу с помощью покровного стекла. Препараты перед окраской высушивали на воздухе и дважды окрашивали красителями Май-Грюнвальд и Гимзы.

Препараты просматривали при малом увеличении (используя объектив с 16– или 25–кратным увеличением) для отбора метафаз для анализа.

Большое увеличение (с иммерсионным объективом) использовали для анализа отдельных метафазных пластинок. Показателем пролиферативной активности клеток служит митотический индекс, отражающий долю клеточной популяции, находящейся в данный момент на стадии митоза. Количество митозов определяли для каждого животного путем изучения 500 ядер.

ПХЭ подсчитывали при большом увеличении (с иммерсией) в каждом поле зрения, определяя при этом долю ПХЭ с микроядрами. Соотношение НХЭ и ПХЭ определяли для каждого животного путем анализа в сумме 1000 эритроцитов. Изменения соотношения ПХЭ и НХЭ отражают цитотоксический эффект тестируемого вещества.

Результаты изучения влияния длительного кормления мышей и их потомков облученным зерном на частоту полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ) представлены в таблице 5.

Из данных таблицы видно, что поступление облученного зерна в организм мышей и их потомства индуцировало увеличение частоты ПХЭ с МЯ у родителей на 23.5%, у потомства F_1 – на 35.2%, F_2 – на 47.0%. Статистический анализ полученных данных показал, что изменения изученного показателя у родителей и потомства F_1 , а также F_2 , получавших дополнительно кормовую добавку с ПБК, были недостоверными, за исключением потомков F_2 , средняя частота ПХЭ с МЯ была повышена по сравнению с контролем на 47%. Применение на этом фоне кормовой добавки на основе пропионовокислых бактерий оказывало антимуутагенное действие, корректируя изученный показатель до уровня контрольных значений (спонтанная частота клеток с МЯ).

Отсроченное повышение частоты ПХЭ с МЯ у потомков F_2 (трансгенерационная трансмиссия индуцированных повреждений генома и гетерогенность среди потомков на фоне кормления их облученным зерном) представляют примеры генетической нестабильности генома клеток (Little, 1998; Baverstock, 2000; Zhu et al., 2012; Sconeczna et al., 2015).

Полученные данные об уникальном антимуутагенном действии и биотехнологическом потенциале пропионовокислых бактерий находят подтверждение в работах других исследователей (Vorobjeva et al., 1995, 2001, 2008).

Одним из наиболее важных показателей благополучия организма в окружающей среде является его способность к воспроизводству (Palmer, 1973), поэтому были проведены исследования по оценке состояния репродуктивной системы у мышей и их потомства на фоне длительного корм-

ления их облученным в дозе 400 Гр зерном. При этом оценивали относительную массу семенников и эпидидимисов, количество сперматоцитов, сперматид, сперматозоидов, их общее количество и количество зрелых половых клеток в эпидидимисе.

Результаты изучения влияния длительного кормления мышей и их потомков облученным зерном на репродуктивную систему представлены в таблице 6.

Из данных таблицы 6 видно, что поступление облученного зерна в организм белых мышей приводило к повышению относительной массы семенников (120.5%) у родителей (F_0) и первого поколения (F_1), сперматоцитов в первом поколении (116%), сперматозоидов (103.6%) у родителей и сперматоцитов (111.6%) у потомков первого поколения (F_1). Однако эти изменения, кроме относительной массы семенников (ОМС) у родителей, были недостоверными. Достоверное снижение ОМС и количества сперматозоидов наблюдали у потомков мышей второго поколения: снижение ОМС составляло при этом 11.2% ($P < 0.05$), а сперматозоидов – 12.5% ($P < 0.05$).

Хотя изменения в репродуктивной системе у мышей-самцов родителей и полученного от них потомства на фоне кормления их облученным в дозе 400 Гр зерном характеризуются отсутствием изменений или умеренным снижением изучаемых показателей, обращает на себя внимание диспропорция отдельных клеточных элементов в ткани семенника экспериментальных животных, в основном на начальных стадиях сперматогенеза.

Следовательно, изменения изучаемых показателей семенников выявляются в большей степени у мышей-самцов F_0 и F_2 , но они носят наиболее выраженный характер для F_2 . Наименьшее изменение относительной массы семенников и гибели половых клеток отмечается у животных F_1 , полученных от родителей, длительно получавших облученное зерно.

Как известно, реакция репродуктивной системы самцов на многократное поступление облученных продуктов имеет особый характер, что выражается в нарушении репродуктивной функции (Porter, 1970, Festing, 1970), однако в условиях выполненного эксперимента концентрации токсических препаратов радиолита были достаточно низкими, а при 11–40-суточном хранении они теряли активность, и поэтому длительное кормление животных облученным зерном не вызвало необратимых изменений в репродуктивной системе анализируемого ряда поколений (F_0 – F_1 – F_2 – F_3), не привело к резкому снижению коли-

чества половых клеток и не сопровождалось снижением плодовитости животных. Это позволило получить последующее поколение (F_1 , F_2 , F_3).

Результаты второй серии опытов, проведенных с использованием облученного зерна в дозе 400 Гр с сроком хранения 11–45 суток после облучения, показали, что скармливание животным такого зерна не оказывало существенного влияния на клинический статус, систему крови и выживаемость. На протяжении всего опыта животные (родители и получаемое от них потомство I, II и III поколений) выглядели активными, адекватно реагировали на внешние раздражители. Случаев гибели животных не было. Животные опытных групп не отличались от контрольных сверстников.

Анализ экспериментальных данных по изучению влияния длительного кормления облученным зерном мышей и их потомков на систему крови существенных отклонений количества лейкоцитов, лейкоцитарных элементов и эритроцитов в крови животных F_0 и последующих поколений (F_1 , F_2 , F_3) не выявил. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что клинико-гематологические показатели белых мышей и их потомков после 3-месячного кормления γ -облученным зерном в дозе 400 Гр 11–45-суточным сроком хранения достоверно не отличались от таковых контрольных групп животных.

Заключение

Длительное поступление в организм облученного зерна трех поколений мышей наиболее значительно сказывается на изменении состояния системы крови и прооксидантно-антиоксидантной системы, реакция которых направлена на адаптацию организма к указанному воздействию. Особенностью данной реакции является напряженность антиоксидантного гомеостаза в течение длительного периода времени. При этом наиболее чувствительное звено антиоксидантной системы животных – система иммуногемопоза (лимфоциты и стволовые клетки костного мозга), которые играют ключевую роль в реакции организма на стресс. Это подтверждается изменением уровня антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы и количества лимфоидных клеток (лимфоцитов), являющихся мишенью атаки токсических продуктов липопероксидации (липидные радиотоксины) и редокс-циклирования фенолов и хинонов – хиноидных радиотоксинов, которые в максимальной степени проявляются у F_2 , длительно получавших облученное зерно с сроком хранения 1–10 суток после облучения.

Полученные в ходе исследований данные сви-

детельствуют, что длительное кормление лабораторных животных облученным зерном с выдержкой 1–10 суток после облучения повышает процент мутагенеза (микроядра в полихроматофильных эритроцитах красного костного мозга), а также изменяет реакцию организма на действия антимуtagenного средства (кормовая добавка на основе пропионовокислых бактерий). Дальнейшие исследования на других видах животных (белые крысы, кролики) в ряду поколений позволяют получить более полное представление о рисках развития нарушений для потомства у животных, длительное время получавших облученные корма и пищевые продукты.

Список литературы

1. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ: гигиенические критерии оценки состояния окружающей среды. Женева: ВОЗ, 1989. 219 с.
2. Патент № 2731521 Российская Федерация С1 МПК G01N 33/53 (2006.01), А 61К 9/44 (2006.01). Способ диагностики радиационных поражений организма и способ получения противолучевого антительного бентонитового препарата для диагностики радиационных поражений организма: №2019110695; заявл. 10.04.2019; опубл. 03.09.2020 / Низамов Р.Н. 11 с.
3. Adler I.D. Cytogenetic tests in mammals // *Mutagenicity testing: a practical approach*. Oxford: IRL Press, 1985. P. 275–306.
4. Baverstock K. Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer // *Mutation response*. 2000. V. 454. P. 89–109.
5. Bulkley G. The role of oxygen free radicals in human disease processes // *Surgery*. 1993. V. 94. P. 407–411.
6. Chauhan P.S., Aravindakshan M., Sundaram A. Studies on dominant lethal mutations in third generation rats reared on an irradiated diet // *International journal of radiation biology*. 1975, V. 28, №3. P. 215–223.
7. Chopra V.L. Lethal and mutagenic effects of irradiated medium on *E. coli* // *Mutation research*. 1969. V. 8. P. 25–33.
8. Coney H.M. Development of quarantine systems for host fruits of the medfly // *Horticultural science*. 1983. V. 18. P. 45–47.
9. Cousin F.J. Assessment of the probiotic potential of a dairy product fermented by *Propionibacterium freudenreichii* in piglets // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012. V. 60, №32. P. 7917–7927.
10. Delincee H. Recent advances in the radiation chemistry of proteins // *Recent advances in food irradiation*, Amsterdam: Elsevier Biomedical, 1983. P. 129–147.
11. Diehl J.F. Safety of irradiated food. New York: Marsel Dekker, 1990. 464 p.
12. Escobar J., Rubio M., Lissi E. Sod and catalase inactivation by singlet oxygen and peroxy radicals // *Free radical biology & medicine*. 1996. V. 20, №3. P. 285–290.
13. FAO codex general standard for irradiated foods and recommended international code of practice for the operation of radiation facilities used for the treatment of food. Rome: FAO, 1984.
14. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters // *Journal of biological chemistry*. 1997. V. 272, iss. 30. P. 18515–18517. [https://DOI.org/10.1074/](https://doi.org/10.1074/)

jbc.272.30.18515.

15. Kader AA. Potential applications of ionizing radiation in postharvest handling of fresh fruits and vegetables // *Food technology*. 1986. V. 40. P. 117–121.

16. Kesavan P.C., Swaminathan M.S. Cytotoxic and mutagenic effects of irradiated substrate and food material // *Radiation botany*. 1971. V. 11. P. 253–281. [https://doi.org/10.1016/S0033-7560\(71\)90017-2](https://doi.org/10.1016/S0033-7560(71)90017-2).

17. Kuzin A.M., Kopylov V.A., Vagabova M.E. On the role played by radiotoxins in stimulation of the growth and development of irradiation seeds // *Stimulation newsletters*. 1976. №9. P. 27–31.

18. Lee M.S., Yu M., Kim K.Y. Functional validation of rare human genetic variants involved in homologous recombination using *Saccharomyces cerevisiae* // *PLoS ONE*. 2015. V. 10, №5. e0124152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127578>.

19. Little J.B. Radiation-induced genomic instability // *Journal of radiation biology*. 1998. V. 6. P. 663–671.

20. Meild L., Blay G.L., Thierry A. Safety assessment of dairy microorganisms: *Propionibacterium* and *Bifidobacterium* // *International journal of food microbiology*. 2008. V. 126, №3. P. 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.08.019>.

21. Moy J.H. Radiation disinfection of food and agricultural products // *Proceedings of an International Conference held in Honolulu. University of Hawaii at Manoa*, 1985. P. 332–336

22. Nawar WW. Volatiles from food irradiation // *Food reviews international*. 1986. V. 2. P. 45–78. <https://doi.org/10.1080/87559128609540788>.

23. Palmer A.K., Newman A.J., Heywood R., Barry D.H., Edwards F.P., Worden A.N. The administration of monosodium l-glutamate to neonatal and pregnant rhesus monkeys // *Toxicology*. 1973. V. 1. P. 197–204. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(73\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0300-483X(73)90006-1).

24. Poonam, Pophaly S.D., Tomar S.K., De S., Singh R. Multifaceted attributes of dairy propionibacteria: a review // *World journal of microbiology and biotechnology*. 2012. V. 28, №11. P. 3081–3095. DOI:10.1007/s11274-012-1117-z

25. Porter G., Festing M. A comparison between irradiated and autoclaved diets for breeding mice, with observations on palatability // *Laboratory animals*. 1970. V. 4(2). P. 203–213. DOI:10.1258/00236770781071590

26. Reddi O.S., Reddy P.P., Ebenezer D.N., Naidu N.V. Lack of genetic and cytogenetic effects in mice fed on irradiated wheat // *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry and medicine*. 1977. V. 31(6). P. 589–601. <https://doi.org/10.1080/09553007714550681>.

27. Skoneczna A., Kaniak A., Skoneczny M. Genetic instability in budding and fission yeast sources and mechanisms // *FEMS microbiology reviews*. 1973. V. 2. P. 1713–1722. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv028>

28. Vijayalaxmi J.P. Cytogenetic studies in monkeys fed irradiated wheat // *Toxicology*. 1978. V. 9. P. 181–184. DOI:10.1016/0300-483x(78)90043-4.

29. Vorobjeva L.I., Iljasova O.V., Khodjaev E.V., Ponomareva G.M., Varioukhina S.V. Inhibition of induced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* by the protein of *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *Shermanii* // *Anaerobe*. 2001. V. 7. P. 37–44. <https://doi.org/10.1006/anae.2000.0365>.

30. Vorobjeva L.I., Khodjaev E.V., Cherdinceva T.A. Antimutagenic and reactivative activities of dairy propionibacteria // *Lait*. 1995. V. 75, №4–5 P. 473–487. <https://DOI.org/10.1051/lait:19954-537>.

31. Vorobjeva L.I., Khodjaev E.Y., Vorobjeva N.V. Propionic acid bacteria as probiotics // *Microbial ecology in health and disease*. 2008. V. 20. P. 109–112. <https://doi.org/10.1080/08910600801994954>.

32. Yao Z., Jones J., Kohrt H., Strober S. Selective resistance

of CD44hi T cells to p53-dependent cell death results in persistence of immunologic memory after total body irradiation // *Journal of immunology*. 2011. V. 187 (8). P. 4100–4108. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101141>.

33. Zhu J., Pavelka N., Bradford W.D., Rancati G., Li R. Karyotypic determinants of chromosome instability in aneuploid budding yeast // *PLoS Genetics*. 2012. V. 8 (5). e1002719. DOI:10.1371/journal.pgen.1002719.

References

1. Рукководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ: гигиенические критерии оценки состояния окружающей среды [Guidelines for short-term tests for the detection of mutagenic and carcinogenic chemicals: hygiene criteria for assessing the state of the environment]. Geneva: WHO, 1989. 219 p.

2. Patent №2731521 Russian Federation C1 IPC G01N 33/53 (2006.01), A 61K 9/44 (2006.01). Способ диагностики радиационных поражений организма и способ получения противолучевого антительного бентонитового препарата для диагностики радиационных поражений организма. [A method for diagnosing radiation damage to the body and a method for producing an anti-radiation antibody bentonite preparation for diagnosing radiation damage to the body] N. 2019110695: Appl. 04/10/2019: publ. 09.03.2020. Nizamov R.N. 11 p.

3. Adler I.D. Cytogenetic tests in mammals // *Mutagenicity testing: a practical approach*. Oxford, IRL Press, 1985. P. 275–306.

4. Baverstock K. Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer // *Mutation response*. 2000. Vol. 454. P. 89–109.

5. Bulkley G. The role of oxygen free radicals in human disease processes // *Surgery*. 1993. Vol. 94. P. 407–411.

6. Chauhan P.S., Aravindakshan M., Sundaram A. Studies on dominant lethal mutations in third generation rats reared on an irradiated diet // *International journal of radiation biology*. 1975, Vol. 28, No 3. P. 215–223.

7. Chopra V.L. Lethal and mutagenic effects of irradiated medium on *E. coli* // *Mutation research*. 1969. Vol. 8. P. 25–33.

8. Coney H.M. Development of quarantine systems for host fruits of the medfly // *Horticultural science*. 1983. Vol. 18. P. 45–47.

9. Cousin F.J. Assessment of the probiotic potential of a dairy product fermented by *Propionibacterium freudenreichii* in piglets // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012. Vol. 60, No 32. P. 7917–7927.

10. Delincee H. Recent advances in the radiation chemistry of proteins // *Recent advances in food irradiation*, Amsterdam: Elsevier Biomedical, 1983. P. 129–147.

11. Diehl J.F. Safety of irradiated food. New York: Marsel Dekker, 1990. 464 p.

12. Escobar J., Rubio M., Lissi E. Sod and catalase inactivation by singlet oxygen and peroxy radicals // *Free radical biology & medicine*. 1996. Vol. 20, No 3. P. 285–290.

13. FAO codex general standard for irradiated foods and recommended international code of practice for the operation of radiation facilities used for the treatment of food. Rome: FAO, 1984.

14. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // *Journal of biological chemistry*. 1997. Vol. 272, iss. 30. P. 18515–18517. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18515>.

15. Kader AA. Potential applications of ionizing radiation in postharvest handling of fresh fruits and vegetables // *Food technology*. 1986. Vol. 40. P. 117–121.

16. Kesavan P.C., Swaminathan M.S. Cytotoxic and mutagenic effects of irradiated substrate and food material // *Radiation botany*. 1971. Vol. 11. P. 253–281. [https://doi.org/10.1016/S0033-7560\(71\)90017-2](https://doi.org/10.1016/S0033-7560(71)90017-2).
17. Kuzin A.M., Kopylov V.A., Vagabova M.E. On the role played by radiotoxins in stimulation of the growth and development of irradiation seeds // *Stimulation newsletters*. 1976. No 9. P. 27–31.
18. Lee M.S., Yu M., Kim K.Y. Functional validation of rare human genetic variants involved in homologous recombination using *Saccharomyces cerevisiae* // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, No 5. e0124152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127578>.
19. Little J.B. Radiation-induced genomic instability // *Journal of radiation biology*. 1998. Vol. 6. P. 663–671.
20. Meild L., Blay G.L., Thierry A. Safety assessment of dairy microorganisms: *Propionibacterium* and *Bifidobacterium* // *International journal of food microbiology*. 2008. Vol. 126, No 3. P. 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.08.019>.
21. Moy J.H. Radiation disinfection of food and agricultural products // *Proceedings of an International Conference held in Honolulu. University of Hawaii at Manoa, 1985*. P. 332–336.
22. Nawar W.W. Volatiles from food irradiation // *Food reviews international*. 1986. Vol. 2. P. 45–78. <https://doi.org/10.1080/87559128609540788>.
23. Palmer A.K., Newman A.J., Heywood R., Barry D.H., Edwards F.P., Worden A.N. The administration of monosodium l-glutamate to neonatal and pregnant rhesus monkeys // *Toxicology*. 1973. Vol. 1. P. 197–204. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(73\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0300-483X(73)90006-1).
24. Poonam, Pophaly S.D., Tomar S.K., De S., Singh R. Multifaceted attributes of dairy propionibacteria: a review // *World journal of microbiology and biotechnology*. 2012. Vol. 28, No 11. P. 3081–3095. DOI:10.1007/s11274-012-1117-z
25. Porter G., Festing M. A comparison between irradiated and autoclaved diets for breeding mice, with observations on palatability // *Laboratory animals*. 1970. Vol. 4(2). P. 203–213. DOI: 10.1258/002367770781071590
26. Reddi O.S., Reddy P.P., Ebenezer D.N., Naidu N.V. Lack of genetic and cytogenetic effects in mice fed on irradiated wheat // *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry and medicine*. 1977. Vol. 31(6). P. 589–601. <https://doi.org/10.1080/09553007714550681>.
27. Skoneczna A., Kaniak A., Skoneczny M. Genetic instability in budding and fission yeast sources and mechanisms // *FEMS microbiology reviews*. 1973. Vol. 2. P. 1713–1722. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv028>
28. Vijayalaxmi J.P. Cytogenetic studies in monkeys fed irradiated wheat // *Toxicology*. 1978. Vol. 9. P. 181–184. DOI: 10.1016/0300-483x(78)90043-4.
29. Vorobjeva L.I., Iljasova O.V., Khodjaev E.V., Ponomareva G.M., Varioukhina S.V. Inhibition of induced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* by the protein of *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *Shermanii* // *Anaerobe*. 2001. Vol. 7. P. 37–44. <https://doi.org/10.1006/anae.2000.0365>
30. Vorobjeva L.I., Khodjaev E.V., Cherdinceva T.A. Antimutagenic and reactivative activities of dairy propionibacteria // *Lait*. 1995. Vol. 75, No 4-5 P. 473–487. <https://doi.org/10.1051/lait:19954-537>.
31. Vorobjeva L.I., Khodjaev E.Y., Vorobjeva N.V. Propionic acid bacteria as probiotics // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2008. Vol. 20. P. 109–112. <https://doi.org/10.1080/08910600801994954>
32. Yao Z., Jones J., Kohrt H., Strober S. Selective resistance of CD44hi T cells to p53-dependent cell death results in persistence of immunologic memory after total body irradiation // *Journal of immunology*. 2011. Vol. 187 (8). P. 4100–4108. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101141>.
33. Zhu J., Pavelka N., Bradford W.D., Rancati G., Li R. Karyotypic determinants of chromosome instability in aneuploid budding yeast // *PLoS Genetics*. 2012. Vol. 8 (5). e1002719. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002719.

Sychev K.V., Badrutdinov O.R., Nizamov R.N., Gainullin R.R., Kalimullin F.K. **Adaptive response of white mice and their posterity to chronic intake of small doses of ecotoxicants.**

The analysis of the morphological and functional state of a number of the most important body systems of experimental animals (white mongrel mice) and their offspring against the background of a long-term regular intake of products containing ecotoxic agents in the form of toxic decomposition products of chemical compounds (radiolysis) was carried out. Modeling of the environmental impact on the body was carried out by long-term regular feeding of animals and their posterity with grain (winter wheat), which was subjected to gamma irradiation at a dose of 400 Gy with 1-10-day storage after irradiation. The development of the adaptive reaction of the blood system, the regulation and activity of antioxidant defense enzymes (the state of the pro-oxidant-antioxidant system PROAS), the reproductive system, genome instability and the formation of adaptations to the ecotoxic factor used were studied in animals exposed to this environmental impact. The study showed that there were no significant changes in the blood system and other systems studied in animals and their offspring of the first generation (F1). However, according to the data obtained during the further experiment, in animals of the second generation (F2) that received irradiated grain with a 1-day shelf life in the diet, deviations in hematological parameters, a decrease in the relative mass of internal organs, an increase in the content of RBF products (RBF-AP) with a simultaneous decrease in the activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) and increased mutagenesis processes are detected. The inclusion in the diet of the descendants of the second generation (F2) of an antimutagenic drug (an active feed additive containing propionic acid bacteria in its composition) led to a decrease in the severity of hemotoxic, metabolic and mutagenetic processes, and also contributed to the adaptation of the body to the ecotoxic factor.

Keywords: ecotoxicants; adaptive response; radiocological stress; genome instability; antimutagens.

Раскрытие информации о конфликте интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / Disclosure of conflict of interest information: The author claims no conflict of interest

Информация о статье / Information about the article

Поступила в редакцию / Entered the editorial office: 20.06.2022

Одобрено рецензентами / Approved by reviewers: 01.08.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 15.08.2022

Информация об авторах

Сычев Константин Владимирович, кандидат биологических наук, старший преподаватель, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420097, г. Казань, ул. Товарищеская, 5, E-mail: kvs14@yandex.ru.

Бадрутдинов Олег Рауфович, кандидат физико-математических наук, доцент, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420097, г. Казань, ул. Товарищеская, 5, E-mail: oleg.badrutdinov@kpfu.ru.

Низамов Рамзи Низамович, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 420075, Россия, г. Казань, Научный городок-2. Ramzi.nizamov.vnivi@mail.ru

Гайнуллин Руслан Рустамович, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 420075, Россия, г. Казань, Научный городок-2, E-mail: gairuslan10@mail.ru.

Калимуллин Фарит Хабуллович, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 420075, Россия, г. Казань, Научный городок-2, E-mail: Farit.Kalimullin@tatar.ru.

Information about the authors

Konstantin V. Sychev, Senior Lecturer, PhD in Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 5, Tovarisheskaya st., Kazan, 420097, Russia, E-mail: kvs14@yandex.ru.

Oleg R. Badrutdinov, Assistant professor, PhD in Physics and Mathematics, Kazan (Volga Region) Federal University, 5, Tovarisheskaya st., Kazan, 420097, Russia, E-mail: oleg.badrutdinov@kpfu.ru.

Ramzi N. Nizamov, D.Sc. in Veterinary, Professor, Head Researcher, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Naychnii gorodok-2 st., Kazan, 420075, Russia, Ramzi.nizamov.vnivi@mail.ru

Ruslan R. Gainullin, PhD in Biology, Researcher, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Naychnii gorodok-2, Kazan, 420075, Russia, E-mail: gairuslan10@mail.ru.

Farit K. Kalimullin, PhD in Biology, Researcher, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Naychnii gorodok-2, Kazan, 420075, Russia, E-mail: Farit.Kalimullin@tatar.ru.