

MEDICINE AND PHARMACY

 DOI 10.51582/interconf.19-20.05.2023.022

Вплив іонізуючого опромінення на протеомну гетерогенність м'язової тканини у нащадків опромінених тварин

Степанов Геннадій Федорович¹

¹ кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри клінічної хімії
та лабораторної діагностики;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація.

Біохімічні процеси, що протікають у живому організмі, приймають участь у розвитку викликаних радіацією структурних порушень, реалізуючи первинні пошкодження. Внаслідок цього, морфологічним проявам радіаційного пошкодження передують біохімічні зсуви, що їх детермінують. У нащадків опромінених у різних дозах тварин спостерігається зниження фізичної працездатності, яке обумовлено порушенням ефективності використання креатинфосфату, зміною співвідношення активності аеробного й анаеробного метаболізму та процесів транс-дезамінування амінокислот. Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й в першу чергу значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема, реакцій циклу трикарбонових кислот, креатинфосфокінази. З урахуванням таких морфо-функціональних розбіжностей нас зацікавили різновиди індукованих іонізуючим опроміненням змін активності м'язової тканини у нащадків опромінених тварин, маючи на увазі генетичну детермінованість ймовірних патобіохімічних та функціональних м'язових дисфункцій. Мета роботи – дослідження механізмів порушення метаболічних процесів у м'язовій тканині нащадків опромінених тварин. Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих білих щурів-самцях лінії Вістар та їх 1-місячних нащадках. Статевозрілих щурів піддавали тотальному гама-опроміненню Co60 натще. У крові опромінених щурів, а також у печінці, кістяковому та серцевому м'язах визначали вміст глікогену і глюкози, лактату і пірувату, а також креатину, креатиніну та активність креатинкінази, піруваткінази, лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази, НАДФ-залежної МДГ, фосфоенолпіруваткарбоксікінази. В міокарді опромінених щурів, на відміну від кістякового м'яза, активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, є значною у цитоплазмі та у мітохондріях тканини, про що свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонових кислот – малату і оксалооцту, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ. У крові нащадків опромінених тварин спостерігається гіперглікемія, що дозволяє припустити формування гіперкортицизму та посилення глікогеногенезу внаслідок опромінення. Наслідком цього, за нашою думкою, є послаблення проникності глюкози у клітини м'язів, зменшення вмісту в них глікогену та зниження адаптації щодо фізичних навантажень нащадків опромінених тварин. Креатинкіназна система щурів функціонально є значно слабшою, ніж у статевозрілих тварин, а підвищена активність креатинфосфокінази у крові щурів може відображати посилення проникності мітохондріальних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами. Отримані дані вважаємо обґрунтуванням індукованих опроміненням патобіохімічних змін функціонування м'язової тканини у нащадків опромінених тварин, наслідком чого є складні багатокomпонентні

MEDICINE AND PHARMACY

патофізіологічні порушення функціонування м'язової тканини з формуванням органної та тканинної патологічної дисфункції.

Ключові слова:

іонізуюче опромінення
нащадки опромінених тварин
скелетний м'яз
міокард
печінка
крові
гліколіз
протеомна гетерогенність

MEDICINE AND PHARMACY

Біохімічні процеси, що протікають у живому організмі, приймають участь у розвитку викликаних радіацією структурних порушень, реалізуючи первинні пошкодження. Внаслідок цього, морфологічним проявам радіаційного пошкодження передують біохімічні зсуви, що їх детермінують [1].

Загальне опромінення щурів у дозах 0,5–4,5 Гр викликає необоротні і незалежні від дози набрякову дегенерацію, внутрішньоклітинний лізис, ушкодження мітохондрій ендотеліоцитів міокарда, що може відігравати роль у розвитку детермінованих, нестохастичних наслідках дії випромінювання у малих дозах [1]. Після опромінення в серцевому м'язі з'являються потовщені м'язові клітини зі збільшеними ядрами, кількість яких не зменшується протягом 6 місяців, що свідчить про порушення ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах міокарду. Змінюються морфометричні характеристики мітохондрій серця, порушується скорочувальна спроможність міокарду. Відмічаються блокади ніжок пучка Гіса, порушення автоматизму синусового вузла. В міокарді опроміненого організму знижується ефективність окислювального фосфорилювання не лише на цитохромній ділянці дихального ланцюгу мітохондрій, але й у пунктах спряження до цитохромних ферментів [2–4].

Відомо, що стомлення супроводжується зміною активності, спорідненості до субстратів і ізоферментного спектра ряду ферментів (самоскладання яких здійснюється на епігенетичному рівні), компартменталізації ферментних систем. В м'язовій тканині протікає глюконеогенез по шляху, відмінному від глюконеогенезу в печінці і нирках [5, 6].

У нащадків опромінених у різних дозах тварин спостерігається зниження фізичної працездатності, яке обумовлено порушенням ефективності використання унікального біосубстрату м'язової тканини – креатинфосфата [7], зміною співвідношення активності аеробного й анаеробного метаболізму [8], процесів транс-дезамінування амінокислот [9].

Серцевий м'яз, на відміну від кістякового, для одержання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетоніві тіла [10]. З урахуванням таких морфо-функціональних розбіжностей нас зацікавили різновиди індукованих іонізуючим опроміненням змін активності м'язової тканини у нащадків опромінених тварин, маючи на увазі генетичну детермінованість ймовірних

MEDICINE AND PHARMACY

патобіохімічних та функціональних м'язових дисфункцій.

Мета роботи – дослідження механізмів порушення метаболічних процесів у м'язовій тканині нащадків опромінених тварин.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар та їх 1-місячних нащадках, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.).

Тварин піддавали тотальному гама-опроміненню Co^{60} натще на установці для телегаматерапії «Агат». Відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 0,5 Гр; 1,0 Гр. Експериментальних тварин розділяли на 4 групи: 1 група (n=10) – статевозрілі щури, 2 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені інтактними тваринами, 3 група (n=10) – 1-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненими дозою 0,5 Гр; 3 група (n=10) – 4-місячні щурята, народжені тваринами, одноразово тотально опроміненими дозою 1,0 Гр.

Тварин виводили із досліду через етаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після розтину тварин збирали кров, видаляли печінку, серце та передню групу м'язів стегна. Кров для отримання сироватки центрифугували її при 3000 г протягом 10 хвилин. Видалені серцевий і скелетні м'язи промивали охолодженим 0.9% фізіологічним розчином NaCl, подрібнювали і гомогенізували, а також піддавали диференційному центрифугуванню.

Для біохімічних досліджень використовували мітохондрії та мітохондріальний супернатант міокарду, передньої групи м'язів стегна та печінки, в яких загальноприйнятими методами

MEDICINE AND PHARMACY

визначали вміст глікогену і глюкози, а у сироватці крові вміст глюкози. У досліджуваних м'язах та у крові загальноприйнятими методами визначали вміст лактату, пірувату і оксалоацету, а також креатину, креатиніну та активність креатинкінази, піруваткінази, лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази (МДГ), НАДФ-залежної МДГ, фосфоенолпіруваткарбоккінази. Для виявлення вмісту біосубстратів в тканинах, їх занурювали у скраплений нітроген з наступною обробкою хлорною кислотою.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т» з використанням критерію χ^2 та комп'ютерних програм. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення.

У нащадків опромінених тварин, відбуваються різноспрямовані зміни вмісту глікогену і глюкози у порівнянні з інтактними тваринами – достовірне підвищення концентрації глікогену у печінці і зниження її у кістяковому м'язі (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст глюкози і глікогену у тканинах 1-місячних щурят, народжених інтактними та опроміненими тваринами

№	Групи щурів	Кров		Печінка		Кістяковий м'яз	
		Глюкоза, ммоль/г	Глюкоза, ммоль/г	Глікоген, мг/г	Глюкоза, ммоль/г	Глікоген, мг/г	
1	Щурята, народжені інтактними тваринами, n=8	4,5±0,3	1,8±0,2	30,0±2,5	0,60±0,08	3,5±0,4	
2	Щурята, народжені опроміненими тваринами, n=8	6,8±0,4*	2,7±0,2*	44,0±3,2*	0,35±0,04*	2,1±0,2*	

Примітки: * – $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурят, народжених інтактними тваринами.

У крові спостерігається гіперглікемія. Враховуючи, що опромінення статевозрілих щурів у дозі 0,5 Гр викликає у них гіперкатехолемію, а у їх нащадків спостерігається достовірне збільшення вмісту адреналіну у крові і явище гіперкортицизму, можна припустити, що у печінці нащадків опромінених тварин

MEDICINE AND PHARMACY

посилюється глюконеогенез і цим пояснюються виявлені нами гіперглікемія і накопичення глікогену у печінці. Разом з тим, послаблюється проникненість глюкози у клітини м'язів, з чим пов'язане зменшення вмісту глікогену у них і цим можна пояснити зниження адаптації до фізичних навантажень нащадків опромінених тварин.

Стан циклу трикарбонових кислот, оцінений по НАД-залежній малатдегідрогеназній реакції і вмісту метаболітів цієї реакції відрізняється в міокарді і кістякових м'язах (таблиця 2).

Привертає до себе увагу той факт, що активність ферменту, виявлена по утворенню оксалооцту (пряма реакція), значно вище в міокарді, ніж у кістякових м'язах, причому велике значення мають і компартменти клітини, у яких визначається активність. Так, у цитоплазмі серця активність НАД-залежної малатдегідрогенази в 2,4 рази вище, ніж у цитоплазмі м'язів, а в мітохондріях міокарда вона більш ніж в 3,2 рази перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів. Необхідно відмітити, що активність малатдегідрогенази і у серці, і в м'язах значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому більше виражено це в кістякових м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді досягає 4,3, то в кістякових м'язах перевищує 5,6.

Таблиця 2

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах інтактних тварин (n=10)

№	Ферменти і метаболіти	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
		Цито-плазма	Міто-хондрії	Цито-плазма	Міто-хондрії	
1	НАД-МДГ (пряма реакція)	0,603±0,014	0,141±0,009	0,248±0,008*	43,72±2,60*	1,874±0,177
2	НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,146±0,125	0,210±0,013	1,752±0,095*	65,88±2,80*	3,777±0,286
	НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,41±1,19		11,94±0,57*		
3	Малат	0,405±0,023		0,318±0,028*		0,144±0,008
4	Оксалооцет	43,90±1,96		31,94±1,73*		15,54±1,12

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного

MEDICINE AND PHARMACY

м'яза виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв.

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'яза, сироватці крові, а також активність НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв.

3. Вміст малату виражено у мкмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини.

4. * – $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показником у міокарді.

Вивчення НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат (зворотна реакція) показало, що загальна закономірність співвідношення між активністю ферменту в серці й кістякових м'язах, а також між окремими компартментами клітини, виявлена для прямої малатдегідрогеназної реакції, зберігається й для зворотної реакції. Це насамперед більш висока активність ферменту в міокарді в порівнянні з кістяковими м'язами. Якщо в цитоплазмі серця активність малатдегідрогенази в 1,2 рази вище, ніж у цитоплазмі кістякових м'язів (для прямої реакції відношення склало 2,4), то в мітохондріях міокарда активність ферменту в 3,2 рази вище такої у відповідному компартменті кістякової мускулатури й не відрізняється від подібного співвідношення для прямої реакції, тобто можна зробити висновок, що в цитоплазмі серцевого м'яза в порівнянні з кістяковим перетворення малату в оксалооцет превалює над зворотнім процесом. Про це ж свідчить і відношення прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної в цитоплазмі тканин. У міокарді дане співвідношення майже в 2 рази вище, ніж у кістяковому м'язі. На відміну від цитоплазми, у мітохондріях обох видів тканин відношення активності прямої реакції до зворотної істотно не відрізняється. Активність малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат набагато вище в цитоплазмі серця й кістякових м'язів, ніж у мітохондріях цих тканин, причому переважне підвищення відзначено для кістякової мускулатури.

Таким чином, резюмуючи вищевикладене, слід зазначити, що активність малатдегідрогеназної реакції в перерахуванні на мг білка тканини набагато вище в цитоплазмі клітин обох тканин, ніж у мітохондріях. Співвідношення між прямою та зворотною реакціями в мітохондріях серця й кістякових м'язів приблизно рівне, але в цитоплазмі кістякових м'язів чітко проявляється перевага зворотної реакції над прямою в порівнянні з

MEDICINE AND PHARMACY

міокардом.

Концентрація малата і оксалооцту в тканинах також різна. У міокарді вміст малата вірогідно перевищує концентрацію його в кістякових м'язах, так само як і оксалооцту, однак, якщо в серці міститься малата приблизно в 1,3 рази більше, ніж у м'язах, то оксалооцту майже в 1,4 рази, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 9,226, а в кістякових м'язах 9,958.

Важливе місце у взаємоперетвореннях малата і пірувата займає НАДФ-залежна декарбоксилуюча малатдегідрогеназа (НАДФ-МДГ), що виконує сполучну роль між гліколізом, глюконеогенезом і циклом трикарбонових кислот, у забезпеченні їх метаболітами й переносі водню від НАДН до НАДФ. Активність ферменту як по перетворенню малата в піруват (пряма реакція), так і пірувата в малат (зворотня реакція), більш виражена в міокарді і майже в 1,8 рази перевищує активність у кістякових м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Відношення прямої до зворотньої НАД-залежної МДГ в сироватці крові вище, ніж у мітохондріях тканин і нижче, ніж у цитоплазмі, із чого можна припустити, що в крові інтактних тварин ферментативну активність забезпечують цитоплазматичні форми ферменту, а мітохондріальні перебувають у матриксі мітохондрій і міцно фіксовані на них.

Концентрація малата і оксалооцту в крові в 2-2,8 рази нижче ніж у тканинах, однак співвідношення між ними не відчуває істотних змін у порівнянні з м'язовою тканиною і становить 9,269.

Кістяковий м'яз відрізняється високою активністю гліколітичних процесів, і це знаходить своє відбиття в активності ферментів, що каталізують реакції гліколізу, і у вмісті метаболітів. Так, визначаючи активність піруваткінази у серці і у кістякових м'язах, встановили, що цей фермент майже в 2,9 рази активніше у кістяковій мускулатурі, ніж у міокарді (таблиця 3).

Усе це спричиняє й відмінність в активності лактатдегідрогенази, що каналізує термінальний етап гліколізу. У кістякових м'язах її активність майже в 1,3 рази вище ніж в серцевому м'язі.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда шурів характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода

MEDICINE AND PHARMACY

ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂. На їхню частку приходиться 70% ферментативної активності лактатдегідрогенази в цій тканині. Значно менше міститься в тканині третьої фракції ферменту, а кількість ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅ вкрай мало. Якщо ЛДГ₃ забезпечує майже 25% ферментативної активності в серці, то ЛДГ₄ близько 5% і ЛДГ₅ до 1%. Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази кістякових м'язів представлений, головним чином, п'ятим ізоферментом, що досягає майже 75% загальної активності ферменту в цій тканині. Його активність більш ніж в 5 раз перевищує ЛДГ₄ і в 7 раз ЛДГ₃. Вміст ЛДГ₂ і ЛДГ₁ становить приблизно 3% і 1% відповідно від загальної активності ферменту. Якщо врахувати, що швидкомігруючі ізоферменти ЛДГ інгібуються невеликими концентраціями пірувату й оптимальна його концентрація для ЛДГ₁ майже в 10 раз нижче, ніж для ЛДГ₅, а також те, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, у кістякових м'язах у кілька разів вище, ніж у серцевому, стає зрозумілим переважне нагромадження лактата в кістяковій мускулатурі.

Таблиця 3

**Активність ферментів гліколізу і глюконеогенеза
та вміст метаболітів у тканинах тварин**

№	Ферменти і метаболіти	Міокард	Скелетні м'язи	Кров
1	Піруваткіназа, n=21	0,097±0,005	0,282±0,015*	10,252±0,899
2	Лактадегідрогеназа, n=21	1,542±0,076	2,060±0,094*	8,118±0,545
3	Фосфоенолпіруват-карбоксикіназа, n=21	17,726±1,151	56,544±1,978*	0,933±0,096
4	Лактат, n=10	2,768±0,191	3,327±0,165*	1,067±0,072
5	Піруват, n=10	0,310±0,015	0,332±0,018	0,130±0,006

Примітки: * - $p < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показником у міокарді.

Вміст пірувата в м'язах інтактних тварин лише незначно перевищує показники в міокарді шурів, однак кількість лактата вірогідно вище в кістякових м'язах, ніж у серці, у результаті чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,929, у той час як у кістяковому досягає 10,021. Отже, якщо більша частина порувата, що утворюється в кістякових м'язах, іде на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбоксилюванню, вступає в реакції окиснення в циклі трикарбонових кислот.

MEDICINE AND PHARMACY

Фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, що забезпечує утилізацію цитоплазматичного оксалоацетата й перетворення його у фосфоенолпіруват, завершує початковий етап глюконеогенеза й може лімітувати швидкість глюконеогенеза з лактата. Характерною рисою є те, що активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази в м'язах, більш ніж в 3 рази перевищує таку в серці. Необхідно підкреслити, що фосфоенолпіруваткарбоксікіназа активніше у кістякових м'язах, де активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ нижче, ніж у серці, а активність піруваткінази й лактатдегідрогенази підвищена.

Напрошується висновок, що досліджуваний фермент проявляє більшу активність у тканині, що характеризується високою інтенсивністю гліколізу й низькою здатністю до аеробного окиснення. На підтвердження цього слід згадати, що печінка, що має найбільшу активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази й глюконеогенеза в цілому має велику здатність окиснювати вуглеводи по гліколітичному шляху [10].

Завершуючи характеристику метаболічних процесів у м'язовій тканині, необхідно враховувати взаємовідношення досліджуваних показників між тканинами й кров'ю. Це важливо при оцінці глибини ушкоджуючої дії, що може мати діагностичне й прогностичне значення. Активність піруваткінази, визначена в сироватці крові, майже в 9,4 рази менше такої у цитоплазмі серця й в 27,5 рази менше ніж у кістякових м'язах, у той час, як активність лактатдегідрогенази в сироватці крові в 190 разів менше, ніж у серці й в 254 рази менше, ніж у кістякових м'язах і характеризується значним вмістом повільно мігруючих фракцій лактатдегідрогенази, характерних для кістякових м'язів і печінки тварин. Вміст лактату в крові в 2,6 – 3,1 рази менше, ніж у тканинах, а пірувату, відповідно в 2,4 – 2,5 рази, внаслідок чого відношення лактат/піруват у крові нижче, ніж у серці й кістякових м'язах і становить 8,208.

Відношення прямої до зворотної НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в сироватці крові вище, ніж у мітохондріях тканин і нижче ніж в цитоплазмі, із чого можна припустити, що в крові інтактних тварин ферментативну активність забезпечують цитоплазматичні форми ферменту, а мітохондріальні, що перебувають у матриксі мітохондрій, міцно фіксовані в них. Концентрація малату й оксалоацетату в крові

MEDICINE AND PHARMACY

в 2–2,8 рази нижче ніж в тканинах, однак співвідношення між ними не перетерплює істотних змін у порівнянні з м'язовою тканиною й становить 9,269.

Активність фосфоенопіруваткарбоксікінази в сироватці крові інтактних тварин дуже низька в порівнянні з іншими ферментами, що визначалися в сироватці, що зв'язане, імовірно, з низькою активністю ферментів глюконеогенезу в тканинах відносно активності ферментів гліколізу й циклу трикарбонових кислот.

Відомо, що існують конкурентні відносини за використання НАДН, що утворюється в гліколізі, між дегідрогеназами лактату й малату, причому співвідношення активності малатдегідрогенази й лактатдегідрогенази відіграє важливу роль у регуляції інтенсивності аеробного й анаеробного обміну. При високому відношенні МДГ/ЛДГ у цитоплазмі розвинена шунтувальна функція МДГ, при низькому – НАДН використовується переважно для відновлення пірувату. Від відношення мітохондріальної і цитоплазматичної форми МДГ залежить перенесення відновлених еквівалентів НАДН через мітохондріальні мембрани й чим нижче відношення МДГ (цитоплазми) до МДГ (мітохондрій), тим ефективніше перенесення. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат характеризують редокс-потенціал системи НАД у цитоплазмі клітин, який можна розглядати як показник оксигенації тканини. При недостатній оксигенації зростає відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат і транспорт протонів із цитоплазми в мітохондрії гальмується. У той же час відношення малат/піруват може характеризувати стан редокс-системи НАДФ/НАДФН. Тому отримані дані про активність ферментів у тканинах і вміст метаболітів дозволяють охарактеризувати інтенсивність і спрямованість метаболізму в досліджуваних органах.

У кістяковому м'язі вміст АТФ у 1,65 разу менше ніж у серцевому м'язі, але вміст АДФ та АМФ у кістяковому м'язі більший у 1,57 та 1,83 разу порівняно з серцевим м'язом. Загальний пул аденілових нуклеотидів у кістяковому м'язі у 1,46 разу менше ніж у серцевому (таблиця 4).

Як показали проведенні дослідження креатинутворююча система 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, характеризується певними відмінностями від показників

MEDICINE AND PHARMACY

функціонування креатинутворюючої системи статевозрілих тварин.

Таблиця 4

Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах інтактних статевозрілих тварин

№	Ферменти і метаболіти	АТФ, мкмоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г
1	Скелетний м'яз, n=8	3,200±0,260*	0,425±0,050*	0,276±0,030*
2	Серцевий м'яз, n=8	5,290±0,480	0,271±0,030	0,151±0,015

Примітки: * - $p < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показником у міокарді.

Вміст креатину у печінці щурят значно менший, ніж у статевозрілих тварин. Концентрація креатину у скелетному та серцевому м'язах інтактних щурят на 50,5% і 44,1% відповідно нижча, що є достовірним у порівнянні з статевозрілими тваринами. Вміст креатиніну у серцевому та скелетному м'язах також значно менше ніж у статевозрілих тварин. Це стосується ферменту креатинфосфокінази, активність якого у серцевому м'язі достовірно менша порівняно із дорослими на відмінну від скелетного, де активність його достовірно не відрізняється у порівнянні з дорослими тваринами.

У крові вміст креатину у 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, дещо вищий у порівнянні з дорослими, на відмінну від креатиніну, концентрація якого у 2,6 рази менша порівняно з інтактними щурами, що є достовірним. Активність креатинкінази у крові 1-місячних щурят достовірно нижча (більш як у 2 рази) порівняно з дорослими тваринами.

Щодо екскреції креатину та креатиніну з сечею, то вона носить неоднорідний характер. У порівнянні з дорослими тваринами у 1-місячних щурят креатину виділяється майже у 2,5 рази більше, що є достовірним, а креатиніну, навпаки, у 2,9 рази менше, що також є достовірним.

Таким чином, характерною особливістю обміну креатину у 1-місячних щурят є досить низький вміст креатину і як наслідок креатиніну у скелетному та серцевому м'язах порівняно з інтактними тваринами на фоні низької активності ферменту креатинфосфокінази у цих м'язах та різкого підвищення її у крові, виражена гіперкреатинурія та гіпокреатинінурія, що пов'язано з посиленням біосинтетичних процесів у 1-місячних щурят на фоні неспроможності м'язової тканини фіксувати ці

MEDICINE AND PHARMACY

метаболіти (таблиця 5).

Таблиця 5

Вміст компонентів креатинкіназної системи у тканинах тварин різного віку

№	Тканина	Статевозрілі тварин			1-місячні щурята		
		Креатин	Креатинін	Креатин-кіназа	Креатин	Креатинін	Креатин-кіназа
	Печінка, n=8	0,521± 0,042			0,487± 0,038		
	Скелетний м'яз, n=8	15,26± 0,96	0,253± 0,054	80,83± 14,7	7,562± 0,48*	0,112± 0,027*	61,26± 11,3
	Серцевий м'яз, n=8	9,231± 0,62	0,162± 0,038	6,321± 0,42	5,164± 0,38*	0,086± 0,019	4,283± 0,33*
	Кров, n=8	45,21± 8,42	98,43± 15,7	0,724± 0,085	48,16± 8,93	37,62± 7,26*	1,514± 0,161*
	Сеча, n=8	6,232± 0,52	180,4± 27,3		15,32± 1,16*	62,53± 9,35	

Примітки: * – $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідним показником у статевозрілих тварин.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що, на відміну від кістякового м'яза, активність циклу трикарбонних кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, у міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і у мітохондріях тканини, про це ж свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонних кислот – малату і оксалооцту, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує зв'язуючу роль між гліколізом і циклом трикарбонних кислот у забезпеченні їх метаболітами і перенесенні протонів від НАДН+Н⁺ до НАДФ. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

У крові нащадків опромінених тварин спостерігається гіперглікемія. Враховуючи, що опромінення статевозрілих щурів у дозі 0,5 Гр викликає у них гіперкатехолемію, а у їх нащадків спостерігається достовірне збільшення вмісту адреналіну у крові і явище гіперкортицизму, можна припустити, що у печінці нащадків опромінених тварин посилюється глюконеогенез і цим пояснюються виявлені нами гіперглікемія і накопичення глікогену у печінці. Разом з тим, послаблюється проникненість глюкози у клітини м'язів, з чим пов'язане зменшення вмісту глікогену у них і цим можна пояснити зниження адаптації до фізичних навантажень нащадків опромінених тварин.

На підставі даних літератури можна дійти висновку, що

MEDICINE AND PHARMACY

опромінення викликає ряд метаболічних порушень, пов'язаних з функцією вітамінів. Особливе значення має порушення функції ферментів окисного декарбоксилування кетокислот, НАД-залежних дегідрогеназ, до складу яких входять тіамінопірофосфат і нікотинамід, і посилення процесів перекисного окислення ліпідів, що приводить до порушення структури й функції біомембран, антиагрегаційної активності стінок судин і функціональної активності тромбоцитів, що придушується введенням екзогенного токоферолу. Крім того, підсилюються катаболічні процеси, що приводять до деструкції білка і негативного азотистого балансу.

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й в першу чергу значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема, реакцій циклу трикарбонних кислот, кртинфосфокінази. Тому анатомо-фізіологічні особливості серця та кістякових м'язів, тісний зв'язок з системою кровопостачання забезпечують швидку реакцію цієї тканини на вплив ушкоджуючих факторів оточуючого середовища [10]. Особливе місце у біоенергетиці м'язів займає транспорт протонів із саркоплазми, де вони накопичуються за умов навантаження, до цитоплазми, де вони залучаються до тканинного дихання з вивільненням значної кількості енергії. Один з таких механізмів транспорту забезпечується НАД-залежною малатдегідрогеназою [10], але невідома відмінність цього механізму у міокарді та кістяковому м'язі, не досліджено зв'язок між НАД-залежною і НАДФ-залежною малатдегідрогеназами у м'язах, що дозволить поглибити відомості про механізми впливу ушкоджуючих факторів на м'язову систему.

Відомо, що існують конкурентні відносини за використання НАДН, що утворився в гліколізі, між дегідрогеназами лактата і малата, причому співвідношення активності МДГ і ЛДГ відіграє важливу роль у регуляції інтенсивності аеробного та анаеробного обміну. При високому відношенні МДГ/ЛДГ у цитоплазмі розвинена шунтуюча функція МДГ, при низькому - НАДН використовується переважно для відновлення пірувата.

Від співвідношення мітохондріальної і цитоплазматичної форми МДГ залежить перенос відновлених еквівалентів НАДН через мітохондріальні мембрани й чим нижче відношення МДГ цитоплазми до МДГ мітохондрій, тим ефективніше перенесення.

MEDICINE AND PHARMACY

Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалоацетат характеризують редокс-потенціал системи НАД у цитоплазмі клітин, який можна розглядати як показник оксигенації тканини. При недостатній оксигенації зростає відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет і транспорт водню із цитоплазми в мітохондрії гальмується. У той же час відношення малат/піруват може характеризувати стан редокс-системи НАДФ/НАДФН. Тому отримані дані про активність ферментів у тканинах і вміст метаболітів дозволяють охарактеризувати інтенсивність і спрямованість метаболізму в досліджуваних органах.

Так, у міокарді ЛДГ представлена швидкомігруючими ізоферментами, які, на відміну від ЛДГ5, чутливі до інгібування піруватом, лактатом і оксалооцетом, тобто в міокарді створюються умови для гальмування окислення НАДН піруватом у лактатдегідрогеназній реакції [11]. Цьому ж сприяє більш високе відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі міокарда у порівнянні з кістяковими м'язами і нижче відношення цитоплазматичної МДГ до мітохондріальної у м'язі серця. Крім того, відношення лактат/піруват і малат/оксалооцет нижче в міокарді, ніж у кістякових м'язах і, отже, окисленість системи НАД/НАДН вище в міокарді. Все це створює умови для окислення НАДН оксалооцетом з утворенням малата в м'язі серця і при цьому утворення лактата знижене. У кістякових м'язах, на противагу міокарду, лактатдегідрогеназа не чутлива до інгібуючого впливу метаболітів, відношення МДГ/ЛДГ у цитоплазмі клітин нижче, ніж у міокарді, а співвідношення цитоплазматична МДГ/мітохондріальна МДГ значно вище, так само як і співвідношення лактат/піруват і малат/оксалооцет. Все це приводить до того, що конкуренція між МДГ і ЛДГ за НАДН складається на користь ЛДГ і створюються умови для інтенсивного протікання гліколізу.

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що міокард і кістяковий м'яз мають ряд відмінних рис у метаболізмі вуглеводів, які полягають у більшій інтенсивності гліколітичного субстратного фосфорильовання й термінальної ділянки гліколізу в склетних м'язах у порівнянні з міокардом. Шунтувальна функція НАД-залежної малатдегідрогенази й активність цієї ланки циклу трикарбонових кислот, також як і НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує сполучну роль між гліколізом і циклом трикарбонових кислот, вище в міокарді

MEDICINE AND PHARMACY

тварин. Кістякові м'язи мають більшу здатність у порівнянні з міокардом перетворювати цитоплазматичний оксалоацетат у фосфоенолпіруват, що корелює з інтенсивністю гліколізу в них і відновленістю редокс-системи нікотинамідних коферментів.

Зрозуміло, що отриманий фактичний масив даних свідчить на користь того, що креатинкіназна система щурят функціонально значно слабша, ніж у статевозрілих тварин, а підвищена активність креатинфосфокінази у крові щурят може відображати посилення проникності мітохондріальних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами.

Висновки. В міокарді опромінених щурят, на відміну від кістякового м'яза, активність циклу трикарбонових кислот, зокрема НАД-залежної малатдегідрогенази, є значною у цитоплазмі та у мітохондріях тканини, про що свідчить вищий рівень метаболітів циклу трикарбонових кислот – малату і оксалоацету, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

У крові нащадків опромінених тварин спостерігається гіперглікемія, що дозволяє припустити формування гіперкортицизму та посилення глюконеогенезу внаслідок опромінення. Наслідком цього, за нашою думкою, є послаблення проникності глюкози у клітини м'язів, зменшення вмісту в них глікогену та зниження адаптації щодо фізичних навантажень нащадків опромінених тварин.

Креатинкіназна система щурят функціонально є значно слабшою, ніж у статевозрілих тварин, а підвищена активність креатинфосфокінази у крові щурят може відображати посилення проникності мітохондріальних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами.

Отримані дані вважаємо обґрунтуванням індукованих опроміненням патобіохімічних змін функціонування м'язової тканини у нащадків опромінених тварин, наслідком чого є складні багатокomпонентні патофізіологічні порушення функціонування м'язової тканини з формуванням органної та тканинної патологічної дисфункції.

References:

- [1] Давиденко ВМ. Радиобіологія. Миколаїв : Видав. МДАУ. 2011. 265.
- [2] Бузунов ВО, Краснікова ЛІ, Войчулене ЮС, Хабарова ТП, Терещенко СО,

MEDICINE AND PHARMACY

- Домашевська ТЄ. Епідеміологічні дослідження кардіо- та цереброваскулярних захворювань в учасників ліквідації наслідків аварії на чорнобильській АЕС: Аналіз впливу радіаційного і нерадіаційних факторів. Журнал НАМН України. 2016; 22(2): 153–162.
- [3] Tang FR, Loke WK. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol.* 2015; 91(1): 13–27.
- [4] Яблоков АВ. Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. Киев : Универсаріум, 2011. 592
- [5] Мардашко ОО, Дімова АА, Степанов ГФ, Макулькін РФ. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин. *Одеський медичний журнал.* 2011; 2(124): 9–1
- [6] Яцина ОІ, Вастьянов РС, Дьячкова НВ, Хархота МА, Костев ФІ. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* 2019; 1(85): 38–43.
- [7] Степанов ГФ. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин. Дис. канд. мед. наук. Одеса, 2005. 145.
- [8] Дімова АА, Мардашко ОО, Степанов ГФ. Дія монального комплексу на репродуктивне здоров'я експериментальних тварин, фізичну працездатність та радіорезистентність їх нащадків. *Вісник морської медицини.* 2011; 3: 168–170.
- [9] Будаленко ОІ. Стан транс-дезамінування у тканинах опромінених тварин. *Вісник морської медицини.* 2011; 3: 170–172.
- [10] Baynes J, Dominiczak M. *Medical Biochemistry.* Glasgow : Elsevier. 2023. 744.
- [11] Мардашко АА, Макулькін РФ, Попик ГС. Метаболические особенности мышечной ткани сердца и бедра крыс. *Физиол. журн.* 1989; 35(3): 21–26.