

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ СОПРЯЖЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА, ПОДВЕРГНУТОГО ОБЛУЧЕНИЮ

Мышковец Н.С.¹, Бабенко А.С.², Литвинчук А.В.¹, Алексейко Л.Н.¹

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель;

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность Лучевая терапия - ценный медицинский метод, особенно для уничтожения раковых клеток (Bing et al., 2014; Lee et al., 2015). Гамма-облучение является одним из наиболее распространенных радиотерапевтических подходов, используемых для лечения опухолей. Повреждение системы желудочно-кишечного тракта считается острой проблемой при местном рентгеновском облучении опухолей брюшной полости или таза, а также при рентгеновском облучении всего тела перед трансплантацией костного мозга (Buell and Harding, 1989, Hauer-Jensen, 1990, Отчи и Нельсон, 1993, Олгуд и др., 1996). До недавнего времени считалось, что подострые и поздние осложнения рентгеновского облучения кишечника

зависят главным образом от количества выживших клеток крипт (Potten et al., 1983, Potten et al., 1994, Potten, 1995). Однако, ионизирующее облучение приводит к более сложным изменениям в физиологии, биохимии и структуре ткани кишечника (Wilson et al., 1998, Somosy et al., 2002, Dublineau et al., 2006, Na-Young Park, Jin-Hee Yu, 2023). Тонкий кишечник поддерживает гомеостаз, координируя внутренние биохимические процессы, приспосабливаясь к меняющимся внешним условиям. Эпителиальный слой кишечника, состоящий из абсорбирующих, секреторных и криптогенных стволовых клеток, непрерывно обновляется. Все функции тонкого кишечника, начиная от переваривания и всасывания нутриентов, включая пролиферацию, дифференцировку, регенерацию клеток, реакцию на повреждение и стресс до регуляции пищевого поведения и возрастных изменений иммунной активности, являются исключительно энергозависимыми. Поэтому для слизистой оболочки тонкой кишки крайне важна высокая активность оксидазных систем дыхательной цепи митохондрий и эффективная работа всех точек окислительного фосфорилирования (ОФ). При разобщении процессов фосфорилирования и транспорта электронов тканевое дыхание протекает с максимальной скоростью, но не сопровождается образованием АТФ, что снижает эффективность митохондриального окисления [2]. Клетки оказываются в состоянии «энергетического голода» и функциональная активность ткани падает. Ранее нами было показано, что снижение энергообразования дыхательной цепи слизистой тонкого кишечника после воздействия ионизирующего облучения связано с явлением разобщения [4]. Подобные выводы были получены С.В. Хижняком и соавторами (2014), которые изучали процессы ОФ в митохондриях энтероцитов тонкой кишки крыс, подвергнутых ионизирующему излучению [6].

Целью данного исследования явилась оценка возможности коррекции нарушений системы сопряжения ОФ ткани тонкого кишечника, подвергнутого γ -облучению в дозе 0,5 Гр естественными метаболитами тканевого дыхания.

Материалы и методы исследования

Четыре группы белых крыс-самцов массой 180 – 230 г однократно облучили на установке «ИГУР-1», источник ^{137}Cs в дозе 0,5 Гр (мощность дозы 0,92 Гр/мин). Первая и четвёртая группы животных после облучения содержались на стандартном рационе вивария, вторая и третья получали смесь солей сукцината и глутамата калия в желатиновых таблетках в дозах 25 мг/кг веса в течение 3 – 10 дней после облучения. Контрольная группа также получала с пищей смесь солей. Количество животных в каждой экспериментальной группе составляло 6-10 особей. Животных выводили из эксперимента путем декапитации на третьи и десятые сутки. Препараты тонкого кишечника получали из тонкой кишки, которую изолировали (первые 10 см от желудка), отмывали физиологическим раствором, выворачивали «наизнанку», делили на отрезки (1,5 – 2 мм). Изучение параметров тканевого дыхания проводили полярографическим методом на устройстве Record 4 (РФ) электродом Кларка при 25 °С [3]. Для характеристики состояния системы сопряжения исследуемой ткани определяли скорость потребления кислорода кусочками кишечника на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) и

используя разобщик ОФ 2,4-динитрофенол (V_{днф}) фирмы «Serva», также рассчитывали коэффициент стимулирующего действия: $СД_{днф} = V_{днф}/V_{энд}$. Статистически результаты обрабатывали с использованием непараметрических критериев (программа GraphPad Prism 4) и электронных таблиц Microsoft Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные в результате исследования представлены в виде Me (Q1;Q3). Коэффициент стимулирующего действия 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) для контрольной группы животных составил 1,20 (1,08;1,32). В группах облучённых животных третьей сутки – 1,14 (0,98;1,29), а на десятые – 0,76 (0,58;0,95). Снижение коэффициента СД_{днф} в обеих опытных группах указывает на то, что под действием γ -облучения целостность внутренней митохондриальной мембраны нарушается и митохондрии не способны к ОФ, в таком случае динитрофенол уже не оказывает влияния на степень сопряжения. В активно дышащих митохондриях, ОФ сопровождается накоплением K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также фосфата и баланс катионов поддерживается на определенном уровне. Разобщение дыхания и фосфорилирования под действием ионизирующего облучения приводит к потере ионов митохондриями, при этом эффективность энергообразования существенно снижается из-за разницы в ионном составе между двумя сторонами внутренней мембраны, при этом перенос электронов по дыхательной цепи к кислороду и в этих условиях может продолжаться.

В группах облучённых животных, получавших дополнительно в рацион смесь солей сукцината и глутамата калия на третьей сутки СД_{днф} составил 1,20(1,01;1,34), а на десятые - 1,08 (0,92;1,24). Исследуемый показатель на третьей сутки соответствовал контрольному значению.

Кроме того, необходимо отметить, что и в контрольной, и в опытных группах, получавших смесь солей, ткань кишечника показала высокую норму дыхания на эндогенных субстратах, соответствовавшую контрольной группе [1]. При внесении в ячейку 2,4-ДНФ интенсивность дыхания возрастала, что отразилось на увеличении СД_{днф} в данных группах по сравнению с облучёнными животными, не получавшими смесь солей. При внесении в среду разобщителя наблюдался эффект усиления дыхательной активности, возможно связанный с восстановлением целостности системы ОФ за счёт дополнительного внесения экзогенных субстратов тканевого дыхания в форме солей глутамата и сукцината. Респираторное разобщение может представлять собой внутренний биоэнергетический сигнал, который инициирует скоординированное увеличение экспрессии ядерных респираторных генов, что приводит к метаболической адаптации митохондрий внутри клеток [5].

Выводы

Полученные данные подтверждают, что под действием γ -облучения снижается способность митохондрий ткани кишечника к ОФ, угнетается активность ферментных систем митохондрий, что сопровождается диссоциацией электрохимического потенциала и отсутствием энергетического сопряжения.

Коррекция нарушений системы сопряжения ОФ ткани тонкого кишечника, подвергнутого γ -облучению в дозе 0,5 Гр естественными метаболитами тканевого дыхания, а именно глутаматом и сукцинатом калия оказалась эффективной в изучаемые сроки после облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мышковец, Н. С. Оценка эффективности применения субстратов тканевого дыхания для коррекции пострadiационных нарушений энергетического обмена тонкого кишечника / Н. С. Мышковец // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летнему юбилею Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 12-13 нояб. 2020 г.: в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол. : И. О. Стома [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2020. – Т. 3. – С. 7-10.
2. Основы биохимии: в 3 т. / сост.: А. Уайт [и др.]. – Москва: Мир, 1981. – Т. 1, ч. 3. – 538 с.
3. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г.М. Франка. – Москва: Наука, 1973. – 196 с.
4. Яськова, Н. С. Изменения энергетического обмена тонкого кишечника на десятые сутки после гамма-облучения / Н. С. Яськова // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4 (14). – С. 141-145.
5. Desquiret, V Dinitrophenol-induced mitochondrial uncoupling in vivo triggers respiratory adaptation in HepG2 cells / Desquiret V [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2006. – Vol. 1757, № 1. – P. 21-30.
6. Khyzhnyak, S.V. Oxidative phosphorylation in mitochondria of small-intestinal enterocytes at chronic and single exposure to low power ionizing radiation / Khyzhnyak S.V. [et al.] // Problem Radiac Med Radiobiology. – 2014. – Vol. 19. – P. 482-9.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ - 2024**

*Материалы республиканской
научно-практической конференции*

24 мая 2024 года

Гродно
ГрГМУ
2024