

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Обоснование использования биологически активных добавок янтарит и митомин на основе янтарной кислоты / Е. И. Маевский [и др.] // Биомедицинский журнал – 2000. – Т. 1. – С. 25–31.
2. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г.М. Франка. – Москва: Наука, 1973. – 196 с.
3. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е. И. Маевский [и др.], – Пушино, 2001. –155 с.

УДК [547.466.6+547.461.4]:[612.438:576.7]:577.121.7

И. А. Никитина
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

**ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА СКОРОСТЬ
ПОГЛОЩЕНИЯ КИСЛОРОДА ТКАНЯМИ ТИМУСА В УСЛОВИЯХ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ДЕЙСТВИЕМ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Введение

Патогенез иммунодефицитных состояний, вызванных действием ионизирующего излучения, обусловлен дисфункцией тимуса и других органов центральных иммунной системы, реализующихся посредством развития нарушений как в клетках иммунной системы, так и в клетках эпителиального ретикулула. Нарушение дифференцировки и созревания иммунокомпетентных клеток во многом обусловлено деструктивными процессами в тимическом микроокружении, состоящем из разнообразных клеточных элементов. Повреждение в результате облучения клеток, определяющих эндокринную функцию вилочковой железы, приводит к нарушению секреции гормонов тимуса. Немаловажную роль в развитии постлучевых повреждений тканей играет нарушение энергетического метаболизма тканей тимуса, обусловленное структурно-функциональными изменениями митохондрий – одних из наиболее радиочувствительных клеточных органелл. Снижение интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к нарушению обеспеченности клеток энергией АТФ, абсолютно необходимой для выполнения всех клеточных функций и, как результат — к общему нарушению метаболизма. Увеличение продукции активных форм кислорода в ответ на действие ионизирующего облучения приводит к структурным изменениям мембран митохондрий, снижению активности ключевых ферментов электрон-транспортной дыхательной цепи и, как результат – к снижению степени сопряжения окислительного фосфорилирования.

Коррекции энергетического обмена посредством введения метаболитов, позволяющих нормализовать энергетический статус тканей тимуса, потенциально предоставляет возможность снизить негативные последствия действия ионизирующего излучения. Подобные метаболиты, используемые для корректирующих целей, должны быстро включаться в процессы катаболизма и окисляться дыхательной цепью митохондрий.

Глутаминовая кислота выполняет большое количество функций в организме, не связанных напрямую с синтезом белка, и вносит большой вклад в выработку энергии в кишечнике [1]. Исследования Piccirillo [2] указывают на то, что продукты окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты активно участвуют в синтезе АТФ за счет митохондриального окисления в некоторых тканях организма.

Янтарная кислота — центральный метаболит цикла трикарбоновых кислот играет одну из ключевых ролей в образовании аденозинтрифосфата в митохондриях [3]. Это обусловлено особенным положением янтарной кислоты в метаболических путях. В частности, через нее напрямую связаны цикл Кребса и митохондриальная дыхательная цепь. Кроме этого, янтарная кислота способна быстро транспортироваться через митохондриальные мембраны [4]. В последнее время ведутся исследования, направленные на раскрытие роли янтарной кислоты в метаболической передаче сигналов при воспалении и гипоксии [4].

Цель

Оценить влияние глутаминовой и янтарной кислот на энергетический метаболизм тканей тимуса в условиях окислительного стресса, вызванного действием ионизирующего излучения.

Материалы и методы исследования

При проведении исследований соблюдались все требования Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2012).

В исследованиях использовали белых, беспородных крыс-самцов массой 200–230 г. Контрольные и экспериментальные животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе. Рандомизированным отбором было сформировано две группы животных: контрольная и опытная, по 15 животных в каждой. Опытную группу животных подвергли однократному общему воздействию γ -излучения на установке «ИГУР-1», источник ^{137}Cs в дозе 1 Гр, мощность дозы 0,92 Гр/мин.

Анализ состояния клеток тимуса проводили на 30, 60 и 90 сутки после облучения. У декапитированных животных извлекали тимус, его отмывали в физиологическом растворе и переносили в раствор Хэнкса. Ткани тимуса щадяще измельчали с целью беспрепятственного доступа субстратов к клеточным структурам. Подготовку образцов проводили при температуре 0–2 °С. В полученных тканевых препаратах оценивали скорость потребления кислорода на установке Record 4 (ИТЭБ РАН, Пущино, Россия) в ячейке объемом 2 мл с закрытым платиновым электродом Кларка при температуре 37 °С в растворе Хэнкса. Скорость потребления кислорода выражали в нмоль O_2 /мин на 1 мг белка исследуемой ткани. Чувствительность метода позволяет определять концентрацию кислорода до 1 нМ/л. Определение белка в тканях тимуса проводили биуретовым методом.

Состояния энергетического обмена исследуемой ткани определяли по скорости потребления кислорода тканями тимуса на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), а также при введении в среду инкубирования дыхательных субстратов: 10 мМ сукцината ($V_{\text{як}}$) и 10 мМ глутамата ($V_{\text{глу}}$). На основании полученных данных рассчитывали коэффициенты стимулирующего действия (СД) глутаминовой и янтарных кислот: $\text{СД}_{\text{глу}} = V_{\text{глу}}/V_{\text{энд}}$ и $\text{СД}_{\text{як}} = V_{\text{як}}/V_{\text{энд}}$. Приведенные показатели характеризуют эндогенные пулы субстратов, их соотношение, а также состояние мембранных транспортных систем, активность различных участков дыхательной цепи митохондрий и степень сопряжения окислительного фосфорилирования.

Полученные в эксперименте значения проанализированы на соответствие распределения нормальному закону с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Данные представлены медианой и границами верхнего и нижнего квартилей. Сравнение значимости различий между выборками осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни. Различия между выборками признавались статистически значимым при $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлялась с помощью пакета «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Скорость потребления кислорода клетками различных тканей является интегральным показателем, отражающим работу всей дыхательной цепи. Наши исследования показали, что интенсивность тканевого дыхания тканей тимуса интактных половозрелых крыс на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) относительно высока (таблица 1) и сопоставима со скоростью поглощения кислорода печенью [5]. Это должно быть обусловлено активно протекающими энергозатратными процессами пролиферации, дифференцировки и созревания клеток иммунной системы.

Таблица 1. Скорость поглощения кислорода тканями тимуса на эндогенных субстратах и после введение экзогенной глутаминовой и янтарной кислот

Параметры ТД	Скорость потребления кислорода (нмоль O_2 /мин.·1 мг белка)
$V_{\text{энд}}$	6,6 (5,6–8,0)
$V_{\text{як}}$	7,7 (7,2–7,9)***
$V_{\text{глу}}$	7,8 (7,2–9,1)**

Введение экзогенных субстратов увеличивает интенсивность тканевого дыхания тимуса контрольных животных примерно на 15–20%. Относительно небольшой прирост скорости потребления кислорода косвенно указывает на наличие достаточного количества эндогенных субстратов и на их низкую способность активировать ферменты первого и второго комплексов дыхательной цепи в клетках интактного тимуса.

Воздействие ионизирующего излучения в дозе 1 Гр стимулирует увеличение скорости поглощения кислорода тканью тимуса на 60-е сутки после облучения и не оказывает значимого влияния на аналогичный показатель на 30-е и 90-е сутки (рисунок 1).

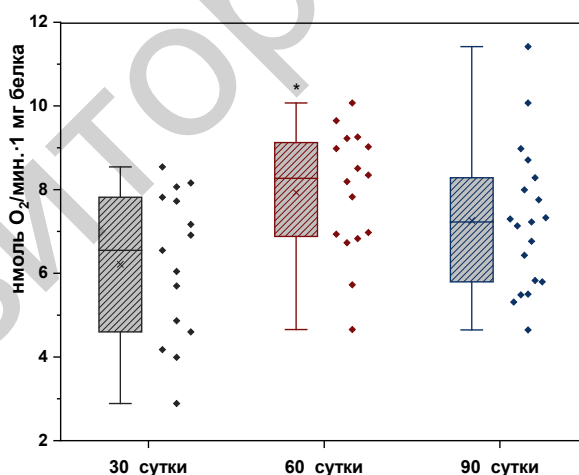


Рисунок 1 — Скорость поглощения кислорода тканями тимуса крыс после облучения в дозе 1 Гр.

Условные обозначения: — линия медианы; × — средняя; □ — границы верхнего и нижнего квартилей; ⊥ — минимум и максимум; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, критерий Манна — Уитни ($n = 5$)

Введение в среду инкубации тимоцитов облученных животных янтарной кислоты увеличивает скорость потребления кислорода по сравнению с аналогичным показателем в контроле, но не изменяет потребность в кислороде при введении глутаминовой кислоты (рисунок 2).

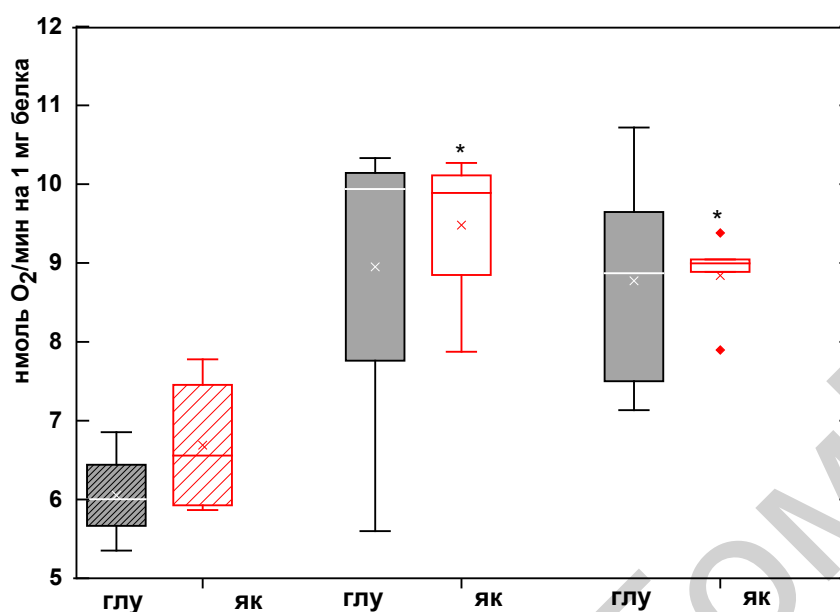


Рисунок 2 — Скорость поглощения кислорода тканями тимуса облученных в дозе 1 Гр крыс при добавлении субстратов тканевого дыхания.

Условные обозначения: — линия медианы; × — средняя; □ — границы верхнего и нижнего квартилей; ⊥ — минимум и максимум; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, критерий Манна — Уитни ($n = 5$);
Субстраты тканевого дыхания: глутаминовая кислота, як — янтарная кислота

Анализ коэффициентов стимулирующего действия глутаминовой и янтарной кислот показывает, что на 30-е сутки после облучения данные субстраты не оказывают существенного стимулирующего действия, а в случае с глутаминовой кислотой — наоборот, наблюдается ингибирование потребления кислорода (таблица 2). Однако на 60–90-е сутки проявляется стимулирующее действие исследуемых веществ.

Таблица 2 — Коэффициенты стимулирующего действия глутаминовой и янтарной кислот на тканевое дыхание тимуса крыс

Показатели	30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
СД _{глу}	1,2 (1,1–1,2)	0,9 (0,8–1,0)*	1,2 (1,1–1,2)	1,2 (0,9–1,2)	1,2 (1,1–1,3)	1,3 (1,2–1,5)*
СД _{як}	1,2 (1,1–1,3)	1,0 (0,9–1,1)	1,2 (1,0–1,3)	1,3 (1,1–1,5)*	1,2 (1,1–1,2)	1,4 (1,1–1,5)*

Заключение

Показано, что ткани тимуса крыс характеризуются относительно высокой скоростью потребления кислорода на эндогенных субстратах. Глутаминовая и янтарная кислоты стимулируют их дыхательную активность в пределах 15–20 %. После острого воздействия ионизирующего излучения в дозе 1 Гр стимулирующий эффект глутаминовой и янтарной кислот теряется на 30-е сутки пострадиационного восстановления, но возвращается в более отдаленные сроки — на 60–90-е сутки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watford M. Glutamate metabolism in the gut / M. Watford, P.J. Reeds // Forum of Nutrition. – 2003. – Т. 56. – С. 81-82.
2. Glutamate as a potential “survival factor” in an in vitro model of neuronal hypoxia/reoxygenation injury: leading role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger / S. Piccirillo [et al.] // Cell Death & Disease. – 2018. – Vol. 9.– № 7. – P. 731.
3. Succinate receptor 1 inhibits mitochondrial respiration in cancer cells addicted to glutamine / P. Rabe [et al.] // Cancer Letters. – 2022. – Vol. 526. – P. 91-102.
4. *Murphy M. P.* Krebs Cycle Reimagined: The Emerging Roles of Succinate and Itaconate as Signal Transducers / M. P. Murphy, L. A. J. O’Neill // Cell. – 2018. – Vol. 174. –№ 4. – P. 780–784.
5. Тканевое дыхание миокарда, печени и тимуса белых крыс после внешнего облучения в дозе 1 Гр. / С. М. Сергеевко [и др.] // В: Сб. науч. ст. Росс. науч. конф. с международным участием «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии»; 2011 19-20 мая; СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011;141. [дата обращения 2022 июль 06]. Режим доступа: https://rep.polessu.by/bitstream/123456789/25837/1/Otsrochennye_jeffekty.pdf

УДК 54:[378.091.33:502]

Е.А. Попичева
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАДАЧ С ЭКОЛОГИЧЕСКИМ СОДЕРЖАНИЕМ
В КУРСЕ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ**

Повышение степени экологизации высшего образования связано с формированием экологического мировоззрения, осознающего необходимость сохранения среды обитания для дальнейшего существования человечества. Главным объектом деятельности врача любой специальности является человек. В системе обучения врачей воспитание экологических принципов подхода к оценке здоровья наиболее актуально. Для реализации профессионального экологического образования требуется целенаправленная многоэтапная подготовка специалистов, выработка алгоритма стратегии такой подготовки, включающей междисциплинарную интеграцию [1].

Химическое образование занимает важное место в программе подготовки специалистов высшей медицинской школы. Основным методом формирования химических знаний и умений был и остается метод решения химических задач. При этом преподавателю в медицинском вузе необходимо помнить о специфике и особенностях будущей специальности обучаемых студентов – о профессии врача. Поэтому особую важность для студентов приобретает знание основ биофизической химии и свойств биогенных элементов, которые будут служить фундаментом для последующего изучения биоорганической и биологической химии, фармакологии, физиологии, медицинской экологии, анестезиологии.

Немаловажным является и тот факт, что Гомельская область сильно пострадала от Чернобыльской катастрофы. В связи с этим химическое образование должно способствовать приобщению студентов-медиков к сложным проблемам региона, подвергшегося наибольшему воздействию радиационного поражения.

С учетом всего вышесказанного, педагогически обосновано широкое использование задач с экологическим содержанием в курсе медицинской химии со студентами лечебного и медико-диагностического факультетов. Для этого преподавателями кафедры