

на детский организм с риском возникновения лейкозов остается открытым. Дальнейшие долгосрочные исследования у населения Беларуси, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, могут помочь в поиске ответов и должны быть проведены с учетом поло-возрастных групп заболевших лейкозами и МДС, основных нозологических подгрупп данных заболеваний, миграционного анамнеза и проживания в географической зоне наибольшего загрязнения или кластерной аккумуляции случаев. При этом нерадиационные факторы также должны исследоваться. Сбор, верификация и электронная кодировка этой информации возможна только на базе взаимодействующих между собой высокого качества канцер-регистров — детского и взрослого, функционирующих на основе международных рекомендаций канцер-регистрации, а также использующих современные международные классификации злокачественных новообразований для кодировки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Recommendations of the international commission on radiological protection, publication 60 / International Commission on Radiological Protection (ICRP) // International Commission on Radiological Protection. — Oxford, Program Press, 1991.
2. Doll, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation / R. Doll, R. Wakeford // Br. J. Radiol. — 1997. — Vol. 70. — P. 130–139.
3. Sources and effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, E.94.IX.11. — New York: United Nations. — 1994.
4. Genetic and somatic effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, 86.IX.9. — New York, United Nations, 1986.
5. Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950–1984 / Y. Yoshimoto // Lancet. — 1988. — № 2. — P. 665–669.
6. Late Health Effects from Radiation: Knowledge gained from the 60 years' experience in Japan / WHO, HQ // Report. — Geneva: World Health Organisation, 2005.
7. Implication of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia / H. Harada [et al.] // Blood. — 2003. — № 2. — P. 673–680.
8. Evaluation of the linear nonthreshold dose-response model for ionizing radiation / National Council on Radiation Protection and Measurements // Report № 136. — Bethesda: NCR. — 2001.
9. Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: continued follow-up / V. Gapanovich [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 2001. — № 4. — P. 259–267.
10. Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident / E. Ivanov [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1996. — Vol. 35. — P. 75–80.
11. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl / E. Petridou [et al.] // Nature. — 1996. — № 1. — P. 352–353.
12. Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident / M. Steiner [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — № 2. — P. 87–93.
13. Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident / E. Ivanov [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — № 1. — P. 53–55.
14. Epidemiology of childhood cancer in Belarus: review of data 1978–1994, and discussion of the new Belarusian Childhood Cancer Registry / van Hoff. J. [et al.] // Stem Cells. — 1997. — Vol. 15, № 2. — P. 231–241.
15. Заболеваемость острыми лейкозами детей Беларуси: дескриптивный анализ данных периода 1990–2004 гг. / Н. Н. Савва [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007. — № 1 — С. 5–10.
16. Childhood leukemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study / S. Davis [et al.] // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35. — P. 386–396.
17. Оценка радиационных рисков заболеваемости острыми лейкозами детей Беларуси / Е. П. Иванов [и др.] // VI Съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». 24–25 мая, 2007, Минск. — С. 160
18. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project / J. Coebergh [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2006. — № 13. — P. 2019–2036.
19. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up / D. Parkin [et al.] // Br. J. Cancer. — 1996. — № 8. — P. 1006–1012.
20. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine / WHO, IAEA, UNDP // The Chernobyl Forum: 2003–2005, Second revised version. — Austria: World Health Organisation. — 2006.
21. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programs / World Health Organisation (WHO) // Report of United Nations Chernobyl Forum, Expert Group Health; ed. by Benett B, Repacholi M, Carr Z. — Geneva, World Health Organisation. — 2006.
22. Health Effects of the Chernobyl Accident: an overview / World Health Organisation (WHO) // Fact sheet № 303. — Geneva, World Health Organisation. — 2006.
23. Sources and effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, Annex J. — New York: United Nations. — 2000.

Поступила 17.08.2007

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 616.341 – 008.9 – 092.9:612.014.482.4

### ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА НА ДЕСЯТЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Н. С. Яськова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье описаны результаты экспериментального исследования влияния внешнего облучения в дозах 0,5 и 1 Гр на параметры тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования тонкого кишечника. Показано, что наиболее уязвимой клеточной органеллой является митохондрия. На десятые сутки после облучения наблюдаются значительные изменения дыхательной активности как на эндогенных, так и на экзогенных субстратах, которые подтверждают ведущую роль глутамата в энергетике тонкого кишечника.

**Ключевые слова:** тонкий кишечник, митохондрия, тканевое дыхание, малые дозы гамма-облучения.

## CHANGES OF ENERGY METABOLISM IN SMALL INTESTINE ON THE TENTH DAY AFTER GAMMA IRRADIATION

N. S. Jaskova

Gomel State Medical University

In the article the results of experimental research of external low-dose irradiation influence on parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation in small intestine are described. There is an assumption, that the one of the most vulnerable cellular organelle is mitochondria. Ten days after the irradiation the significant changes in respiratory activity were observed on both endogenous and exogenous substrates, which confirm the important role of glutamate in the energy production of the small intestine.

**Key words:** small intestine, mitochondria, tissue respiration, low-dose gamma irradiation.

### **Введение**

Проблема эффектов малых доз радиации исключительно актуальна. Быстро обновляющиеся ткани, которые содержат много делящихся, молодых и растущих клеток, очень чувствительны к радиационному воздействию. К ним относится и тонкий кишечник. В последнее время становится все более очевидным, что одной из основных субклеточных мишеней при действии ионизирующего излучения от внешних источников являются митохондрии. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, в них локализуются основные кислородзависимые процессы клетки и утилизируется основная масса клеточного кислорода, во-вторых, они характеризуются высоким содержанием в составе фосфолипидов ненасыщенных жирных кислот, окисление которых приводит к изменению агрегатного состояния мембран митохондрий, и соответственно, изменению их активности. Нарушение параметров митохондриального окисления является одной из основных причин поражения тканей ионизирующей радиацией [1]. Это определило цель данного исследования, которая заключалась в изучении параметров тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования препаратов тонкого кишечника на десятые сутки после однократного внешнего гамма-облучения в дозах 0,5 и 1 Гр. В качестве временного интервала были выбраны именно десятые сутки, так как для тонкого кишечника характерно постоянное обновление клеток слизистой оболочки. Данные литературы свидетельствуют, что динамика пострадиационного изменения количества клеток кишечного эпителия складывается из их первоначального уменьшения (1–3 сутки) и последующего восстановления в более поздние сроки наблюдения [2]. Данная проблема остается практически неизученной, хотя представляет значительный научный и практический интерес, поскольку сдвиги в энергетическом гомеостазе могут указывать на уровень повреждения клеточных структур слизистой оболочки,

приводящего к утрате способности к восстановлению либо к значительному отклонению данного процесса от нормы.

### **Материалы и методы**

В работе использовались белые крысы-самцы массой 150–180 г, в количестве 15 животных. Было сформировано три группы, из которых одна контрольная и две опытные. Животных однократно облучали на установке «ИГУР-1», источник  $^{137}\text{Cs}$  соответственно для 1 и 2 опытных групп в дозе 0,5 и 1 Гр (мощность дозы 0,92 Гр/мин). Забой проводился на 10 день после облучения. Объект исследования — препараты тонкого кишечника контрольных и облученных крыс получали из тощей кишки. Для этого часть тонкого кишечника изолировали, промывали в охлажденном физиологическом растворе, выворачивали «наизнанку», освобождали от соединительных элементов и пищевых частиц, после чего полученные препараты тонкого кишечника помещали в раствор Хэнкса.

При проведении экспериментов были соблюдены требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (1975, пересмотрено 1993), Директивы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986), и других нормативных актов, принятых в международной практике лабораторного животноводства.

Дальнейший эксперимент проводился в строго контролируемых температурных и временных условиях.

Показатели тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования препаратов тонкого кишечника изучали полярографическим методом с помощью электрода Кларка, в термостатируемой ячейке объемом 2 мл при 25°C [3].

Для характеристики состояния энергетического обмена исследуемой ткани на 10 сутки после гамма-облучения в дозах 0,5 и 1 Гр определяли скорость потребления кислорода кусочками кишечника на эндогенных субстратах (Вэнд), используя субстраты дыхания сукцинат (V<sub>як</sub>) и глутамат (V<sub>глу</sub>), а также применяя

разобцитель окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенол ( $V_{днф}$ ).

Для более полной характеристики состояния энергетического обмена тонкого кишечника рассчитывали ряд относительных величин: коэффициенты стимулирующего действия (СД) для каждого субстрата и разобцителя:  $СД_{як} = V_{як}/V_{энд}$ ;  $СД_{глу} = V_{глу}/V_{энд}$ ;  $СД_{днф} = V_{днф}/V_{энд}$ .

Оценку соотношения основных субстратов митохондриального окисления проводили методом ингибиторного анализа, используя амитал — ингибитор 1 комплекса дыхательной цепи (ДЦ) и малонат — конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ). На основании этих данных рассчитывали показатели амителрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД):  $АРД = V_{ам}/V_{энд}$ ;  $МРД = V_{мал}/V_{ам}$  [1, 4].

Определение белка в препаратах тонкого кишечника проводили биуретовым методом [5].

Полученные в результате эксперимента данные были обработаны статистически с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (программа GraphPad Prism 4).

#### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой дыхательной активности слизистой кишечника экспериментальных животных, что соответствует имеющимся в современной литературе представлениям о кишечнике как высокоаэробном органе [6]. Высокий уровень эндогенного дыхания интактного ки-

шечника в контрольной группе (рисунок 1) может быть обусловлен рядом причин: интенсивным кровоснабжением и оксигенацией, а также содержанием большого числа митохондрий в различных клеточных структурах стенки тонкого кишечника (энтероциты, лимфоидные образования, клетки гладкой мускулатуры и др.). Кроме того, это свидетельствует о высоком уровне интактности препарата, поскольку принято считать, что для препаратов с малыми механическими повреждениями характерна высокая скорость эндогенного дыхания. Высокую дыхательную активность обычно поддерживает интенсивная утилизация эндогенных жирных кислот и кетонных тел даже при низком уровне других субстратов биологического окисления [7].

Для групп с дозами облучения 0,5 и 1,0 Гр на десятые сутки наблюдается стимуляция дыхательной активности в 1,5 и 2,5 раза соответственно. Вполне вероятно, что это может быть связано с усилением репаративных процессов, и соответственно, с увеличением кровоснабжения и оксигенации кишечника в указанные сроки после облучения. Есть также все основания полагать, что при данном воздействии в значительной мере активизируется фагоцитоз — процесс, связанный с элиминацией погибших клеток и их отдельных структур, который, как известно, сопровождается «респираторным взрывом» — резким (2- или 3-кратным) увеличением потребления кислорода фагоцитирующими клетками [8].

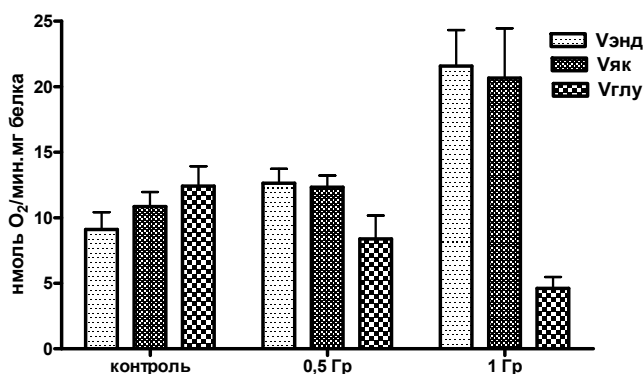


Рисунок 1 — Скорость дыхания препаратов тонкого кишечника на эндогенных и экзогенных субстратах после гамма-облучения 0,5 и 1 Гр

В контрольной группе при введении в систему экзогенных субстратов дыхания интенсивность митохондриального окисления возрастает. Необходимо отметить, что глутамат обладает более выраженным стимулирующим действием, так как известно, что быстроделаящиеся клетки, в том числе и клетки слизистой тонкого кишечника активно используют глутамат для энергетических и пластических нужд. Доказано, что глутамат — главный по-

ставщик энергии для энтероцитов [9]. Поэтому при радиационном воздействии именно путь окисления глутамата оказывается наиболее уязвимым, и как следствие, наблюдается снижение дыхательной активности в обеих опытных группах по сравнению с контролем — в 1,5 и 3 раза соответственно.

В таких условиях отмечается возрастание роли янтарной кислоты в энергетике тонкого кишечника и увеличение активности сукци-

натдегидрогеназы за счет увеличения внутримитохондриального пула сукцината при данных дозах внешнего облучения. В пользу этого предположения свидетельствует также и снижение коэффициента стимулирующего действия (СД<sub>як</sub>) в обеих группах эксперименталь-

ных животных (рисунок 2). Причем, в опытной группе с дозой облучения 1 Гр данный эффект носит более выраженный характер, что может отражать более глубокое повреждение или адаптивную перестройку энергетического метаболизма.

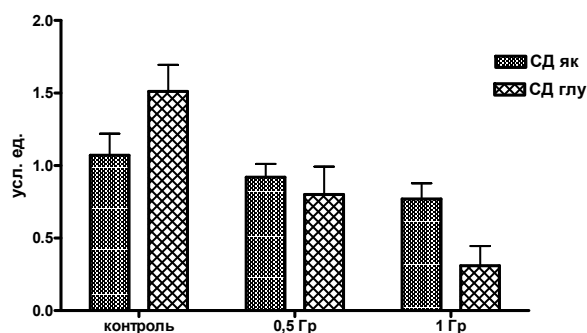


Рисунок 2 — Коэффициенты стимулирующего действия сукцината и глутамата

Интенсивное снижение коэффициента стимулирующего действия глутамата (СД<sub>глу</sub>), которое хорошо соотносится с ранее высказанным предположением о ведущей роли глутамата в энергетическом обмене слизистой кишечника, свидетельствует о его накоплении в митохондриальном матриксе. Вполне вероятно, что данная ситуация является ответной реакцией энергетического обмена слизистой кишечника на внешнее воздействие ионизирующей радиации в исследуемом диапазоне доз.

Применение разобщителя окислительного фосфорилирования — 2,4-ДНФ (рисунок 3) показало достоверное снижение коэффициента стимулирующего действия (СД<sub>днф</sub>). Это указывает на наличие разобщения в системе окислительного фосфорилирования митохондрий энтероцитов и, следовательно, заметное снижение эффективности энергообразования в клетках слизистой кишечника при дозах внешнего облучения 0,5 и 1 Гр.

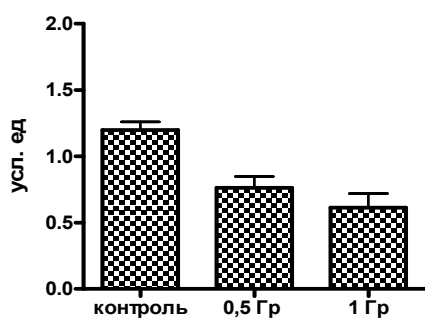


Рисунок 3 — Стимулирующее действие 2,4-ДНФ

Введение в систему специфических ингибиторов — амитала и малоната (рисунок 4) свидетельствует о том, что при дозе облучения в 0,5 Гр отмечается тенденция к уменьшению малонатрезистентного на фоне роста амиталрезистентного дыхания, что указывает на снижение вклада жирных кислот в энергетику облученного кишечника и увеличение роли субстрата «аварийной» регуляции — сукцината.

При дозе облучения в 1 Гр величины обеих показателей снижаются, что может указывать на

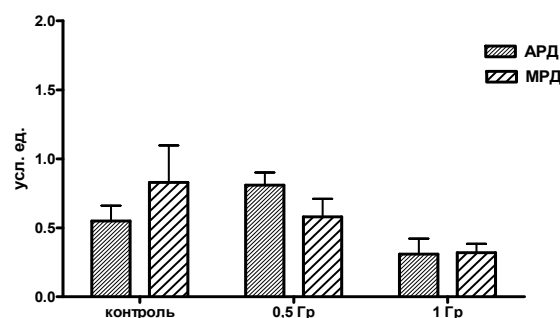


Рисунок 4 — Коэффициенты амитал и малонат резистентного дыхания

ведущую роль НАД-зависимых субстратов (пируват, субстраты цикла Кребса и др.) в качестве основных источников энергии, за исключением глутамата, т.к. его утилизация снижена именно при данной дозе внешнего облучения.

**Заключение**

В результате проведенных исследований установлено, что существенные изменения параметров тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования препаратов тонкого кишечника на десятые сутки после однократного

внешнего гамма-облучения в дозах 0,5 и 1 Гр отражают высокую чувствительность тонкого кишечника к радиационному воздействию в малых дозах. В этот срок после облучения наблюдаются значительные изменения дыхательной активности как на эндогенных, так и на экзогенных субстратах, которые подтверждают ведущую роль глутамата в энергетике тонкого кишечника. Нарушения в энергетическом метаболизме, вызванные внешним облучением, могут служить одной из причин структурно-функциональных повреждений тонкого кишечника.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Влияние инкорпорированных радионуклидов цезия на ультраструктуру и процессы тканевого дыхания митохондрий кардиомиоцитов / А. И. Грицук [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. — 2002. — № 2. — С. 63–70.

2. Тяжелова, В. Г. Кинетический принцип в межвидовых экстраполяциях / В. Г. Тяжелова. — М.: Наука, 1988. — 192 с.

3. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк [и др.]; под общ. ред. Г. М. Франка. — М.: Наука, 1973. — 196 с.

4. Николс, Д. Дж. Биоэнергетика. Введение в хемоосмотическую теорию / Д. Дж. Николс. — М.: Мир, 1985. — 190 с.

5. Кочетов, Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов. — М., 1980. — 272 с.

6. Biologi of Disease / N Ahmed [et al.]. — Garland Science, 2006. — 600 p.

7. Мохова, Е. Н. Дыхание митохондрий в тканевых препаратах / Е. Н. Мохова // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма: сб. науч. ст. / Академия наук СССР, Институт биологической физики; под ред. д.б.н. М. Н. Кондрашовой. — М.: Наука, 1978. — С. 67–72.

8. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // Physiol. Rev. — 2002. — Vol. 82. — P. 47–95.

9. Глутамин и его роль в интенсивной терапии / С. Н. Ложкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. Клиническое питание. — 2003. — № 4. — С. 1–10.

Поступила 03.09.2007

УДК 614.876:546.36]:576.353.3.001.6

### МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНКОРПОРАЦИИ $^{137}\text{Cs}$

Альжабар Абдулкадер

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты изучения влияния инкорпорации  $^{137}\text{Cs}$  в количестве 60 Бк/кг на митохондриальное окисление кусочков селезенки крыс. Показано увеличение доли FAD-зависимого окисления и наличие разобщения в системе сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования селезенки, которое не сопровождается выраженной стимуляцией ее дыхательной активности.

Ключевые слова: селезенка, митохондриальное окисление, инкорпорация,  $^{137}\text{Cs}$ .

### MITOCHONDRIAL OXIDATION OF A SPLEEN OF RATS IN CONDITIONS INCORPORATION $^{137}\text{Cs}$

Aljabar Abdulkader

Gomel State Medical University

In the paper results of studying of influence of incorporation  $^{137}\text{Cs}$  in quantity of 60 Bq/kg on mitochondrial oxidation of slices of a spleen of rats are presented. It is shown, increase in a share of FAD-dependent oxidation and presence the uncoupling of oxidative phosphorylation spleens which is not accompanied by the expressed stimulation of its respiratory activity.

Key words: spleen, mitochondrial oxidation, incorporation,  $^{137}\text{Cs}$ .

#### Введение

Спустя более 20 лет после Чернобыльской катастрофы проблема последствий радиационного воздействия на иммунную систему человека остается одной из наиболее актуальных, а выявленные нарушения иммунитета [1] во многих случаях не находят научного обоснования с позиций «классической» радиобиологии [4]. Имеется точка зрения, согласно которой ведущая роль при этом принадлежит не прямому воздействию радиации, а социально-психологическим эффектам, однако экспе-

рименты на животных, у которых указанные факторы практически отсутствуют, свидетельствуют о наличии выраженных эффектов малых доз радиации на все звенья иммунной системы.

Среди различных органов иммунной системы селезенка, которую долго считали необязательным органом, занимает особое место. В настоящее время установлено, что она выполняет исключительно важную, хотя не до конца понятную функцию в инициации, формировании и поддержании иммунного ответа, особенно при попадании антигена